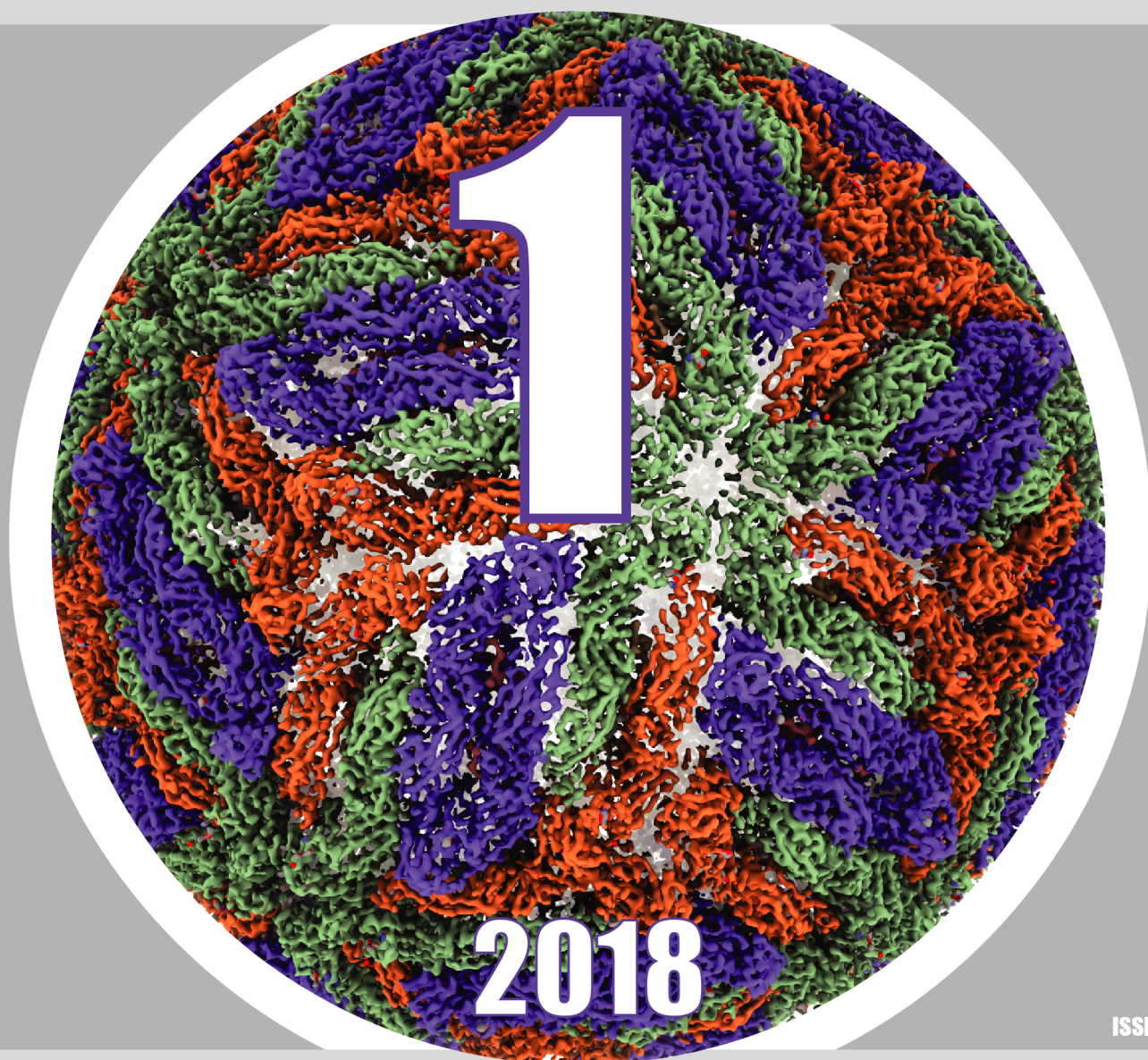


anno II - N° 1 - GENNAIO/FEBBRAIO 2018



# La Chimica e l'Industria online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



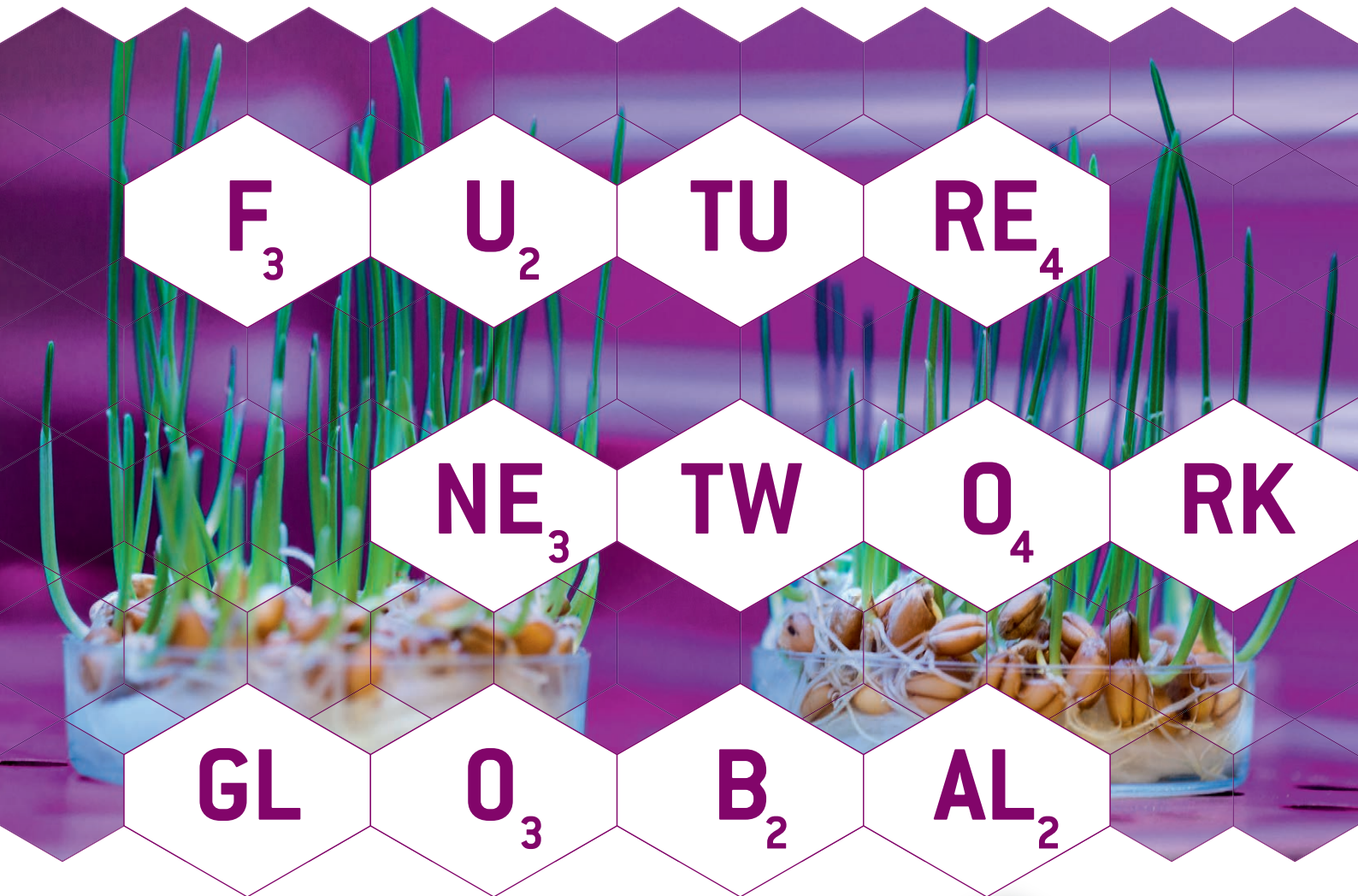
ISSN 2283-544X

**In questo numero si parla di:**

**Nobel per la Chimica alla crio-microscopia elettronica,  
premi della SCl, principi attivi farmaceutici**



Messe München  
Connecting Global Competence



## The World's No.1

Il più grande salone internazionale dedicato alla tecnica di laboratorio presenta un'offerta completa di prodotti e soluzioni per laboratori aziendali e di ricerca.

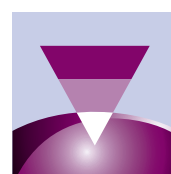
In fiera vi aspettano il convegno scientifico di alto profilo analytica conference, anteprime mondiali, le ultimissime novità di prodotto, gli esclusivi Live Labs, mostre speciali, forum e Focus Days!

Contatti per l'Italia: Monacofiere, Tel. +39 02 4070 8301, [visitatori@monacofiere.com](mailto:visitatori@monacofiere.com)

Live Lab  
Pad. A3

April 10–13, 2018 | **analytica exhibition**  
April 10–12, 2018 | **analytica conference**

26th International Trade Fair for Laboratory Technology,  
Analysis, Biotechnology and analytica conference  
[www.analytica.de](http://www.analytica.de)



**analytica**



# OCCORRE PIÙ RICERCA PER RICICLARE E RIUTILIZZARE LE PLASTICHE E SALVARE L'AMBIENTE



La Comunità Europea nel gennaio 2018 ha proposto una strategia per il riciclo ed il riutilizzo della plastica, con l'obiettivo, da realizzare entro il 2030, di diminuire l'inquinamento soprattutto del mare, sviluppando nuove tecnologie con cui i prodotti in plastica dovranno essere progettati, realizzati, utilizzati e riciclati. Quindi lo scopo è di attuare un'economia circolare con una maggiore tutela dell'ambiente e la contemporanea realizzazione di una strategia di decarbonizzazione e di rispetto degli accordi di Parigi sui cambiamenti climatici.

È previsto che saranno sviluppate nuove norme sugli imballaggi per facilitare il loro riciclo, accrescere la domanda di plastica riciclata, aumentare la raccolta differenziata e lo smistamento dei rifiuti. L'obiettivo è ridurre l'uso di sacchetti di plastica e di altri prodotti di plastica monouso, o usa e getta (bicchieri, bottiglie, piatti, posate etc.), e attrezzi da pesca, limitare l'uso

delle microplastiche nei prodotti (minori di 5 mm, utilizzate nei cosmetici e nei detersivi) e stabilire un'etichettatura delle plastiche biodegradabili e compostabili. Nuove regole saranno stabilite per uniformare le tecnologie di imballaggio e rendere i contenitori più utilizzati (dalle bottiglie a quelli per i detersivi) molto più facilmente riciclabili.

Saranno inoltre proposte nuove leggi per gli impianti portuali di raccolta per garantire che i rifiuti generati a bordo di imbarcazioni o raccolti in mare non siano abbandonati, ma riportati a terra. Per ottenere tutti questi risultati e ridurre al minimo i rifiuti di plastica sarà sostenuta l'innovazione con 100 milioni di euro di finanziamenti per lo sviluppo di materiali plastici più intelligenti e maggiormente riciclabili, per processi di riciclaggio più efficienti e per tracciare e rimuovere le sostanze pericolose e i contaminanti dalle materie plastiche riciclate. La Commissione faciliterà l'identificazione, la separazione, il riutilizzo e il riciclo delle materie plastiche da parte dei cittadini, sostenendo campagne di sensibilizzazione nazionali, promuovendo misure *ad hoc*, come il vuoto a rendere, e ratificando norme armonizzate per la definizione e l'etichettatura delle materie plastiche compostabili e biodegradabili. Saranno, infine, prese iniziative in tutto il mondo per proporre soluzioni globali e sviluppare azioni in comune per ridurre l'inquinamento dei mari.

Jyrki Katainen, vicepresidente della Commissione UE responsabile per l'occupazione, la crescita, gli investimenti e la competitività, ha detto: "Stiamo gettando le



basi per una nuova economia circolare della plastica e orientando gli investimenti in questo senso: in tal modo contribuiremo a ridurre i rifiuti sulla terra, nell'aria e nei mari, offrendo al contempo nuove opportunità per l'innovazione, la competitività e un'occupazione di alta qualità. L'industria europea ha la grande occasione di sviluppare una leadership mondiale nelle nuove tecnologie e materiali e i consumatori hanno la possibilità di compiere scelte consapevoli a favore dell'ambiente".

Appena il 6% dei prodotti europei di plastica proviene da plastica riciclata e finora l'85% degli scarti plastici raccolti dagli Europei era rigenerato in Cina, ma questo non avverrà più nel futuro. Il riciclo della plastica è modesto rispetto a vetro, carta o metalli, pur essendo le plastiche il terzo prodotto di sintesi dopo l'acciaio ed il cemento. Il settore delle materie plastiche in Europa genera 340 miliardi di fatturato, con 1,5 milioni di addetti e produce ogni anno 25,8 milioni di tonnellate di spazzatura plastica, della quale se ne riesce a raccogliere appena il 30%, mentre il 39% viene bruciato negli inceneritori e il 31% finisce in discarica. Il 95% del valore dei materiali plastici da imballaggio, qualcosa tra i 70 e i 105 miliardi annui di euro, va perso dopo un brevissimo ciclo di utilizzo. In tutto il mondo, e soprattutto in Asia, finiscono ogni anno negli oceani da 5 a 13 milioni di tonnellate di plastiche, l'80% dell'immondizia che arriva al mare.

L'Europa inquina assai meno, ma sempre troppo: ogni anno nel mare arrivano da 150 mila a 500 mila tonnellate di plastica. La Commissione Europea ha inoltre chiesto che deve essere ben chiarito il ciclo di vita delle plastiche biodegradabili e compostabili. Secondo il documento della Commissione UE, l'industria delle materie plastiche, con l'incenerimento dopo l'uso, produce 400 milioni di tonnellate di anidride carbonica l'anno, equivalente ad un potenziale di 3,5 miliardi di barili di petrolio, e l'inquinamento di un milione di tonnellate di plastica ed equivalente al movimento di un milione di macchine.

Per rendere il riciclaggio redditizio per le imprese devono essere sviluppate nuove norme sugli imballaggi al fine di migliorare la riciclabilità delle materie plastiche utilizzate sul mercato e accrescere la domanda di contenuto di plastica riciclata; inoltre con l'aumento della plastica raccolta, si renderebbe necessaria la creazione di impianti di riciclaggio perfezionati e con una capa-

cià maggiore, oltre a un sistema per la raccolta differenziata e un migliore smistamento dei rifiuti in tutta l'UE. Occorre adottare materie prime di riciclo anche negli imballaggi per alimenti e strumenti devono essere individuati per raccogliere le bottigliette usa-e-getta e per la plastica usata in agricoltura e nelle attività del mare (navi e pesca). Serve investire in innovazione, nel riciclo chimico (tornare alle molecole elementari da cui si possa produrre nuova plastica) e, nel settore delle bioplastiche, sviluppare la ricerca per arrivare a plastiche capaci di biodegradarsi correttamente anche in mare. I produttori di materie plastiche esprimono parere sostanzialmente favorevole alla nuova strategia europea sulla plastica presentata oggi dalla Commissione Europea.

Vengono condivisi gli obiettivi e le indicazioni UE sulle principali azioni da intraprendere, in particolare per rafforzare il riuso e il riciclo delle materie plastiche, per ridurre la dispersione dei rifiuti nell'ambiente e per un utilizzo più efficiente delle risorse.

PlasticsEurope Italia, associazione di Federchimica, condivide pienamente i contenuti riguardanti il fine vita dei prodotti e, in particolare, il danno dello spargimento della plastica in mare che riguarda non solo l'Europa, ma anche i Paesi in via di sviluppo. Inoltre propone di adottare misure adeguate affinché i cittadini, in particolare i giovani, assumano comportamenti più responsabili nell'utilizzo dei manufatti in plastica e nella gestione del loro fine vita. PlasticsEurope Italia ha firmato il "Plastics 2030 - Voluntary Commitment" per allinearsi all'associazione europea in questa sfida, che richiederà investimenti, capacità di innovazione e apertura al dialogo. La strategia di "Plastics 2030" prevede, in particolare, di incrementare il riuso e il riciclo delle materie plastiche con l'ambizione di raggiungere il 60% per gli imballaggi in plastica entro il 2030 ed entro il 2040 il 100% di riutilizzo, riciclo e/o recupero di tutti gli imballaggi in plastica nell'UE-28. "Plastics 2030" conferma anche l'impegno nel prevenire la dispersione delle materie plastiche nell'ambiente, in particolare promuovendo iniziative e progetti finalizzati ad accrescere la consapevolezza di comportamenti sostenibili da parte dei consumatori negli Stati Membri. L'associazione potenzierà il programma industriale per prevenire la dispersione dei granuli di plastica. Ciò comporterà la realizzazione di ulteriori ricerche su materie prime alternative; aggiornamenti degli studi sul ciclo di vita dei prodotti in plastica e delle dichiarazioni ambientali. Questa nuova strategia deve fare capire ai cittadini che devono sapere identificare le plastiche, come riutilizzarle e riciclarle.

# TRIBUNALE DI TREVISO

Invito ad offrire per l'acquisto di immobile e impianto industriale  
N. REG. FALL. N. 108/2015



Si rende noto che il Fallimento intende cedere tramite procedura competitiva in UNICO LOTTO il IMPIANTO INDUSTRIALE appreso al fallimento suddetto, sito in Comune di San Giorgio di Nogaro (UD), Via Torricelli n. 1, costituito da:

- a) piena proprietà di un capannone industriale e di fabbricati tecnici per c.a. 4000 mq e di terreni industriali pertinenziali per c.a. 35.000 mq;
- b) contratto di locazione finanziaria (leasing) dell'impianto fotovoltaico e subentro nelle due convenzioni sottoscritte con GSE S.P.A. e nell'atto di pegno su crediti.
- c) impianto per la produzione di glicerina e dei serbatoi per lo stoccaggio del prodotto.

OFFERTA MINIMA EURO 1.000.000,00 (un milione/00).

Gli interessati dovranno far pervenire la propria offerta irrevocabile di acquisto entro e non oltre il giorno 16 APRILE 2018, depositandola presso lo Studio del Curatore previo appuntamento telefonico, completa delle generalità dell'offe-

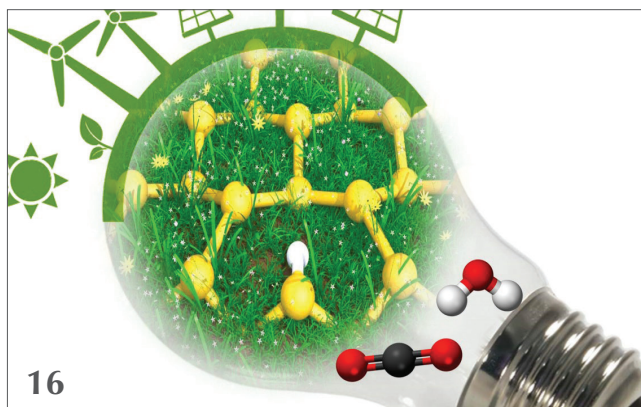
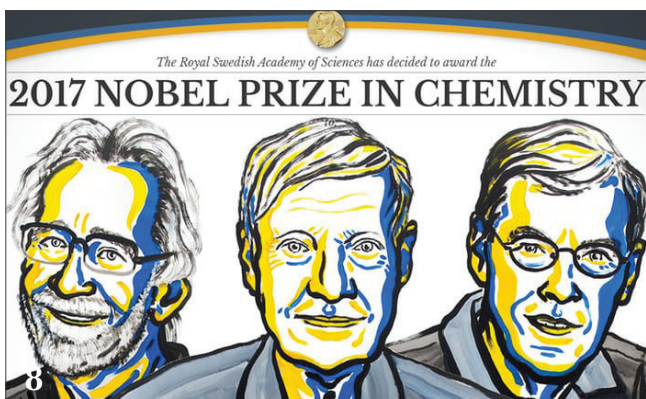
rente, del prezzo offerto e di assegno circolare a cauzione di importo pari al 10% del prezzo offerto intestato alla procedura fallimentare.

L'offerta dovrà anche contenere l'impegno irrevocabile a partecipare alla procedura di vendita competitiva che il Curatore esperirà.

La pubblicazione del presente avviso non comporta alcun obbligo o impegno da parte della Procedura a contrarre, né alcun diritto o pretesa, per qualsiasi ragione o causa, in capo ai soggetti interessati all'acquisto.

Per la descrizione dei beni e ulteriori specifiche per la presentazione delle offerte si rinvia alla perizia di stima e all'invito ad offrire integrale pubblicati su [www.fallimentitreviso.com](http://www.fallimentitreviso.com), [www.tribunale.treviso.it](http://www.tribunale.treviso.it), [www.asteannunci.it](http://www.asteannunci.it), [www.asteavvisi.it](http://www.asteavvisi.it), [www.rivistaastegiudiziarie.it](http://www.rivistaastegiudiziarie.it), [www.canaleaste.it](http://www.canaleaste.it), [www.asteonline.it](http://www.asteonline.it), [www.ivgtreviso.it](http://www.ivgtreviso.it), oppure contattare lo Studio del Curatore Dott. Massimo Vendramin, tel. 0422-490083 ed e-mail [studio@massimovendramin.191.it](mailto:studio@massimovendramin.191.it), pec: [f108.2015treviso@pecfallimenti.it](mailto:f108.2015treviso@pecfallimenti.it).

Copertina: struttura tridimensionale ad alta risoluzione ottenuta tramite crio-EM del capsido del virus Zika ad una risoluzione di 3,8 Å. Dall'articolo di di Swuec, Santo, Bolognesi, pag. 8



### EDITORIALE

- 3** OCCORRE PIÙ RICERCA PER RICICLARE E RIUTILIZZARE LE PLASTICHE E SALVARE L'AMBIENTE  
Ferruccio Trifirò

### CHIMICA & NOBEL

- 8** CRIO-MICROSCOPIA ELETTRONICA DI BIO-MACROMOLECOLE. IL NOBEL PER LA CHIMICA 2017  
Paolo Swuec, Nadia Santo, Martino Bolognesi

### CHIMICA & GREEN CHEMISTRY

- 16** CHIMICA CON ENERGIA RINNOVABILE  
Gabriele Centi, Siglinda Perathoner

### CHIMICA & ENERGIA

- 22** LUCE, CHIMICA ED ENERGIA: UN LUNGO VIAGGIO  
Nicola Armaroli

### CHIMICA & CATALISI

- 30** CATALISI IN MEZZI MICELLARI: SOLO GREEN CHEMISTRY?  
Giorgio Strukul
- 38** CATALISI PER LO SVILUPPO SOSTENIBILE  
Matteo Monai

### CHIMICA & COMUNICAZIONE SCIENTIFICA

- 44** NON CI SONO MOLECOLE MALVAGIE: CONOSCENZA E DIVULGAZIONE PER CONTRASTARE LA "CATTIVA" CHIMICA  
Matteo Guidotti

### CHIMICA & TECNOLOGIE CHIMICHE

- 50** TEORIA DEL FUNZIONALE DELLA DENSITÀ E TERAPIA FOTODINAMICA: UN MATRIMONIO PROMETTENTE  
Marta E. Alberto, Bruna C. De Simone, Tiziana Marino, Gloria Mazzone, Emilia Sicilia, Marirosa Toscano, Nino Russo

### CHIMICA & FARMACEUTICA

- 55** BORSE DI STUDIO E PREMI DELLA DIVISIONE DI CHIMICA FARMACEUTICA 2018
- 56** SOSTENIBILITÀ NELLA SINTESI DI PRINCIPI ATTIVI FARMACEUTICI  
Daniele Vigo, Oreste Piccolo, Michele Tragni, Margus Eek, Marju Laars, Artur Noole, Malle Schmidt

### PAGINE DI STORIA

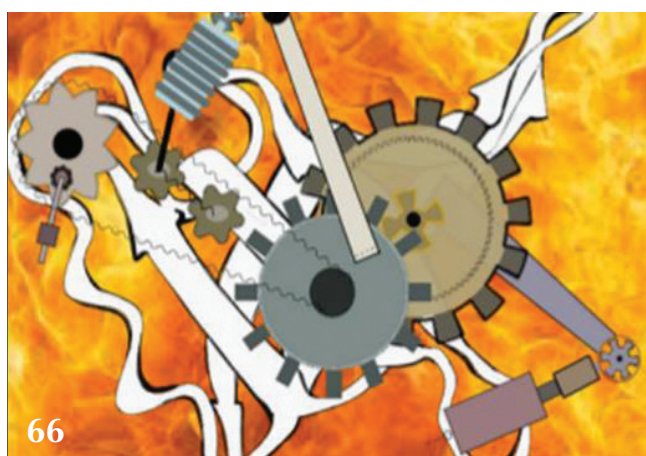
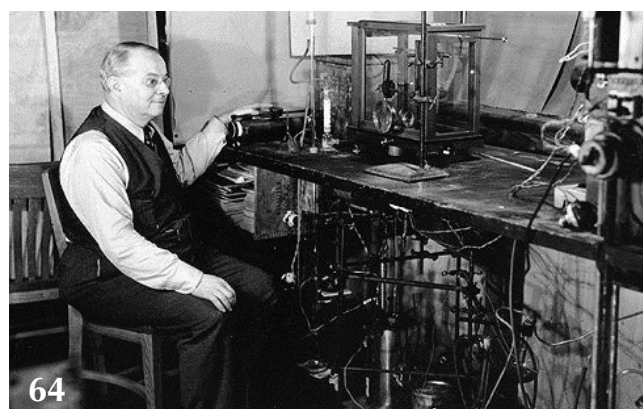
- 64** IL GAS CHE ROVINÒ LA FESTA  
Marco Taddia

### DALLA LETTERATURA

- 66** a cura di Silvia Causeruccio e Monica Civera

### LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

- 68** NOTERELLE SUL PETROLIO  
Claudio Della Volpe



**la Chimica e l'Industria online**  
Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

[http://www.soc.chim.it/riviste/chimica\\_industria/catalogo](http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo)

**DIRETTORE RESPONSABILE**  
Ferruccio Trifirò

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

**COMITATO DI REDAZIONE**  
Alessandro Abbotto, Federico Bella, Nicola Cardelicchio,  
Martino Di Serio, Daniele Donati, Matteo Guidotti, Oreste Piccolo,  
Anna Simonini, Marco Taddia, Ferruccio Trifirò, Fiorenza Viani

**COMITATO SCIENTIFICO**  
Angela Agostiano, Alberto Albinati, Vincenzo Barone,  
Luigi Campanella, Sergio Carrà, Donatella Caruso,  
Silvia Colombo, Gabriele Costantino, Gianluca Farinola,  
Carla Isernia, Aldo Laganà, Francesco Paolucci, Italo Pasquon,  
Francesco Luigi Pignataro, Raffaele Riccio, Adriana Saccone,  
Elena Selli, Lucia Toniolo, Giovanni Villani

**Chimica-Industria online**

**Con te anche su tablet e cellulare**  
Scarica la app per iOS e Android

**HANNO COLLABORATO**  
Silvia Cauteruccio, Monica Civera,  
Claudio Della Volpe

**PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE**  
Sara Moscardini - info@hamletcommunication.com - Skype: hamlet262

**CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ**  
Agicom Srl  
Viale Caduti in Guerra, 28 - Castelnuovo di Porto (Roma)  
Tel. +39 06 9078285, fax +39 06 9079256  
agicom@agicom.it  
Skype: agicom.advertising

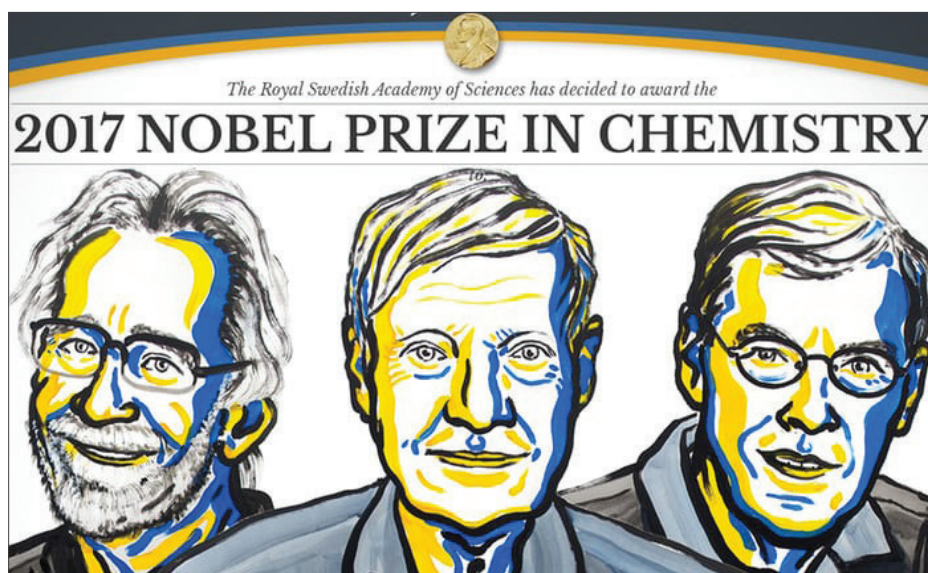
**EDITORE**  
PAS-SCI Srl  
Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017  
ISSN 2283-544X

PAOLO SWUEC<sup>A</sup>, NADIA SANTO<sup>B</sup>, MARTINO BOLOGNESI<sup>A</sup><sup>A</sup>DIPARTIMENTO DI BIOSCIENZE E CENTRO PER LA RICERCA PEDIATRICA  
"ROMEO ED ENRICA INVERNIZZI", UNIVERSITÀ DI MILANO<sup>B</sup>UNITECH NOLIMITS, PIATTAFORME TECNOLOGICHE DI ATENEO, UNIVERSITÀ DI MILANO  
MARTINO.BOLOGNESI@UNIMI.IT

# CRIO-MICROSCOPIA ELETTRONICA DI BIO-MACROMOLECOLE. IL NOBEL PER LA CHIMICA 2017

*Il Premio Nobel per la Chimica 2017 riconosce la spettacolare e recente evoluzione della crio-microscopia elettronica. La messa a punto di tecniche sperimentali, algoritmi di calcolo e la disponibilità di nuovi detectors ad alta sensibilità consente lo studio della struttura tridimensionale di macromolecole biologiche con risoluzione quasi atomica. Bersagli significativi sono le proteine di membrana, complessi tra proteine o proteine/acidi nucleici e particelle subcellulari, quali il ribosoma.*



## Microscopia elettronica di macromolecole biologiche

Considerato che la comprensione a livello molecolare di ogni processo biologico implica capire come atomi diversi interagiscano tra loro in uno specifico intorno macromolecolare, o come si formino/rompano legami covalenti, lo studio delle proteine, degli

acidi nucleici e di altre (macro)molecole biologiche a risoluzione atomica costituisce lo scopo fondamentale della *Biologia Strutturale*. Metodi sviluppati a questo fine nel corso degli ultimi decenni, e riconosciuti da numerosi premi Nobel, includono la cristallografia a raggi X e la risonanza magnetica nucleare (NMR). Tali metodi, che negli anni hanno mietuto evidenti successi sia come diffusione sia come significatività dei risultati conseguiti (si veda ad esempio il data-base Protein Data Bank: [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)),

si basano su principi fisici e particolarità operative diverse. Da un lato, l'approccio cristallografico, che richiede l'uso di cristalli (non sempre facilmente ottenibili per alcune classi di macromolecole biologiche, o per loro complessi), può portare a risoluzioni molto alte (<1,5 Å), in grado di distinguere con precisione gli atomi nel sito attivo di un





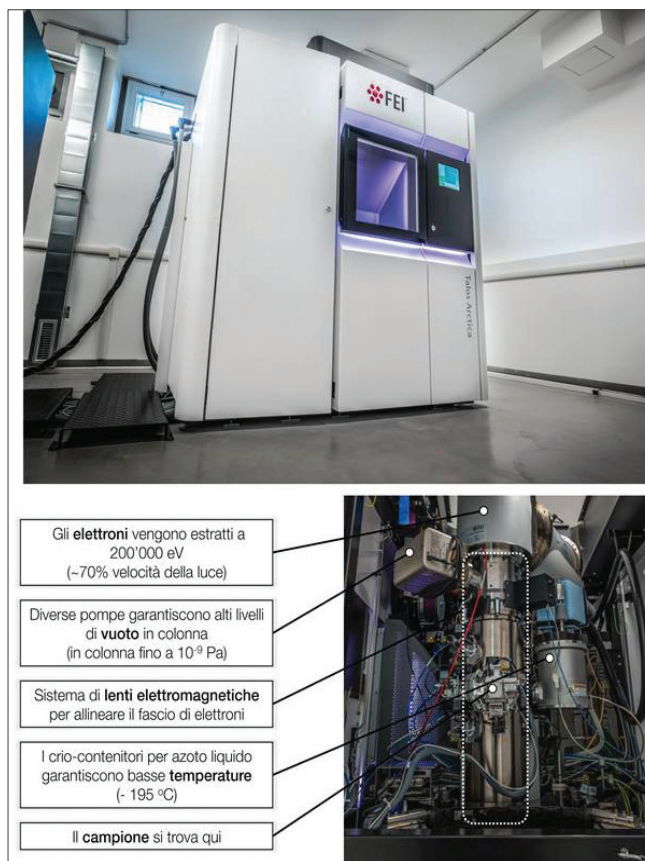


enzima. Dall'altro, l'NMR, che opera in soluzione, è particolarmente informativo sulla dinamica delle macromolecole, ma è spesso limitato a sistemi con massa molecolare inferiore a 50 kDa.

Oggetti molto piccoli possono essere studiati con un microscopio ottico, ma, come noto, la risoluzione dei dettagli cade in difetto quando il campione da analizzare è di dimensioni inferiori a quelle della lunghezza d'onda della luce visibile.

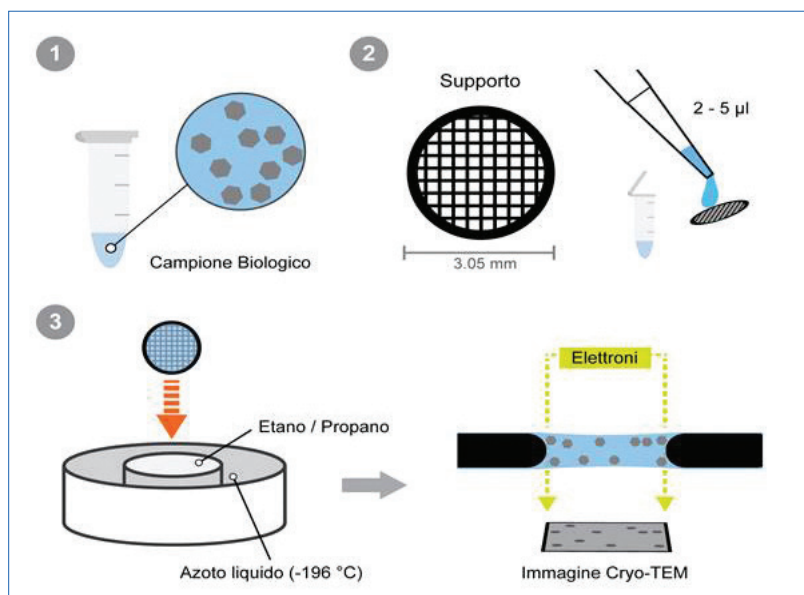
Il fisico francese Louis-Victor de Broglie (1892-1987) formulò l'ipotesi che particelle cariche in movimento potessero comportarsi come fasci di luce, ed essere quindi dotate di proprietà ondulatorie; infatti, inviando un fascio di elettroni sul campione, è possibile ricavare figure di diffrazione. La scoperta che un fascio di elettroni è assimilabile ad un'onda aprì quindi nuove opportunità di indagine, colte successivamente da Ernst Ruska che scoprì che il campo magnetico generato da un solenoide attraversato da corrente può focalizzare un fascio di elettroni e costruì insieme a Max Knoll il primo prototipo di microscopio elettronico nel 1931. Tale scoperta gli varrà il Nobel per la Fisica nel 1986 [1]. Ruska ed altri ricercatori perfezionarono lo strumento negli anni successivi fino ad arrivare a un modello "commerciale" nel 1939 da parte di Siemens.

Alla luce di quanto sopra descritto, e dei successivi sviluppi tecnologici, la microscopia elettronica introduce quindi una sorta di nuovo paradigma nella Biologia Strutturale. Gli elettroni infatti interagiscono con gli atomi in maniera più efficiente dei raggi X, possono essere focalizzati con lenti elettromagnetiche, presentano lunghezze d'onda molto brevi dal punto di vista ondulatorio ed offrono il vantaggio di esaminare i campioni in soluzione, sotto condizioni native prossime a quelle delle macromolecole *in vivo*. In particolare, considerato che gli elettroni vengono accelerati nel sistema ottico del microscopio (circa al 70% della velocità della luce) con potenziali dell'ordine di 200-300 kV, secondo l'equazione di de Broglie, la lunghezza d'onda della radiazione associata al moto di queste particelle cariche è dell'ordine di qualche centesimo di Å, in linea di principio più che adatta a risolvere atomi di carbonio legati covalentemente in una proteina o in una molecola di DNA (Fig. 1).



**Fig. 1 - Immagine di un moderno crio-microscopio elettronico, il ThermoFisher Scientific™ Talos™ Arctica S/TEM (200 kV FEG) in dotazione all'Università degli Studi di Milano e parte del Centro per la Ricerca Pediatrica "Romeo ed Enrica Invernizzi". Nel pannello inferiore, interno del microscopio elettronico con caratteristiche associate al suo funzionamento**

Nonostante queste interessanti proprietà, l'applicazione della microscopia elettronica a campioni biologici non è del tutto scontata, come osservato fin dal 1933 da Ladislaus Marton [2], il quale contestava l'applicabilità del "super-microscopio" allo studio di materiale biologico principalmente per due motivi. L'energia degli elettroni depositata sul materiale organico durante l'interazione (definita da Marton come un fenomeno di "bombardamento elettronico") avrebbe causato la distruzione dello stesso campione. Inoltre, per permettere la corretta emissione del fascio elettronico, la camera interna del microscopio deve essere mantenuta ad elevati livelli di vuoto ( $<10^{-7}$  Pa), da cui la difficoltà di preservare durante la misura le molecole d'acqua intrinsecamente associate al campione biologico.



**Fig. 2 - Rappresentazione del processo di vitrificazione del campione biologico:**  
 1) la soluzione contenente il campione biologico opportunamente purificato;  
 2) pochi microlitri della soluzione contenente il campione vengono applicati al supporto metallico (*grid*); 3) il supporto viene rapidamente immerso nel liquido criogenico, tipicamente etano liquido tenuto in temperatura da azoto liquido contenuto nella camera circostante, in modo da ottenere uno strato vitreo in cui le singole macro-molecole sono sospese

Diverse furono le soluzioni esplorate al fine di superare queste criticità. Dal 1940 in poi, si sviluppò una modalità di preparazione del campione che consentiva di ottenere immagini ad alto contrasto conferendo al campione biologico una maggiore resistenza al danno da radiazione elettronica. Questa tecnica, tutt'ora in uso, ed altrimenti nota come *negative staining EM*, consiste nell'applicare al campione una soluzione di sali di metalli pesanti (tipicamente acetato di uranile) che agisce da agente di contrasto, e fissaggio [3-5]. Nel 1968, lo sviluppo di questa tecnica permise a David DeRosier e Aaron Klug di risolvere la prima struttura 3-D di un complesso multiproteico, la coda del fago T4 [6]. Sebbene le immagini prodotte tramite *negative staining EM* presentino un elevato contrasto, l'informazione strutturale estraibile dipende grosso modo da deposizione e granulosità dell'agente di contrasto. Superare il limite risolutivo imposto dall'utilizzo di soluzioni contenenti metalli pesanti implicava disporre di un campione nel suo stato idratato nativo, ovvero non fissato, e comunque richiedeva la protezione dello stesso campione dal danno da radiazione. Da questa esigenza nacque l'idea di congelare il campione biologico nel suo stesso tampone, in modo da minimizzare l'evapora-

zione delle molecole d'acqua e attenuare i danni della radiazione elettronica. A partire dal 1950 si sviluppò la *cryo-electron microscopy* (Cryo-EM), metodo secondo cui il campione biologico in soluzione è rapidamente congelato per immersione in opportuno agente criogenico, un processo definito come "vitrificazione" [7-9]. Si ottenne così un sostanziale progresso nella qualità dell'informazione proveniente dal campione, informazione che non dipendeva più (e indirettamente) dall'agente di contrasto, ma derivava direttamente dalla differenza tra le proprietà della macromolecola in studio e quelle del suo intorno nei confronti degli elettroni incidenti.

Il 1990 vide un passo cruciale per la Cryo-EM: Richard Henderson dimostrò la possibilità di ottenere la struttura 3-D di una macromolecola biologica, in assenza di agenti di contrasto e a temperature criogeniche. Per ottenere la struttura 3-D della proteina batteriorodopsina ad una risoluzione di 7 Å, Henderson intuì che raccogliendo migliaia di immagini singole della proteina stessa (intesa come "single particle") e sommandole secondo la loro orientazione si poteva aumentare il rapporto segnale/rumore, ottimizzando l'informazione ricercata [10]. Negli anni a seguire diverse furono le strutture con risoluzioni dell'ordine di 1 nm ottenute per campioni biologici preparati per vitrificazione a temperature criogeniche [11-14]. Al 2010, la Cryo-EM si affermava quindi come parte integrata del processo di caratterizzazione morfologica, strutturale e funzionale di composti biologici, materiali organici e nano-particolati.

### La "Single Particle Cryo-Electron Microscopy"

L'esperienza internazionale maturata tra il 1990 e il 2010, tuttavia, non risolveva interamente il problema del danno alle molecole di campione indotto dalla radiazione elettronica. Di fatto, si stima che per ogni elettrone che concorre alla formazione dell'immagine nel microscopio, altri tre dissiperanno la loro energia sotto forma di diversi eventi, portando alla rottura di legami e alla frammentazione irreversibile della struttura molecolare in esame. Per arrivare alla



“single particle cryo-EM”, che ha valso il Premio Nobel per la Chimica 2017, sono stati necessari progressi sia nelle tecniche di crio-congelamento che nello sviluppo di detector particolarmente sensibili (quest’ultima una conquista degli ultimi 5 anni).

### Crio-congelamento

L’intero processo sperimentale della crio-microscopia elettronica dipende dall’abilità di congelare la soluzione tampone acquosa così rapidamente da assicurare che l’acqua solidifichi in forma amorfa (Fig. 2). Ancora oggi, il metodo si basa su quanto sviluppato da Dubochet e colleghi, ossia nella rapida immersione del campione biologico in un liquido criogeno, a temperature prossime a quelle di ebollizione dell’azoto liquido (-196 °C). Tra i criogeni più utilizzati vi è l’etano liquido per via del suo punto di fusione (-183 °C) appena superiore a quello di ebollizione dell’azoto liquido e per la sua capacità termica (68,5 J/mol·K) simile a quella dell’acqua (74,5 J/mol·K). Generalmente, il processo di vitrificazione di un campione biologico ai fini dell’analisi Cryo-EM ha inizio con la scelta del supporto, detto *grid* (per la sua struttura finemente reticolata), consistente in un disco metallico (rame, oro, nichel, molibdeno, tra i più adoperati) del diametro di 3,05 mm coperto da un sottile strato di carbonio amorfo, o meno comunemente da grafene, oro o altri materiali (SiN, SiC, SiO<sub>2</sub> o lega TiSi). Al supporto vengono applicati 2-5 microlitri della soluzione contenente il campione biologico da analizzare a concentrazioni 0,05-5 micromolare (Fig. 2). Una volta applicato il campione al supporto, si rimuove il volume in eccesso con carta da filtro e si immerge rapidamente la grid nel liquido criogenico. Onde evitare la nucleazione delle molecole d’acqua in cristalli di ghiaccio è necessario che la temperatura scenda molto rapidamente (10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> K/s). Le successive fasi di trasferimento del campione, caricamento nel microscopio e acquisizione delle immagini delle macro-molecole sospese nel sottile strato di ghiaccio vitreo avvengono tutte a temperature criogeniche (azoto liquido; Fig. 2).

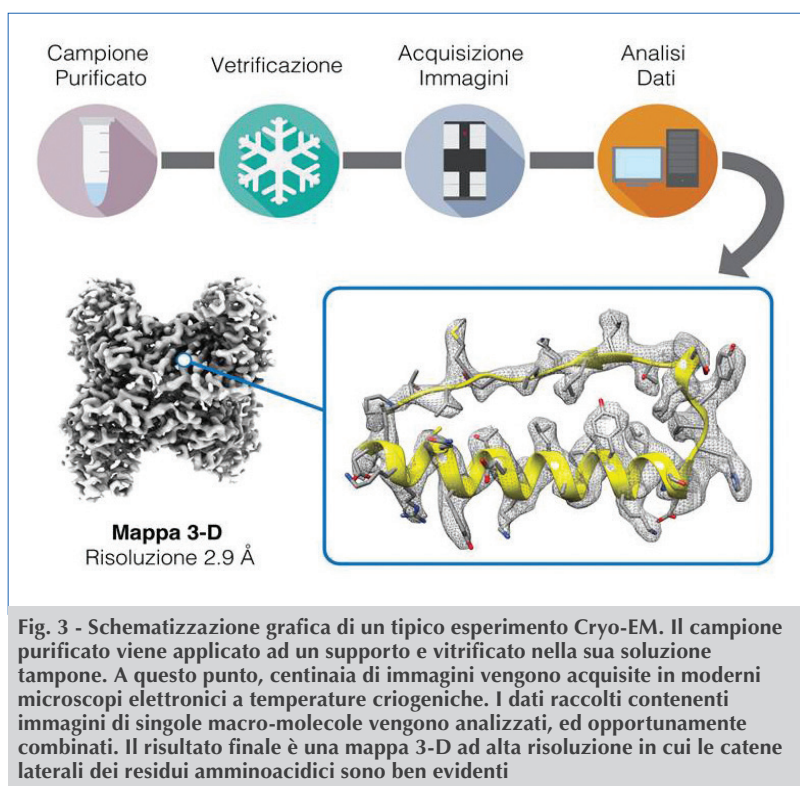


Fig. 3 - Schematizzazione grafica di un tipico esperimento Cryo-EM. Il campione purificato viene applicato ad un supporto e vitrificato nella sua soluzione tampone. A questo punto, centinaia di immagini vengono acquisite in moderni microscopi elettronici a temperature criogeniche. I dati raccolti contenenti immagini di singole macro-molecole vengono analizzati, ed opportunamente combinati. Il risultato finale è una mappa 3-D ad alta risoluzione in cui le catene laterali dei residui aminoacidici sono ben evidenti

### Electron counting detectors

Le prime acquisizioni d’immagini da microscopio elettronico furono effettuate utilizzando lastre fotografiche. Il supporto fotografico fornisce ampie visuali del campione analizzato assicurando una buona integrazione del segnale; l’energia dell’elettrone viene, infatti, direttamente trasferita ai microscopici cristalli d’alogenuro d’argento. L’uso delle lastre fotografiche imponeva però un’analisi del campione in differita, poiché ogni lastra doveva essere sviluppata e successivamente scannerizzata. Per questo motivo nel 1990 i microscopisti elettronici accolsero con grande entusiasmo i primi dispositivi CCD (*Charge-Coupled Device*) che permettevano una risposta immediata, e quindi maggiore controllo delle condizioni sperimentali, a scapito dell’efficienza nell’acquisizione del segnale e della qualità dell’immagine. La vera “rivoluzione nella risoluzione” in Cryo-EM avvenne nel 2012 con l’entrata nel mercato di una nuova generazione di dispositivi, meglio conosciuti come *Direct Electron Detectors* (DED), che combinavano l’immediatezza della risposta in fase di analisi all’elevata efficienza nel registrare il segnale. A differenza dei dispositivi CCD, in un DED l’elettrone si deposita direttamente sul sensore (senza subire con-

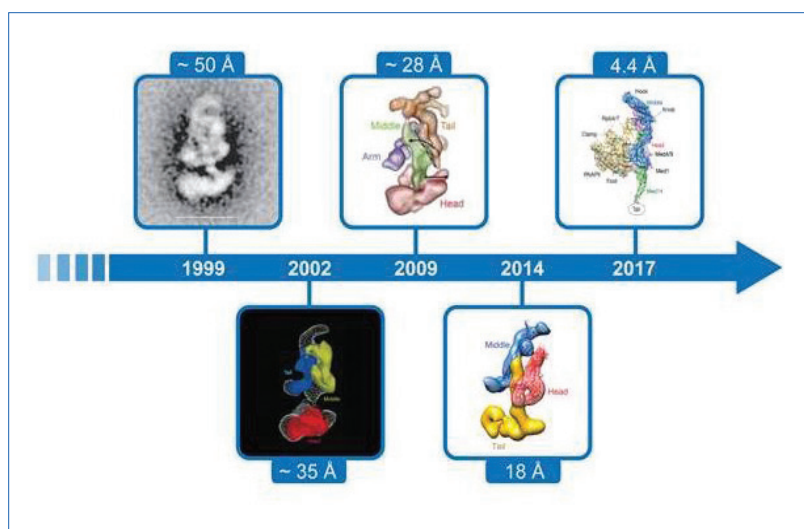


Fig. 4 - L'evoluzione del potere risolutivo della microscopia elettronica negli anni ha permesso la caratterizzazione ad alta risoluzione dell'architettura del complesso mediatore, il fattore di regolazione della trascrizione del DNA nella cellule eucariotiche

versioni tramite scintillatore e fibra ottica) costituito da un sottile strato di ossidi metallici semiconduttori (15-75  $\mu\text{m}$ ). Inoltre, la velocità d'acquisizione dei DED permette di raccogliere numerosi fotogrammi per una sola esposizione, dando luogo ad una sorta di filmato in cui la (bassa) dose elettronica cui è sottoposto il campione è distribuita uniformemente sui singoli fotogrammi. Tale modalità di acquisizione è fondamentale per permettere la correzione, in fase di analisi computazionale, dello spostamento e del danno subito dalle singole molecole, fenomeni ambidue indotti dalla radiazione elettronica.

### Supporti algoritmici e di computing

In un esperimento Cryo-EM (Fig. 3) migliaia d'immagini, dette *micrographs*, vengono acquisite al microscopio elettronico (tipicamente 1-5 Tb di dati grezzi per esperimento); ognuna di esse contenente centinaia di singole macromolecole, dette *particles*, distribuite nello strato vitreo (tipicamente 50-200 *particles per micrograph*). Il risultato finale è un insieme contenente centinaia di migliaia d'immagini di singole molecole da analizzare e combinare secondo l'orientazione e la conformazione assunta da ciascuna, con lo scopo di sommare il segnale e minimizzare il rumore di fondo. Una tale analisi comporta elevati carichi computazionali, sia per quanto riguarda il calcolo che per l'archiviazione dei dati (Fig. 3). Al fine di superare queste criticità, da alcuni anni i processi di calcolo

più intensi vengono affidati a server basati su più unità d'elaborazione grafica (GPU, dall'inglese *graphic processing unit*) in considerazione della loro elevata velocità di "number crunching". L'implementazione del calcolo su GPU permette di ottenere mappe 3-D ad alta risoluzione in tempi tipicamente inferiori ai due giorni.

### I contributi dei tre Premi Nobel

Il Premio Nobel per la Chimica 2017 è stato conferito a Jacques Dubochet (Università di Losanna), Joachim Frank (Columbia University, New York) e Richard Henderson (MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK) "for developing cryo-electron microscopy for the high-resolution structure determination of biomolecules in solution" (Fig. 4).

### Jacques Dubochet

Nel 1975, al fine di limitare il danno prodotto dalla radiazione elettronica e limitare i processi di disidratazione del campione, Henderson tentò di sostituire il tampone acquoso con una soluzione contenente glucosio [15]. Questo espediente sperimentale ebbe però vita breve essendo di difficile applicazione per macromolecole biologiche idrosolubili. Unica via praticabile fu quindi quella del congelamento del campione nella sua stessa soluzione tampone. Nel 1980 Jacques Dubochet (allora all'European Molecular Biology, EMBL, di Heidelberg), intuì che per evitare la nucleazione/formazione di cristalli di ghiaccio occorreva congelare il campione in maniera estremamente rapida [16-17]. Il prodotto finale atteso per questo processo era una sospensione della macromolecola in studio in un sottile strato di acqua vitrificata, attraverso cui il fascio di elettroni potesse viaggiare uniformemente. Dopo svariate sperimentazioni, nel 1981 Dubochet scelse come agente criogenico etano o propano liquido, raffreddato con azoto liquido alla temperatura di circa  $-190\text{ }^\circ\text{C}$  e ottenne così un sottile strato di acqua (15-100 nm) allo stato vetroso in cui le macromolecole o corpuscoli subcellulari (ad esempio proteine, complessi o ribosomi) rimanevano omogeneamente sospesi. Questa tecnica risulta facilmente accessibile e riproducibile, ed è ad oggi utilizzata universalmente nei laboratori di microscopia elettronica moderni.

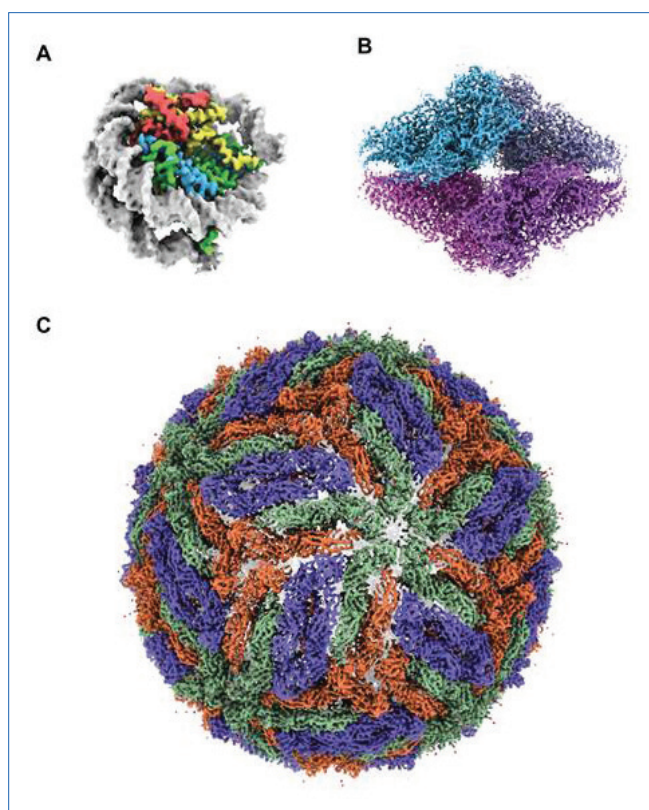


Fig. 5 - Alcuni esempi significativi di strutture tridimensionali ad alta risoluzione ottenuti tramite crio-EM: A) struttura del nucleosoma alla risoluzione di 3,9 Å, in grigio la doppia elica di DNA, in colore le proteine istoniche; B) struttura dell'enzima beta-galattosidasi alla risoluzione di 2,2 Å, uno degli esempi di massima risoluzione raggiunti tramite crio-EM; C) struttura del capsido del virus Zika ad una risoluzione di 3,8 Å

### Joachim Frank

Sebbene l'intuizione e gli sforzi di Dubochet permettessero di ottenere il campione biologico sospeso nella sua stessa soluzione tampone vitrificata, come poter generare modelli 3-D ad alta risoluzione di molecole che sono distribuite ed orientate casualmente nel sottile strato vitreo rimaneva una questione irrisolta. A questo dilemma si dedicò per più di una decade Joachim Frank. Fin dal 1975, Frank propose una strategia teorica secondo cui, combinando le proiezioni bidimensionali della macromolecola campione (le immagini acquisite al microscopio elettronico), si sarebbe potuto estrarre l'informazione mancante nella terza dimensione, arrivando a un vero modello tridimensionale della macromolecola. La strategia di Frank si fondava sull'utilizzo di algoritmi che permettevano di identificare ed analizzare le immagini-proiezione ottenute per ogni singola molecola/particella nel campione. Molecole aventi la

stessa orientazione (in 2-D) venivano unite in un unico gruppo e le singole immagini sommate. La nuova immagine somma (il rapporto segnale/rumore cresce con  $(N)^{1/2}$ , ove N è il numero delle singole immagini sommate), definita come un'unica classe 2-D, ottimizzava il contrasto tra la molecola campione e il suo intorno vitrificato, portando quindi ad ottenere diverse immagini ad alta risoluzione e contrasto della stessa macromolecola, vista da diverse angolazioni. Successivamente, Frank propose un metodo per risalire all'orientazione relativa in tre dimensioni partendo da proiezioni bidimensionali di molecole asimmetriche. Il metodo, conosciuto come *Random Conical Tilt*, gli permise di ottenere il primo modello 3-D del ribosoma combinando le diverse proiezioni bidimensionali, gettando le basi per la diffusione e applicazione della *single particle cryo-EM*.

### Richard Henderson

Henderson rappresenta la figura del ricercatore sperimentale e teorico che da almeno tre decenni aveva previsto le potenzialità delle microscopia elettronica applicata allo studio della struttura delle proteine e degli acidi nucleici. Il suo contributo storico sulla struttura della batteriorodopsina (una proteina integrale di membrana) è stato una sorta di banco di prova per mezzo del quale, negli anni, le nuove metodologie sono state validate e la risoluzione dei modelli molecolari derivati è stata estesa. Henderson si è occupato inoltre dell'evoluzione degli strumenti, in particolare dei *direct electron detectors*, il cui sviluppo è una colonna portante della cryo-EM. Gli studi di Henderson non hanno trascurato l'aspetto del danno da radiazione che interessa i campioni analizzati tramite cryo-EM; le sue indagini sono fondamentali nel comprendere come l'interazione elettroni:campione si traduce in eventi secondari e nel danneggiamento. Infine, il costante impegno di questo ricercatore nello studio dei processi alla base della formazione e trattamento dell'immagine nel microscopio elettronico costituisce tutt'ora una fonte di idee e informazioni per lo sviluppo dei principali pacchetti di software dedicati alla *single particle cryo-EM*.

Gli spettacolari sviluppi sopra descritti [18] (Fig. 4) hanno trovato riscontro in una rapida diffusione della *single particle cryo-EM* in ambito accademico, ma anche industriale. In particolare, due appaiono es-

sere le principali forze trainanti di questo sviluppo. *In primis*, è noto che gran parte della funzione biologica discende da processi di riconoscimento molecolare e dalla interatomica (la capacità delle macromolecole biologiche di assemblarsi in complessi multi-molecolari, stabili o transienti, spesso eccedenti i  $10^6$  Da [19]; Fig. 5). La comprensione dei processi di riconoscimento e di trasmissione di segnali da parte di questi complessi è essenziale per espandere le nostre conoscenze di biochimica di base e di biologia cellulare [20]. In secondo luogo, è noto che più del 30% dei bersagli interessanti per lo sviluppo di nuovi farmaci sono proteine di membrana, le cui strutture 3-D nell'interazione con potenziali 'drug leads' sono difficilmente accessibili attraverso altri metodi della Biologia Strutturale [21].

Il Premio Nobel 2017 per la Chimica assegnato a Dubochet, Frank e Henderson riconosce lo sviluppo spettacolare che la *single particle cryo-EM* ha registrato in meno di cinque anni (si vedano alcune statistiche presenti nell'Electron Microscopy Data Bank: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/emdb/>). La scala di tempi attraverso cui ognuno dei 'Nobel Laureates' ha contribuito a questo sviluppo è decisamente più lunga e, come in molti rami della scienza, è stata dettata oltre che dalla genialità dei singoli, dai progressi e dalla disponibilità di nuove tecnologie, sperimentali e informatiche. È opinione di chi scrive che la selezione di un Premio Nobel per la Chimica, in questo caso, sia particolarmente lungimirante in quanto valorizza l'essenza chimica dei più complicati processi cellulari verso cui la potenza analitica della Chimica si sta rivolgendo significativamente, e riconosce alla *single particle cryo-EM* un valore specifico in un dominio della scienza in cui Chimica, Fisica e Biologia si incontrano in modi complementari e sinergici.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] E. Ruska, Nobel Lectures, Physics 1981-1990, Tore Frängsmyr and Gösta Ekspong (Eds.), 1993, World Scientific Publishing, Singapore.
- [2] L. Marton, *Nature*, 1934, **133**, 911.
- [3] C.E. Hall, M.A. Jakus, F.O. Schmitt, *J. Applied Physics*, 1945, **16**, 459.
- [4] S. Brenner, R.W. Horne, *Biochim. Biophys. Acta*, 1959, **34**, 103.
- [5] H.E. Huxley, G. Zubay, *J. Biophys. Biochem. Cytology*, 1961, **11**, 273.
- [6] D.J. DeRosier, A. Klug, *Nature*, 1968, **217**, 130.
- [7] H. Fernández-Morán, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1960, **85**, 689.
- [8] D.J. Haas, M.G. Rossmann, *Acta Crystallogr.*, 1970, **B26**, 998.
- [9] K.A. Taylor, R.M. Glaeser, *Science*, 1974, **186**, 1036.
- [10] R. Henderson, J.M. Baldwin, T.A. Ceska et al., *J. Mol. Biol.*, 1990, **213**, 899.
- [11] W. Kühlbrandt, Wang, Y. Fujiyoshi, *Nature*, 1994, **367**, 614.
- [12] D.N. Wang, W. Kühlbrandt, *J. Mol. Biol.*, 1991, **217**, 691.
- [13] E. Nogales, S.G. Wolf, K.H. Downing, *Nature*, 1998, **391**, 199.
- [14] K. Murata, K. Mitsuoka, T. Hiral et al., *Nature*, 2000, **407**, 599.
- [15] P.N.T. Unwin, R. Henderson, *J. Mol. Biol.*, 1975, **94**, 425.
- [16] J. Dubochet, M. Adrian, J.-J. Chang et al., *Q. Rev. Biophys.*, 1988, **21**, 129.
- [17] J. Dubochet, A.W. McDowell, *J. Microsc.*, 1981, **124**, 3.
- [18] W. Kühlbrandt, *Science*, 2014, **343**, 1443.
- [19] W.P. Galej, M.E. Wilkinson, S.M. Fica et al., *Nature*, 2016, **537**, 197.
- [20] C.-H. Lee, R. MacKinnon, *Cell*, 2017, **168**, 111.
- [21] M. Baidya, H. Dwivedi, A.K. Shukla, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2017, **24**, 500.

### Cryo-Electron Microscopy of Biological Macromolecules - The 2017 Nobel Prize for Chemistry

The 2017 Nobel Prize for Chemistry acknowledges the spectacular and recent developments of cryo-electron microscopy. The current experimental and computational approaches, together with the availability of high sensitivity detectors allow the study of three-dimensional structures of biological macromolecules at near-atomic resolution. Significant targets of such studies are membrane proteins, protein and protein/nucleic acids complexes and subcellular particles such as the ribosome.



# Specialists in gaskets

# TEXPACK®

Richiedete il nuovo catalogo generale al nostro Customer Service

Texpack® srl - unipersonale

Azienda certificata UNI EN ISO 9001: 2008

Via Galileo Galilei, 24 - 25030 Adro (BS) Italia

Tel. +39 030 7480168 - Fax +39 030 7480201

info@texpack.it - www.texpack.it



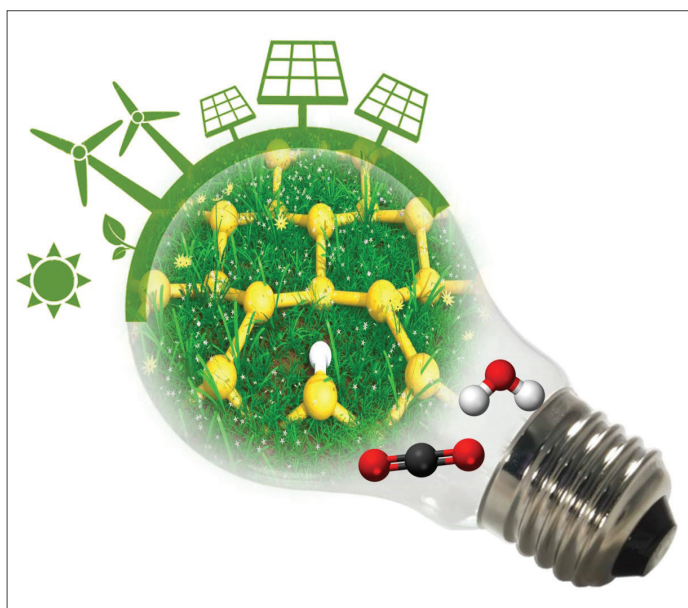
GABRIELE CENTI<sup>A</sup>, SIGLINDA PERATHONER<sup>B</sup><sup>A</sup>DIPARTIMENTO MIFT, UNIV. MESSINA, ERIC AISBL AND INSTM/CASPE<sup>B</sup>DIPARTIMENTO CHIMBIOFARAM, UNIVERSITÀ DI MESSINA

CENTI@UNIME.IT

## CHIMICA CON ENERGIA RINNOVABILE

*Fare chimica con energia rinnovabile, invece di utilizzare combustibili fossili, il cui impiego come sorgente di energia rappresenta la parte preponderante dell'impatto della produzione chimica sulle emissioni di gas ad effetto serra, è la sfida per i prossimi decenni che può rivoluzionare la produzione chimica industriale, ma che rappresenta un'ottima opportunità per innovarla e renderla più competitiva oltre che sostenibile.*

La produzione chimica ed energetica è in una fase di marcata transizione per superare l'utilizzo dei combustibili fossili (come principale materia prima e fonte di energia) ed aumentare la sostenibilità. Questo non deriva solamente dalla pressione sociale sulle tematiche ambientali e del cambiamento climatico, ma in maniera significativa anche da motivazioni di competitività in un mondo economico in



evoluzione con una crescente transizione verso l'energia rinnovabile [1]. È quindi necessario ripensare le metodologie di produzione chimica e di raffinazione in questa prospettiva, con conseguente necessità di nuovi approcci alla produzione industriale chimica [2-5]. Tra le aree emergenti vi sono certamente quelle indicate come chimica con energia rinnovabile e combustibili solari [6-8].

La chimica basata sull'energia rinnovabile [6], indicata anche con il termine "solar-driven chemistry" [7] ove tuttavia il concetto di "solar" è da intendere in senso più ampio, appunto, di energia rinnovabi-

le, indica l'area su cui si sta intensificando la ricerca per sviluppare la chimica sostenibile del futuro sulla base della progressiva diminuzione dell'uso intensivo di combustibili fossili per creare una filiera ("value-chain") per le energie rinnovabili che non si limiti alla sola produzione e distribuzione attraverso la rete di energia elettrica. Infatti, oggi l'ampiamiento della produzione di energia elettrica non è determinato

più da aspetti economici, ma i) dai limiti derivanti dalla variabilità nella produzione di energia elettrica da fonti rinnovabili, ii) dal difficile ed energeticamente non efficiente accumulo di energia elettrica e iii) dai limiti al suo trasporto, che è efficiente solo per distanze relativamente brevi (sotto i 500-1000 km). Reti elettriche più evolute, indicate come reti intelligenti ("smart grids"), attenuano, ma non risolvono il problema. È quindi opinione consolidata che il salto di qualità (ed di intensità d'uso) di energia rinnovabile possa essere fatto solo attraverso la sostituzione degli attuali vettori energetici (derivanti

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Gabriele Centi della Medaglia d'Oro "S. Cannizzaro".





## STOCCAGGIO ENERGIA RINNOVABILE IN ENERGIA CHIMICA (VETTORI ENERGETICI)



Fig. 1 - Illustrazione schematica del ruolo della conversione di  $\text{CO}_2$  a combustibili liquidi, quale il metanolo per lo stoccaggio di energia rinnovabile in forma di energia chimica e per permettere sia l'utilizzo differito a livello locale che il trasporto e il commercio di energia rinnovabile a livello mondiale

da combustibili fossili) con quelli derivanti dall'accumulo dell'energia rinnovabile in energia chimica ("chemical energy storage") [9]. Attraverso reazioni, quale la conversione di  $\text{CO}_2$  (ed  $\text{H}_2\text{O}$ ) a metanolo (ovvero combustibili liquidi solari) realizzata con energia rinnovabile [10], si crea un meccanismo che permette lo stoccaggio locale e la distribuzione di energia rinnovabile a livello mondiale (Fig. 1), andando ad integrarsi e, progressivamente, a sostituire l'attuale utilizzo di combustibili fossili, con costi anche inferiori alle possibili alternative di graduale sostituzione di combustibili fossili [11].

Questo comporterà una variazione nella disponibilità di materie prime anche per la produzione chimica, come esemplificato in Fig. 2, ove l'idea centrale è che il cambiamento avverrà attraverso lo sviluppo di processi "low-carbon" di produzione delle materie prime, in modo da migliorare la sostenibilità della produzione chimica ed il suo impatto sui cambiamenti climatici, pur minimizzando i costi relativi ad un mutamento completo delle modalità di pro-

duzione, che richiederebbe investimenti eccessivi. Si tratta, quindi, di una nuova visione per la produzione sostenibile chimica (e di vettori energetici) e ha un impatto importante sulla catalisi e l'ingegneria di processo. Infatti, passando dall'uso di energia termica (come attualmente avviene nella maggior parte dei processi chimici) all'uso di fotoni, elettroni, radiazioni, ecc., necessari per affrontare la sfida della chimica con energia rinnovabile, è necessario ridisegnare concettualmente la catalisi ed i processi industriali. Il combustibile solare è il concetto parallelo di vettori energetici in grado di convertire le fonti di energia rinnovabile in vettori energetici che consentono un commercio su scala mondiale dell'energia, come oggi avviene per i fossili combustibili, ma utilizzando invece energie rinnovabili [11].

Vi sono, come sempre avviene nelle fasi di transizione, numerose persone che indicano come questo non sia economicamente realizzabile e che i combustibili fossili siano sufficienti per garantire lo sviluppo ancora per molti anni futuri. A queste posizio-

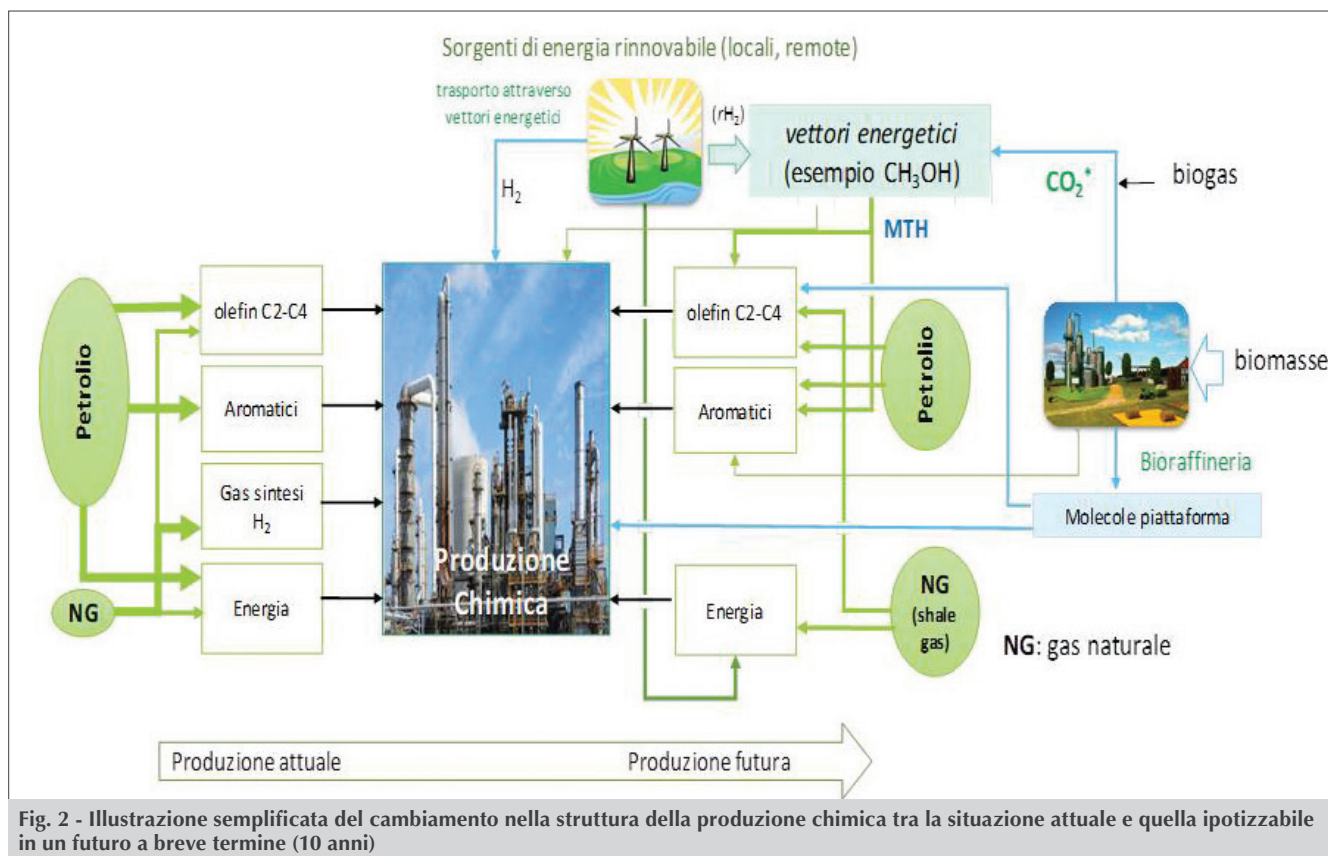


Fig. 2 - Illustrazione semplificata del cambiamento nella struttura della produzione chimica tra la situazione attuale e quella ipotizzabile in un futuro a breve termine (10 anni)

ni si può ribadire che oggi tutte le principali società di energia stanno progressivamente cambiando il loro assetto finanziario, da investimenti su combustibili fossili a quelli su energie rinnovabili, quando le stesse società fino ad un cinque anni fa dicevano che invece non vi era futuro per le energie rinnovabili, se non come contributo marginale. L'International Energy Agency (IEA) agli inizi del 2000 indicava che il contributo della produzione di energia elettrica da fonti rinnovabili, quale fotovoltaico e vento, sarebbe stato inferiore all'1% nel 2020, mentre oggi la stessa Agenzia predice ("World Energy Outlook 2017") che le rinnovabili contribuiranno nel 2040 in totale al 40% della capacità di generazione di energia e che in Europa le rinnovabili contribuiranno all'80% della nuova capacità di produzione di energia già nel 2030. Vi sono varie motivazioni. L'attuale produzione chimica centrata sul petrolio può essere ampiamente considerata come un campo maturo, con la possibilità di un significativo calo dell'impatto sulle emissioni di gas ad effetto serra solo modificando le tecnologie di produzione piuttosto che con un'otti-

mizzazione incrementale come avviene ora, incluso l'utilizzo di biomasse come materia prima che, a fronte di costi significativi per migrare verso una bio-economia, comporta un beneficio in termini di emissioni di gas ad effetto serra abbastanza limitato (attorno al 10-15%), se analizzato in termini di effettivo ciclo di vita. Solo una piccola percentuale (circa il 7%) del petrolio viene effettivamente utilizzato per tutta la produzione chimica e quindi il costo delle materie prime derivate dal petrolio per la produzione chimica è largamente dominato dall'uso di combustibili fossili come vettore energetico. La disponibilità e il costo del petrolio come materia prima sono quindi in gran parte dominati dalla politica (e da vincoli geo-sociali) dei combustibili fossili come materia prima energetica, compresi i relativi sussidi che sono, nel globale, largamente superiori a quelli per l'energia rinnovabile. Nel 2013, l'Agenzia internazionale dell'energia ha stimato che i sussidi al consumo di combustibili fossili ammontavano a 548 miliardi di dollari, mentre le sovvenzioni per l'energia rinnovabile ammontavano a 121 miliardi di dollari.



L'uso di combustibili fossili è un sistema altamente centralizzato per l'estrazione, la distribuzione e la movimentazione, con pochi fornitori e grandi aziende, impianti molto grandi per la conversione (raffinerie) e minori possibilità di avanzamenti innovativi, a causa degli elevati costi nei cambiamenti e del carattere di monopolio relativamente alto. L'energia rinnovabile in larga parte si basa, invece, su un sistema distribuito di produzione, con investimenti minori (per sito) e quindi accesso ad investitori con una logica di mercato diverso. Questo importante cambiamento riguarderà in ampia misura anche l'attuale struttura e l'economia delle raffinerie, che si basa sulla possibilità di un pieno utilizzo delle frazioni petrolifere. Ciò imporrà una notevole riprogettazione dell'attuale struttura delle raffinerie, con chiare implicazioni sui costi delle materie prime per la chimica, che andranno ad aumentare, non a diminuire, come spesso ipotizzato.

Vi sono vari altri aspetti legati all'economia e al mercato dei Paesi produttori di combustibili fossili che determinano questi *megatrend* economici. Il punto fondamentale è che a fronte di un aumento dei costi dei combustibili fossili ed ad una diminuzione di quelli di produzione di energia rinnovabili, il fattore principale che determinerà l'espansione di queste ultime è la possibilità di tecnologie efficienti per uno stoccaggio chimico dell'energia rinnovabile al fine di consentire il suo trasporto su scala mondiale. La conseguenza è l'ampia disponibilità di questi vettori energetici (il metanolo, per esempio) anche per uso chimico e, nello stesso tempo, la necessità di ampliare ed estendere l'utilizzo di energia rinnovabile ai processi chimici, non più come mezzo per la distribuzione di energia, ma come metodologia diretta per ridurre l'intensità energetica nella produzione chimica.

Un punto fondamentale del cambiamento di visione è sul concetto di efficienza della trasformazione in relazione alla sua sostenibilità. Oggi in larga parte l'attenzione è focalizzata sul concetto di "atom economy" nelle trasformazioni chimiche. Aumentare quest'efficienza porta a ridurre la produzione di scarti e l'impatto sull'ambiente. In generale è considerato positivo ridurre l'intensità energetica, ma viene tipicamente posta una limitata attenzione su questo aspetto, che tuttavia è invece determinante in un'ottica di sostenibilità e

di approccio industriale rispetto ad accademico. Per chiarire meglio questo aspetto, possiamo usare come esempio la produzione di etilene (una delle sostanze chimiche di base) mediante cracking di alcani leggeri (processo Braun), come rappresentativo della nuova tendenza all'uso del "shale gas" come materia prima. La discussione si basa sull'analisi energetica ed exergetica degli input e output energetici dei principali processi petrolchimici industriali realizzati alcuni anni fa dal Dipartimento di Energia degli Stati Uniti [12]. L'exergia rappresenta la capacità dell'energia per fare il lavoro fisico ed è una misura della qualità dell'energia.

La produzione di etilene mediante cracking con vapore avviene a temperature elevate (850-900 °C), seguito da raffreddamento, compressione ed essiccaamento e separazione multipla. L'input di energia nel processo totale ( $Q_{in}=20.134$  kJ/kg) rappresenta tutti gli input di energia per il processo, cioè comprende input sia exergetici che non-exergetici. L'energia di processo totale richiesta è circa 13 volte maggiore del minimo teorico, dove l'energia di processo minima teorica (TMPE=1.512 kJ/kg) è la quantità minima di energia richiesta per il processo in base a reazioni chimiche e condizioni ideali o standard e 100% resa. Le maggiori fonti di perdite di energia includono il cracking ad alta temperatura, il raffreddamento dei prodotti dopo il cracking e le complesse operazioni di separazione di prodotti e co-prodotti. Parte dell'energia viene recuperata, ma, anche considerando tutta l'energia potenzialmente recuperabile, il valore massimo è di circa il 60% di  $Q_{in}$ . Se valutiamo inoltre l'attuale processo exergetico ( $Q_w=758$  kJ/kg), come indicazione della frazione di TMPE utilizzata per fornire il contenuto energetico del prodotto in uscita, questo valore è di circa il 50%. Si noti inoltre che TMPE si riferisce alla situazione ideale (resa 100%), mentre la resa effettiva è inferiore.

Lo stesso tipo di analisi è stato applicato ai 18 principali prodotti chimici che rappresentano circa il 30% del volume di produzione dei primi 50 prodotti chimici [12]. I risultati di questa analisi indicano alcuni aspetti rilevanti sull'uso dell'energia e, a loro volta, sul "carbon footprint" dei processi chimici industriali: -il maggiore uso di materie prime fossili nella produzione chimica non è come fonte di carbonio (per produrre la molecola stessa), ma per fornire l'ener-

gia per il processo stesso (sintesi, separazione ecc.); si noti che con le attuali tecnologie industriali, la possibilità di utilizzare direttamente una fonte di energia rinnovabile per ridurre il consumo di combustibili fossili in questi aspetti del processo è abbastanza marginale;

- solo una parte dell'energia può essere recuperata e quindi il modo più efficace per ridurre il "carbon footprint" è eliminare queste perdite realizzando nuove tecnologie di processo con una maggiore efficienza intrinseca, ovvero riducendo la differenza tra  $Q_{in}$  e TMPE, lavorando in condizioni più miti e realizzando in un unico passaggio processi che richiedono più passaggi; ovvero, *realizzare sia un'intensificazione energetica che di processo*;

- la produzione dei prodotti chimici delle materie prime (olefine, aromatici e gas di sintesi, che sono i mattoni per l'attuale petrolchimica) avviene principalmente attraverso reazioni endotermiche, che richiedono quindi l'utilizzo di una parte della materia prima fossile come fonte di energia. Fornire una fonte di energia alternativa (basata su energia rinnovabile) ridurrebbe quindi in modo significativo il "carbon footprint" lungo l'intera catena di produzione chimica. Ciò richiederebbe un cambiamento completo nella tecnologia. Oggi la maggior parte dei processi, oltre il 98%, utilizza il calore (derivante da combustibili fossili) come fonte di energia per consentire la trasformazione e la separazione, con tutti i relativi limiti termodinamici e le inefficienze. L'analisi degli aspetti tecnico-economici della produzione di olefine da  $CO_2$  e  $H_{2ren}$  [13] dimostra che il processo è tecno-economicamente fattibile, sebbene sia necessario ottimizzare ulteriormente le prestazioni, le rese e, in particolare, le operazioni di elettrolisi su larga scala (compresa la stabilità). L'economia dipende dal costo dell'energia elettrica utilizzata per produrre  $H_2$  rinnovabile. Usando sia alternative all'elettrolisi o energia elettrica a basso costo (quando disponibile), l'economia è interessante soprattutto per impianti dedicati su piccola scala. Le conclusioni sono quindi che questo processo può essere realizzato per produzioni dedicate, quando esistono incentivi per passare alla produzione a basse emissioni di  $CO_2$  o per aggirare i vincoli di mercato, e in generale per ridurre la dipendenza dalla variabilità dei costi dei combustibili fossili.

Vi sono molti altri esempi interessanti, tra cui certamente la sintesi diretta di ammoniaca, uno dei principali prodotti chimici (per produrre fertilizzanti e vari altri utilizzi), con maggiore intensità energetica nella sua produzione. Produrre  $NH_3$  con energia rinnovabile (da  $N_2$  ed  $H_2O$ ) determina emissioni di gas ad effetto serra pari a  $0,12 t_{CO_2eq}/t_{NH_3}$ , mentre le emissioni sono invece di  $1,83 t_{CO_2}/t_{NH_3}$  nello schema attuale di produzione di ammoniaca (mediante reforming di gas naturale seguito dalla sintesi di  $NH_3$ ) [14]. Il nuovo processo di sintesi dell'ammoniaca utilizzando energia rinnovabile consente, quindi, di ridurre di oltre il 93% l'impatto della sintesi di ammoniaca sulle emissioni di gas ad effetto serra, e ancora di più considerando anche l'impatto dei gas serra sulla produzione di gas naturale. È evidente che anche questo caso rappresenta una tecnologia non incrementale per passare a un'economia a basse emissioni di carbonio.

Vi sono vari altri esempi discussi nel riferimento [6], ma questi brevi aspetti certo evidenziano che il passaggio ad una chimica basata sull'energia rinnovabile rappresenta una notevole opportunità per abbinare sostenibilità, innovazione e competitività. La transizione energetica in atto richiede di riconsiderare l'attuale schema di produzione chimica industriale, che si prevede sia alla fine del suo ciclo di vita, per passare a un nuovo schema di produzione basato sulla sostituzione con fonti di energia rinnovabile di materie prime fossili come fonte di energia. Ci sono vari elementi convergenti di sostenibilità, di cui solo alcuni discussi qui, che indicano la necessità di passare a uno scenario futuro di produzione industriale chimica indicato come "chimica con energia rinnovabile", che sarà anche una grande opportunità per l'innovazione e la competitività dell'industria chimica. Questo obiettivo richiede:

- 1) l'utilizzo di processi basati su energia rinnovabile per la produzione di materie prime di base, quali olefine, metanolo, ammoniaca, che sono i "mattoni" della produzione chimica;
- 2) di sviluppare processi che realizzano allo stesso tempo un'intensificazione di processo ed energetica, cioè che combinano l'uso di energia rinnovabile nella sostituzione dei combustibili fossili con una significativa riduzione del numero delle fasi del processo.



Vi sono varie possibili metodologie, tra cui l'utilizzo di processi elettro-catalitici per, ad esempio, la sintesi diretta di (i) ammoniaca da  $N_2$  e  $H_2O$  [15] e (ii) acido acetico da  $CO_2$  e  $H_2O$  [16]. Queste reazioni esemplificano molto bene come attraverso nuove metodologie di sintesi, quale quella elettro-catalitica, sia possibile ridurre in maniera significativa il numero di stadi necessari e ridurre di oltre l'80% delle emissioni di gas serra. Non solo elettro-catalisi, ma anche la foto-catalisi e le possibilità offerte da tecnologie chimiche alternative, quali processi a plasma non-termali e con microonde, rappresentano importanti direzioni di sviluppo. Sono indicate elettro- e foto-catalisi, invece dei più comuni elettro- e foto-chimica, in quanto è proprio dal superamento di queste ultime, in una visione di processi catalitici con elettroni e fotoni, che risiede la possibilità di superare gli attuali limiti.

Realizzare questa visione di una nuova produzione industriale chimica basata sull'uso di energia rinnovabile richiede, tuttavia, di investire sulle nuove tecnologie per la produzione, poiché è necessario un cambiamento non incrementale nelle tecnologie chimiche industriali, vale a dire lo sviluppo di nuovi materiali, reattori e processi (ad esempio, basati sull'uso di elettroni e fotoni piuttosto che di calore come oggi). Queste nuove tecnologie offrono l'opportunità di oltrepassare l'attuale schema industriale, passando da grandi impianti chimici integrati a un modello di produzione distribuito con vari vantaggi in termini di sostenibilità.

La ricerca in Italia su queste direzioni è crescente ed è utile ricordare ad esempio il progetto PRIN 2015 "Solar driven chemistry: new materials for photo- and electro-catalysis (SMARTNESS)" (Prot. 2015K7FZLH\_004) che appunto vede la collaborazione di vari gruppi di ricerca per porre le basi di sviluppo per questa nuova visione della produzione chimica e di combustibili solari.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Beller, G. Centi, L. Sun, *ChemSusChem*, 2017, **10**, 6.
- [2] W. Leitner, E.A. Quadrelli, R. Schlögl, *Green Chem.*, 2017, **19**, 2307.
- [3] N. Armaroli, V. Balzani, *Chem. - A Europ. J.*, 2016, **22**, 32.
- [4] S. Perathoner, S. Gross, E.J.M. Hensen *et al.*, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 904.
- [5] P. Lanzafame, S. Perathoner, G. Centi *et al.*, *Catal. Sci. & Techn.*, 2017, **7**, 5182.
- [6] P. Lanzafame, S. Abate, C. Ampelli *et al.*, *ChemSusChem*, 2017, **10**, 4409; DOI: **10.1002/cssc.201701507**.
- [7] EuCheMS (The European Federation of Catalysis Societies), White Paper on Solar-driven Chemistry. EuCheMS, Bruxelles 2016; accessible at: <http://www.euchems.eu/solar-driven-chemistry/>.
- [8] G. Centi, S. Perathoner, *ChemSusChem*, 2010, **3**, 195.
- [9] S. Abate, G. Centi, S. Perathoner, *Green*, 2015, **5**, 43.
- [10] G. Centi, S. Perathoner, *Greenhouse Gases: Science and Techn.*, 2011, **1**, 21.
- [11] L. Barbato, G. Centi, G. Iaquaniello *et al.*, *Energy Techn.*, 2014, **2**, 453.
- [12] U.S. Department of Energy, Chemical Bandwidth Study. Summary Report December 2004. Accessed on 6 Aug. 2017 at: [https://teambravo397.wikispaces.com/file/view/chemical\\_bandwidth\\_report.pdf/193804506/chemical\\_bandwidth\\_report.pdf](https://teambravo397.wikispaces.com/file/view/chemical_bandwidth_report.pdf/193804506/chemical_bandwidth_report.pdf)
- [13] G. Centi, G. Iaquaniello, S. Perathoner, *ChemSusChem*, 2011, **4**, 1265.
- [14] A. Bazzanella, F. Ausfelder, Low carbon energy and feedstock for the European chemical industry, Dechema Pub., 60486 Frankfurt am Main, Germany, June 2017.
- [15] S. Chen, S. Perathoner, C. Ampelli *et al.*, *Angew. Chemie, Int. Ed.*, 2017, **56**, 2699.
- [16] C. Genovese, C. Ampelli, S. Perathoner, G. Centi, *Green Chem.*, 2017, **19**, 2406.

### Chemistry with Renewable Energy

Chemistry with renewable energy, rather than use fossil fuels as a source of energy which represents the predominant part of the greenhouse gas emissions of the chemical production, is the challenge for the coming decades that can revolutionize the chemical industrial production, but that is also a great opportunity to innovate and make it more competitive besides than more sustainable.



NICOLA ARMAROLI  
 CNR - ISTITUTO PER LA SINTESI ORGANICA E LA FOTOREATTIVITÀ  
 BOLOGNA  
 NICOLA.ARMAROLI@CNR.IT

## LUCE, CHIMICA ED ENERGIA: UN LUNGO VIAGGIO

*È presentata una panoramica su alcuni risultati della mia attività ricerca nel corso di circa 25 anni, in particolare sui complessi metallici fotoattivi e i nanomateriali di carbonio per la conversione dell'energia solare. Concludo con una breve discussione sui "colli di bottiglia" della transizione energetica alle tecnologie rinnovabili.*

### Dai catenani ai complessi luminescenti

La mia piccola "avventura scientifica" cominciò nel 1990, quando Vincenzo Balzani mi propose una tesi di laurea sulla fotochimica e fotofisica di sistemi supramolecolari chiamati catenani, nell'ambito di una collaborazione che aveva da poco iniziato con Jean-Pierre Sauvage, del CNRS di Strasburgo. All'epoca i catenani erano poco più di una curiosità scientifica, nessuno poteva immaginare che sarebbero stati alla base del Premio Nobel di cui il collega francese è stato insignito nel 2016 [1].

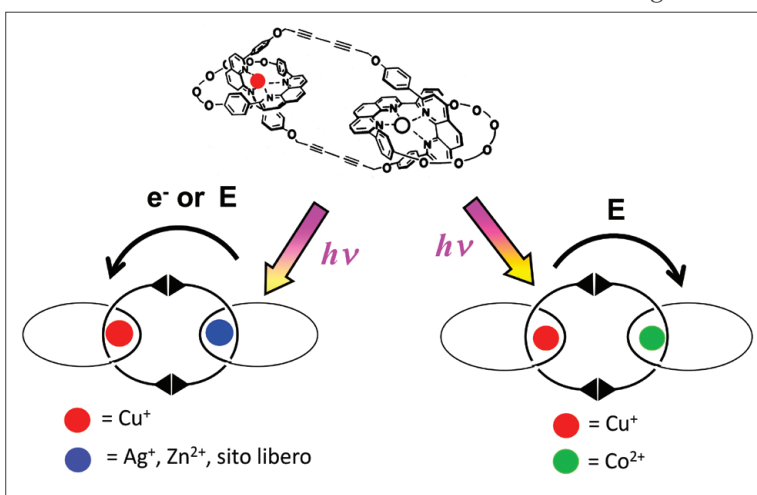
I catenani di Sauvage sfruttano la straordinaria affinità del Cu(I) verso i leganti fenantrolinici: mescolando quantità stechiometriche metallo/legante è possibile ottenere una grande varietà di complessi. Sauvage e Dietrich-Buchecker andarono oltre quella chimica (già nota da tempo) e misero a punto strategie sintetiche per trasformare semplici leganti fenantrolinici in macrocicli [1]. Quell'idea fu straordinariamente feconda e aprì molte strade:

- rendeva accessibile la sintesi di macrocicli concatenati (legame chimico "meccanico" [2]) a lungo tentata invano da molti;
- creava una nuova classe di leganti supramolecolari (catenandi), ottenibili attraverso la facile rimozione del Cu(I);
- generava una pletora di nuovi complessi

mono e polinucleari, poiché i catenandi possono essere a loro volta complessati con diversi ioni metallici in geometria tetraedrica (Zn(II), Ag(I), Co(II), Ni(II), Cd(II), Pd(II)) [3];

d) poneva le basi per la realizzazione delle prime macchine molecolari artificiali, sfruttando la possibilità di modulare il metallo, il legante e la nuclearità del sistema.

Il mio contributo a quel lavoro è legato allo studio di catenani mono- e binucleari misti (es. Cu-Ag, Cu-Zn,



**Fig. 1 - Rappresentazione schematica di catenani bimetallici con tre anelli macrociclici. Le diverse proprietà redox e fotofisiche delle singole subunità, in funzione del metallo, rendono possibile il controllo del tipo e della direzione del processo fotoindotto (E = Energy Transfer; e<sup>-</sup> = Electron Transfer). In seguito, lo stesso concetto fu applicato anche a complessi contenenti subunità complessate con Ru(II) [5]**

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Nicola Armadoroli della Medaglia d'Oro "E. Tiezzi".

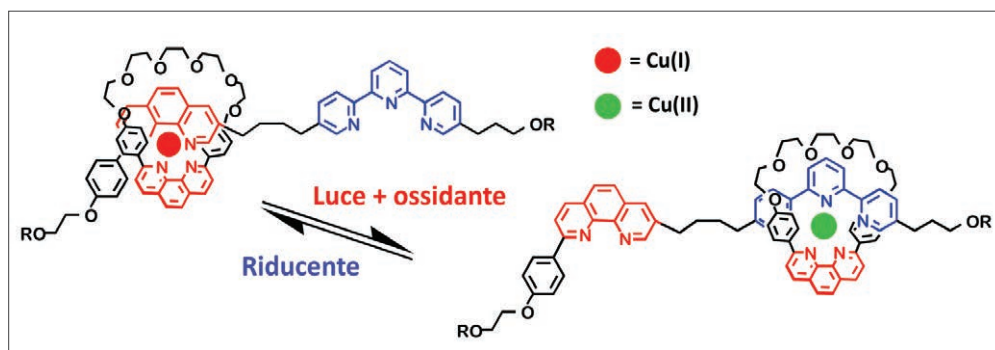


Fig. 2 - Rotassano costituito da un macrociclo fenantrolinico e un filo contenente una fenantrolina e una terpiridina (R indica uno stopper stericamente ingombrante di tipo tetraarilmetano). Il sistema è sintetizzato come complesso di Cu(I), che, per eccitazione luminosa in presenza di un ossidante (*p*-nitrobenzilbromuro), si trasforma in Cu(II). Quest'ultimo preferisce la geometria di coordinazione 5 e il macrociclo si muove spontaneamente lungo il filo verso l'anello terpiridinico (movimento fotoindotto). Per la reazione inversa si utilizza un processo di riduzione chimica diretta con acido ascorbico, poiché il brevissimo tempo di vita di stato eccitato dei complessi di Cu(II) non permette un processo fotochimico. Catenati e rotassani di Cu(I) furono i primi esempi descritti in letteratura di macchine molecolari artificiali azionate dalla luce

Cu-Co) nei quali è possibile modulare la direzione dei processi fotoindotti in funzione della coppia di ioni selezionati [4, 5] (Fig. 1) e allo studio delle prime macchine molecolari in soluzione azionate dalla presenza di acidi [3] o dalla luce [6, 7], Fig. 2.

Nel corso degli anni, il nostro gruppo di ricerca ha approfondito lo studio delle proprietà fotofisiche dei complessi tetraedrici di Cu(I), con l'obiettivo di mettere a punto emettitori di tripletto alternativi a complessi basati su metalli rari e preziosi [8-10]. In questa direzione, abbiamo studiato numerosi complessi mononucleari - caratterizzati da emissioni MLCT (metal-to-ligand-charge-transfer) [8] - di formula generica  $[\text{Cu}(\text{N-N})_2]^+$ ,  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$ ,  $[\text{Cu}(\text{P-P})_2]^+$ , ove N-N e P-P indicano leganti fenantrolinici e fosfinici. I complessi bisfenantrolinici si distorcono sensibilmente nello stato eccitato, passando da geometria quasi tetraedrica a quasi quadro planare; questo fenomeno promuove le disattivazioni non radiative [8]. Di conseguenza, tranne rare eccezioni di leganti molto ingombrati, i complessi  $[\text{Cu}(\text{N-N})_2]^+$  sono deboli luminofori nella regione del rosso, sia in soluzione che allo stato solido. Gli omologhi  $[\text{Cu}(\text{P-P})_2]^+$  sono tipicamente poco stabili e possono emettere nella regione del blu-turchese (rese quantiche medio-basse) [11]. Gli emettitori più forti risultano essere i complessi eterolettici  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$  (tipicamente verdi) ma il loro design deve essere particolarmente accurato poiché la stabilità in soluzione dipende sensibilmente dalla dimensione e dalla posizione dei sostituenti sul legante fenantrolinico e dalla bite angle del legante fosfinico [12].

A questo riguardo, i due leganti fosfinici più utilizzati per ottenere complessi stabili sono bis[2-(difenilfosfino)fenil]etere (POP) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene (xantphos). In Fig. 3 sono riportati gli spettri di assorbimento ed emissione di tre complessi di tipo  $[\text{Cu}(\text{N-N})_2]^+$ ,  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$ ,  $[\text{Cu}(\text{P-P})_2]^+$ , ove si vede come sia possibile

modulare la luminescenza su buona parte della regione spettrale del visibile. Nel 2006 proponemmo l'impiego di complessi eterolettici di Cu(I) per dispositivi LEC (light emitting electrochemical cells) al posto di complessi di rutenio [13]. Recentemente, abbiamo studiato e testato in OLED una famiglia di tre pseudorotassani  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$ , nei quali la fenantrolina è contenuta in tre macrocicli di dimensione variabile e il legante fosfinico è un POP (Fig. 4). Le proprietà di luminescenza in dipendenza della temperatura mostrano che questi complessi sono caratterizzati da thermally-activated delayed fluorescence (TADF) [14]. La struttura a pseudorotassano

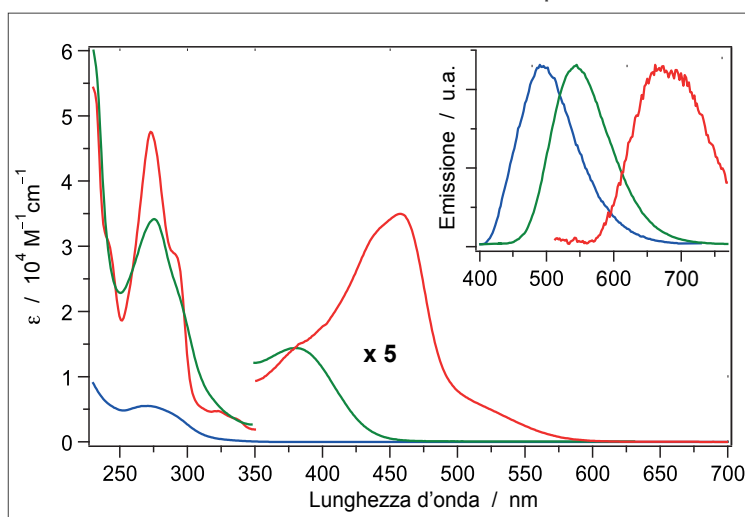


Fig. 3 - Spettri di assorbimento e (in riquadro) emissione di  $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$  (rosso),  $[\text{Cu}(\text{dbp})(\text{POP})]^+$  (verde) e  $[\text{Cu}(\text{POP})(\text{dppb})]^+$  (blu) in diclorometano a 298 K. dmp = 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina; POP = bis[2-(difenilfosfino)fenil]etere; dppb = 1,2-bis(difenilfosfino)-benzene. Passando da sistemi  $[\text{Cu}(\text{N-N})_2]^+$  a  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$  a  $[\text{Cu}(\text{P-P})_2]^+$  l'emissione si sposta da bassa ad alta energia, attraversando praticamente tutta la regione del visibile

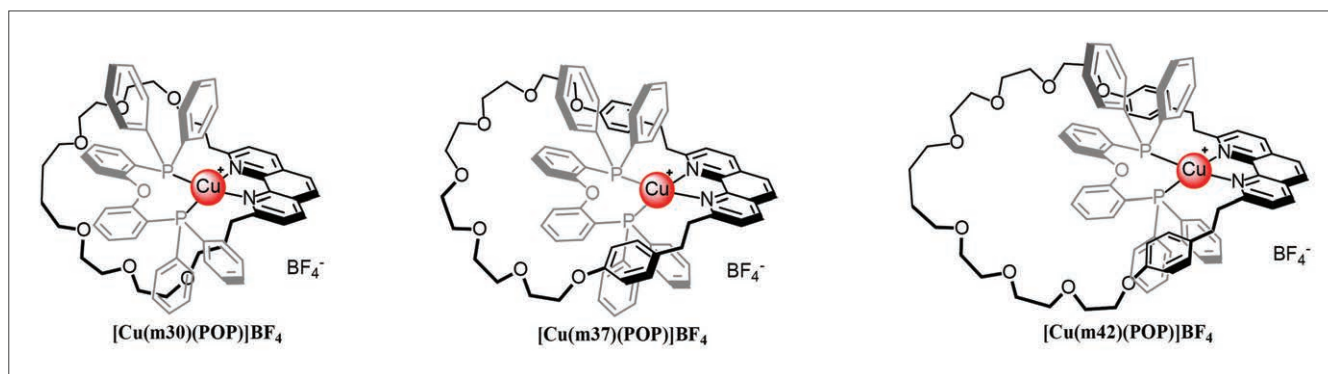


Fig. 4 - Pseudorotassani eterolettici di tipo  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$ , nei quali la dimensione del macrociclo fenantrolinico è progressivamente aumentata. Il perimetro interno è costituito da 30, 37 o 42 atomi

garantisce una migliore stabilità in OLED rispetto a sistemi standard senza macrociclo, suggerendo nuove strade per l'ottimizzazione dei materiali fotoattivi di Cu(I) in dispositivi elettroluminescenti [15].

L'intensità di emissione, la stabilità dei complessi e la modulabilità stessa del colore dell'emissione dei complessi di rame non sono ancora paragonabili a quelle della più popolare classe di composti di coordinazione luminescenti, quelli di Ir(III), che da lungo tempo studiamo in parallelo ai complessi di rame. Tali composti ottaedrici hanno tipicamente due leganti ciclometallanti anionici (archetipo: 2-fenilpiridina) e un legante ancillare neutro (es. bipyridine, fenantroline) [16].

In questo campo, negli ultimi anni, ci siamo focalizzati sullo studio di complessi cationici che emettono nel blu, per cercare di ridurre l'instabilità di questi emettitori ad alta energia quando inseriti in dispositivi LEC [16]. Abbiamo inoltre realizzato complessi

che emettono a energia relativamente elevata senza utilizzare sostituenti fluorurati sui leganti ancillari (strategia standard per elevare il gap HOMO-LUMO), ma impiegando un chelante feniltetrazolico (Fig. 5a) [17, 18].

Abbiamo poi messo a punto sistemi nei quali la carica elettrica è distribuita in maniera non convenzionale nella struttura del complesso, per studiare eventuali effetti nei dispositivi. In particolare, complessi "invertiti" con leganti ciclometallanti neutri e ancillari dianionici [19], Fig. 5b, oppure utilizzando questi ultimi in combinazione con leganti ciclometallanti standard, per ottenere complessi monoanionici che effettivamente mostrano buona stabilità in dispositivi LEC, Fig. 5c [20]. È importante infine rilevare che i complessi di Ir(III), tra cui (a) in Fig. 5, hanno una combinazione di proprietà elettrochimiche e fotofisiche che li possono rendere ottimi catalizzatori foto-redox, come abbiamo per esempio dimostrato in rea-

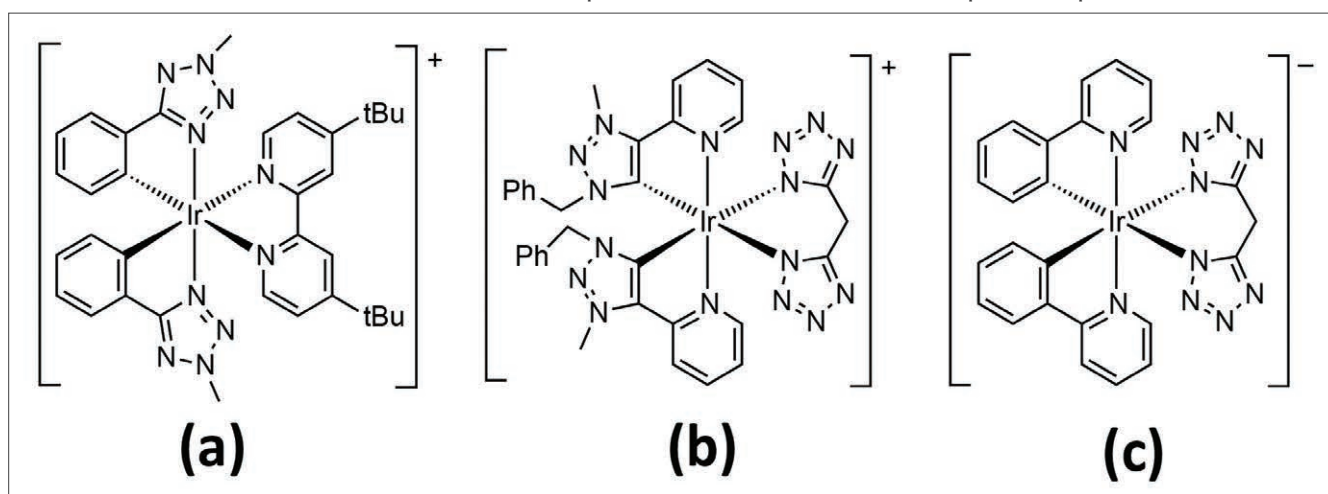


Fig. 5 - Alcuni esempi di complessi ionici di Ir(III) per dispositivi elettroluminescenti: a) complesso cationico con leganti ciclometallanti a base tetrazolica che emette nella regione del verde-blu, una strategia alternativa all'uso di sostituenti fluorurati che minano la stabilità del complesso nei dispositivi; b) complesso cationico nel quale le due cariche negative sono localizzate sul legante ancillare; c) complesso anionico





zioni di addizione radicalica [21, 22]. In breve, i complessi fotoattivi di Cu(I) e Ir(III) hanno offerto grandi opportunità per la messa a punto di materiali che aprono stimolanti prospettive applicative nei settori dell'illuminazione e della chimica sostenibile.

### Nanomateriali di carbonio

Un'altra fruttuosa linea di ricerca che abbiamo perseguito nel corso degli anni è legata ai nanomateriali di carbonio, in particolare fullerene e nanotubi. Riguardo ai primi, la nostra attenzione si è concentrata in particolare sul  $C_{60}$  e i suoi derivati, che sono molecole caratterizzate da una straordinaria combinazione di proprietà elettroniche e strutturali [23]. Abbiamo studiato diversi sistemi multicomponentari nei quali il  $C_{60}$  è accoppiato con altre specie foto- ed elettroattive [23], che hanno permesso di comprendere in dettaglio processi fotoindotti su sistemi modello per la fotosintesi artificiale [24, 25]. In particolare, la raccolta di luce solare e la generazione di stati a separazione di carica, che sono lo stadio primario per la conversione di energia luminosa in energia chimica [26]. L'ultimo esempio nell'ambito di questo filone di indagine, in ordine di tempo, sono le tre diadi Zn(II)-porfirina/fullerene (donatore-accettore) rappresentate schematicamente in Fig. 6 [27]. Questi sistemi sono progettati per avere una connessione elettronica "ibrida" fra i due partner, cioè in parte attraverso il "filo" molecolare costituito dal sistema coniugato (dalla parte della porfirina), e in parte attraverso lo spazio, quando la coniugazione si interrompe sul punto di biforcazione (verso il  $C_{60}$ ). In seguito ad eccitazione della porfirina in benzonitrile, questi sistemi mostrano electron transfer ad alta efficienza ( $\geq 75\%$ ) sino a distanze cromoforiche di 2,5 nm, mentre a distanze maggiori (diade 3) si osserva solo energy transfer, anche in solvente polare [27].

Questi risultati mostrano che è possibile attivare processi di trasferimento elettronico su distanze considerevoli, anche in assenza di connessione elettronica diretta attraverso un filo molecolare coniugato. Nell'ambito dei nanotubi di carbonio abbiamo invece studiato strategie per la solubilizzazione e la dispersione in soluzione [28], anche con l'utilizzo della

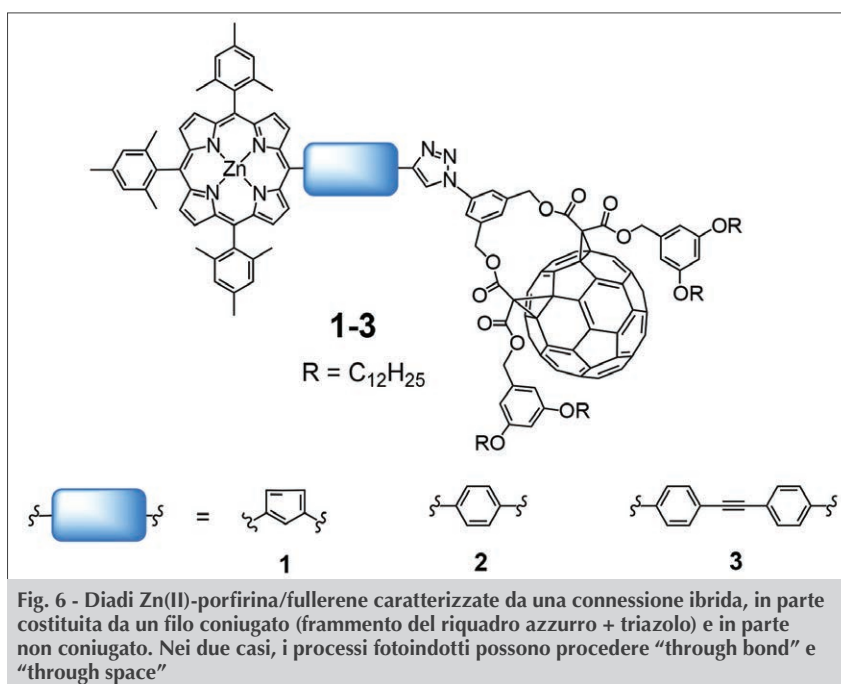


Fig. 6 - Diadi Zn(II)-porfirina/fullerene caratterizzate da una connessione ibrida, in parte costituita da un filo coniugato (frammento del riquadro azzurro + triazolo) e in parte non coniugato. Nei due casi, i processi fotoindotti possono procedere "through bond" e "through space"

luce [29]; la produzione di materiali ibridi luminescenti a base di nanotubi e complessi di Eu(III) [30] e, più recentemente, l'utilizzo di nanotubi a parete singola altamente purificati e funzionalizzati, da utilizzare come dopanti p in celle solari a perovskiti [31].

### I colli di bottiglia nella transizione energetica

Nell'estate del 2004 fui invitato dal mio ex relatore di tesi, Vincenzo Balzani, a tenere una lezione sulle fonti energetiche tradizionali e rinnovabili, nell'ambito di una scuola estiva che lui abitualmente frequentava, sulle rive del Lago D'Iseo. Da alcuni anni avevo iniziato ad approfondire queste tematiche per interesse personale, facendo conferenze pubbliche. Accettai l'invito. Alcuni giorni dopo, Balzani mi incoraggiò a scrivere un articolo sull'argomento per questo stesso giornale. Dopo un mio iniziale diniego ("mi piacerebbe, ma non ho tempo") ci accordammo per scrivere un articolo a quattro mani. Un paio di mesi dopo (ottobre) l'articolo risultò essere così lungo che convenimmo fosse opportuno proporlo a un editore come libro. A dicembre il volume era in libreria e di fatto avevo iniziato a intraprendere, in maniera casuale e inattesa, una nuova linea di indagine [32]. Da quel primo lavoro, l'interesse sul tema energia si è ampliato in maniera continua: dal proficuo *revival* della collaborazione con il relatore di tesi sono nati sei libri (due in inglese [33, 34] e quattro in italiano [32, 35-37]) e vari articoli su riviste nazionali e internazionali [38-41].

In questi ultimi due anni abbiamo focalizzato l'attenzione sui principali "colli di bottiglia" che si stanno delineando lungo la strada della transizione energetica dalle fonti fossili a quelle rinnovabili, che deve essere necessariamente portata a compimento entro i prossimi 30-50 anni [26].

Nonostante il Sole invii sulla Terra una quantità di energia pari a migliaia di volte il nostro fabbisogno - e quindi in linea teorica è possibile alimentare tutte le attività umane solo con le energie di origine solare, diretta e indiretta - questo non risolve il problema energetico. Infatti i flussi solari, come tali, non servono quasi a nulla: debbono essere convertiti e accumulati in energia *utile*, in particolare elettricità e combustibili. E per produrre convertitori e accumulatori di energia rinnovabile (es. pannelli fotovoltaici, generatori eolici, batterie, ecc.) occorrono risorse minerarie, che debbono essere reperite scavando la crosta terrestre, esattamente come è stato fatto per oltre un secolo con petrolio, carbone, gas e uranio. In altre parole, la luce solare che raggiunge la Terra potrà certamente coprire i nostri fabbisogni energetici, ma non eliminerà la necessità di un uso sostenibile e condiviso delle limitate risorse naturali presenti sul nostro pianeta.

Questo concetto può essere esemplificato da alcuni numeri. Se tutto l'attuale parco auto italiano (37 milioni di mezzi che percorrono mediamente in un anno 12.000 km) fosse convertito in elettrico, assumendo macchine che consumano 0,18 kW/km (valore tipico per automobili di lusso), il parco auto italiano consumerebbe circa 80 TWh. Tenendo conto delle perdite nei processi di ricarica e accumulo, si può considerare che questo consumo "di lusso" rappresenti un valore ragionevole per un parco auto italiano "reale", completamente elettrificato. 80 TWh non è una quota di elettricità proibitiva, dato che, solo da rinnovabili, produciamo già oggi circa 120 TWh/anno [42]. Su una scala temporale di vent'anni, è assolutamente realistico incrementare del 60% l'attuale quota elettrica rinnovabile, coprendo interamente il fabbisogno del trasporto auto. Tale scala temporale è quella già pianificata in Francia e Regno Unito per abbandonare definitivamente i motori tradizionali.

Passando alle batterie, la situazione si complica. Tenendo infatti conto che ogni auto richiede circa 10 kg di litio, occorrerebbero 700.000 t/anno di questo metallo se tutti i 70 milioni di autovetture vendute ogni anno nel mondo fossero elettriche. Questo valore è circa 20 volte la produzione mondiale an-

nuale. È certamente possibile incrementare la produzione mondiale di litio, forse anche di 20 volte, ma evidentemente questo trend non è sostenibile in maniera indefinita nel corso del tempo. Il riciclo intensivo del litio nelle batterie è l'unica strada percorribile per permettere la transizione alla mobilità elettrica, garantendo un uso sostenibile dei circa 14 milioni tonnellate di riserve di litio attualmente stimati, che debbono ovviamente coprire molti altri usi [43].

In sostanza, il passaggio a un sistema elettrificato dei trasporti non costituisce un problema insormontabile di produzione energetica (al limite di potenza istantanea disponibile, in caso di picchi di domanda di ricarica) ma è un problema ancora tutto da affrontare e gestire in termini di disponibilità materiale per la fabbricazione delle batterie. Attualmente, i tassi di riciclo del litio restano molto bassi [44].

Un altro rilevante collo di bottiglia è legato al concetto che *per ottenere energia occorre consumare energia*. Un litro di benzina venduto in Europa è tipicamente estratto da un pozzo di petrolio in un altro continente, forse in mezzo all'oceano a chilometri di profondità. Ha percorso lunghi tragitti per oleodotti, mari, strade; è passato da una raffineria che lo ha trasformato in combustibile per motori. In pratica, un litro di benzina ha consumato molta energia prima di erogare quella in esso contenuta.

Il concetto può essere quantitativamente descritto utilizzando il parametro EROI (*Energy Return On Investment*), cioè il rapporto tra l'energia che ottengo da una data fonte ( $E_{out}$ ) e quella necessaria per renderla disponibile ( $E_{in}$ ) [45]:

$$EROI = E_{out}/E_{in} \quad (1)$$

In pratica, se EROI è pari ad esempio a 20, significa che l'energia che ottengo da una data fonte è 20 volte superiore a quella investita per renderla disponibile. Quando EROI è uguale o inferiore a 1, una fonte di energia diventa un dissipatore di energia. Il calcolo dell'EROI è estremamente complesso perché implica l'aggregazione di fattori molto diversi; questo ha sinora impedito di definire una metodologia di calcolo universalmente accettata. EROI è un parametro utile e intuitivo, ma deve essere utilizzato con cura. In particolare occorre sempre chiarire i confini entro i quali viene stimato.

Un'importante grandezza correlata all'EROI è l'*energia netta*:

$$\text{energia netta} = E_{out} - E_{in} \quad (2)$$



Combinando (1) e (2), è possibile esprimere l'energia netta in funzione dell'EROI:

$$\text{energia netta} = E_{\text{out}}(1 - 1/\text{EROI}) \quad (3)$$

In Fig. 7 è riportato l'andamento dell'energia netta in funzione dell'EROI, ove si vede che la prima diminuisce rapidamente quando EROI si colloca fra 5 e 10; questa caduta repentina è convenzionalmente definita *baratro dell'EROI* [26]. Per esempio, un litro di combustibile con un EROI 100 eroga effettivamente (energia netta) il 99% del proprio contenuto energetico alla società, mentre un litro con un EROI 2 eroga solo una quota inferiore al 50%. È importante sottolineare che le tecnologie tradizionali sono state caratterizzate da ritorni energetici straordinariamente elevati, superiori a 50. L'enorme sviluppo economico e tecnologico che l'umanità ha conosciuto nell'ultimo secolo è diretta conseguenza di questo eccezionale - e forse irripetibile - dividendo energetico. Il grafico di Fig. 7 mostra che le tecnologie elettriche rinnovabili in grande espansione (eolico, fotovoltaico) si posizionano già al di sopra del baratro dell'EROI, con valori stimati superiori a 10-20; possono quindi già essere classificate come energeticamente sostenibili. Purtroppo invece i combustibili solari (es. biocombustibili, idrogeno prodotto tramite celle fotoelettrochimiche) si collocano al di sotto del baratro dell'EROI. Questo suggerisce che la produzione sostenibile di combustibili solari resta la sfida principale nella transizione energetica, quella verso cui occorre indirizzare i maggiori sforzi di ricerca scientifica e tecnologica.

### Conclusione

A partire dallo studio dei catenani, tanti anni fa, la mia carriera lavorativa si è dipanata lungo numerose strade, segnate dall'indagine dell'interazione luce-materia e accomunate dal filo conduttore della sostenibilità. Questo viaggio tra le macchine molecolari e l'EROI, passando per i complessi luminescenti e le nanostrutture di carbonio fotoattive, mi ha riservato tante sorprese e soddisfazioni, ma anche qualche inevitabile delusione. Il mio suggerimento per i giovani è perseguire l'unica strada che permette alle prime di prevalere sulle seconde: lavorare senza risparmio sulle proprie idee e le proprie passioni. In questo modo non è impossibile, ad esempio, passare dallo studio chimico-fisico di molecole belle

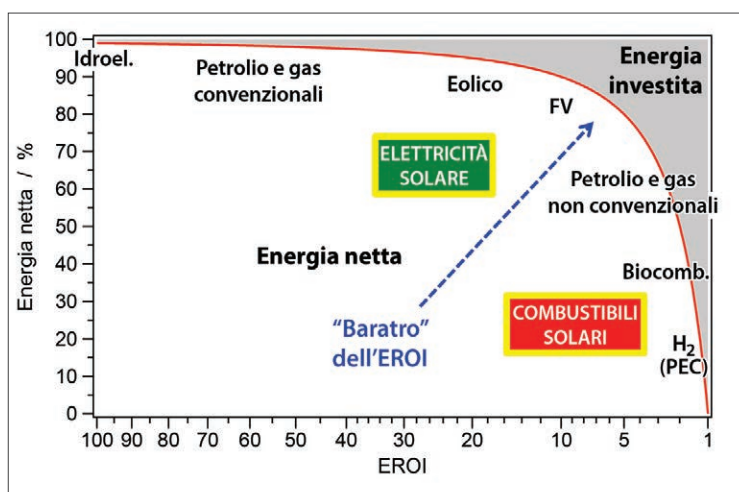


Fig. 7 - Percentuale di energia netta erogata in funzione dell'EROI per diverse forme di energia. L'area grigia rappresenta la porzione di energia alla fonte che occorre investire per ottenere energia utilizzabile dal consumatore. I valori di EROI qui indicati si basano su un vasto insieme di dati di letteratura. L'EROI per la produzione di H<sub>2</sub> con celle fotoelettrochimiche (PEC), qui dedotto dai pochissimi studi oggi disponibili, è destinato ad aumentare grazie al progresso tecnologico

e (sinora) sostanzialmente "inutili", all'analisi della complessità della transizione energetica e delle sue enormi ricadute sociali ed economiche.

Nel 1984 Enzo Tiezzi scrisse: "Ma è proprio necessario un continuo aumento dei consumi energetici, o è possibile migliorare il nostro tenore di vita anche con consumi di energia inferiori agli attuali?" [46]. Era un'idea totalmente fuori dal coro, decenni avanti rispetto al suo tempo, che dà una misura dell'acume intellettuale e della lungimiranza di questo grande scienziato.

Sono enormemente onorato di aver ricevuto il riconoscimento a lui intitolato.

### Ringraziamenti

Sono molto grato ai tanti maestri che mi hanno insegnato il mestiere, a tutti i collaboratori italiani e stranieri con cui ho condiviso soddisfazioni e fatiche e a tutti i membri passati e presenti del gruppo di ricerca, che hanno reso concretamente possibile tutto questo. I loro volti e i loro nomi li ho mostrati in occasione della *award lecture*, gli ultimi si trovano in buona parte nelle bibliografie che seguono.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] J.P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 11080.
- [2] C.J. Bruns, J.F. Stoddart, *The Nature of the Mechanical Bond. From Molecules to Machines*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2017.

- [3] N. Armaroli *et al.*, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1993, 3241.
- [4] N. Armaroli *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 5211.
- [5] D.J. Cardenas *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 5481.
- [6] A. Livoreil *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 12114.
- [7] N. Armaroli *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 4397.
- [8] N. Armaroli, *Chem. Soc. Rev.*, 2001, **30**, 113.
- [9] D. Felder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 6291.
- [10] A. Barbieri, G. Accorsi, N. Armaroli, *Chem. Commun.*, 2008, 2185.
- [11] O. Moudam *et al.*, *Chem. Commun.*, 2007, 3077.
- [12] A. Kaeser *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 12140.
- [13] N. Armaroli *et al.*, *Adv. Mater.*, 2006, **18**, 1313.
- [14] R. Czerwieniec *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2016, **325**, 2.
- [15] M. Mohankumar *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, DOI: **10.1021/jacs.7b12671**
- [16] R.D. Costa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 8178.
- [17] N.M. Shavaleev *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 2263.
- [18] N.M. Shavaleev *et al.*, *Organometallics*, 2013, **32**, 460.
- [19] A. Baschieri *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 7912.
- [20] E. Matteucci *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2017, **56**, 10584.
- [21] A. Gualandi *et al.*, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 1613.
- [22] A. Gualandi *et al.*, *ACS Catalysis*, 2017, **7**, 5357.
- [23] G. Accorsi, N. Armaroli, *J. Phys. Chem. C*, 2010, **114**, 1385.
- [24] K. Yoosaf *et al.*, *Chem.-Eur. J.*, 2014, **20**, 223.
- [25] A. Kremer *et al.*, *Chem.-Eur. J.*, 2015, **21**, 1108.
- [26] N. Armaroli, V. Balzani, *Chem.-Eur. J.*, 2016, **22**, 32.
- [27] J. Mohanraj *et al.*, *Chem.-Eur. J.*, 2017, **23**, 14200.
- [28] A. Llanes-Pallas *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 15412.
- [29] L. Maggini *et al.*, *Nanoscale*, 2013, **5**, 634.
- [30] J. Mohanraj, N. Armaroli, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, **4**, 767.
- [31] T. Miletić *et al.*, *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2016, **8**, 27966.
- [32] N. Armaroli, V. Balzani, *Energia Oggi e Domani*, Bononia University Press, Bologna, 2004.
- [33] N. Armaroli, V. Balzani, *Energy for a Sustainable World. From the Oil Age to a Sun Powered Future*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- [34] N. Armaroli, V. Balzani, N. Serpone, *Powering Planet Earth - Energy Solutions for the Future*, Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
- [35] N. Armaroli, V. Balzani, *Energia per l'Astronave Terra. Quanta ne usiamo, come la produciamo, cosa ci riserva il futuro*, Zanichelli, Bologna, 2008.
- [36] N. Armaroli, V. Balzani, *Energia per l'Astronave Terra. Nuova edizione aggiornata e ampliata con gli scenari energetici per il futuro dell'Italia*, Zanichelli, Bologna, 2011.
- [37] N. Armaroli, V. Balzani, *Energia per l'Astronave Terra. Terza edizione. L'era delle rinnovabili*, Zanichelli, Bologna, 2017.
- [38] N. Armaroli, V. Balzani, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 52.
- [39] N. Armaroli, V. Balzani, *Energ. Environ. Sci.*, 2011, **4**, 3193.
- [40] N. Armaroli, V. Balzani, *Chem.-Asian J.*, 2011, **6**, 768.
- [41] N. Armaroli, V. Balzani, *ChemSusChem*, 2011, **4**, 21.
- [42] Terna, *Sistema Elettrico Italiano - Dati Statistici*, 2018, <http://www.terna.it/it-it/sistemaelettrico/statisticheeprevisioni/datistatistici.aspx>
- [43] US Geological Survey, *Lithium Statistics and Information*, 2018, <https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/lithium/>
- [44] B.K. Reck, T.E. Graedel, *Science*, 2012, **337**, 690.
- [45] D.J. Murphy, C.A.S. Hall, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, **1185**, 102.
- [46] E. Tiezzi, *Tempi Storici Tempi Biologici*, Garzanti, 1984.

## Light, Chemistry and Energy: a Long Journey

An overview of some key findings of my research over about 25 years is presented. Focus is on photoactive metal complexes and carbon nanomaterials for solar energy conversion. Bottlenecks of the energy transition to renewable technologies are also highlighted.

# Automazione, Strumentazione, Sensori

# SAVE Milano

Ad aprile 2018 torna SAVE Milano, mostra convegno verticale di una giornata dedicata ad automazione, strumentazione, sensoristica.

Da quest'anno le opportunità per aziende e operatori triplicano, per la concomitanza con mCT Alimentare / Visione e Tracciabilità a coinvolgere il mondo delle tecnologie per il food & bev, per la logistica e l'identificazione automatica.

SAVE dà appuntamento anche a Verona con il grande evento di due giorni di fine ottobre.

Il programma prevede:

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

## 10 aprile 2018

Crowne Plaza Hotel - San Donato Milanese (MI)

In concomitanza con

**mcm** Milano

**mCT**

Alimentare  
Visione e Tracciabilità

Sponsored by

**KEYENCE**

Supported by

**GISI**  
Associazione Imprese  
Italiane di Strumentazione

Organizzato da

**EIOI**

Partner ufficiale

**PLC Forum**  
www.plcforum.it



Registrazione gratuita per gli operatori professionali



6

edizioni di successo



800

operatori previsti



+100

aziende rappresentate



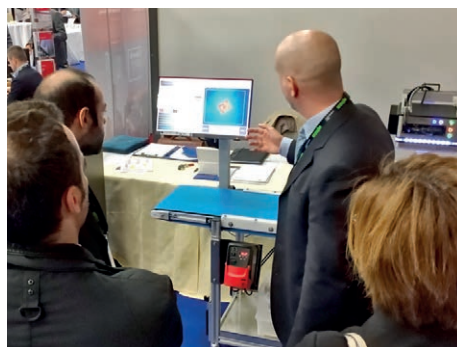
4

convegni plenari



+15

workshop



[www.exposave.com/milano](http://www.exposave.com/milano)



GIORGIO STRUKUL  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MOLECOLARI E NANOSISTEMI  
UNIVERSITÀ "CA' FOSCARI", VENEZIA  
STRUKUL@UNIVE.IT

## CATALISI IN MEZZI MICELLARI: SOLO GREEN CHEMISTRY?

*I mezzi acquosi micellari costituiscono una nuova frontiera nella sostituzione dei solventi organici in reazioni catalitiche, consentendo di migliorare molto spesso la resa, ma soprattutto la selettività a tutti i livelli (chemio- regio-, stereo-, enantio-). Studi recenti ne hanno dimostrato l'utilizzo vantaggioso anche nella produzione industriale di principi attivi farmaceutici.*

Sospinte da una ormai ben radicata sensibilità ambientale, le nuove prospettive nella sintesi organica e nella catalisi sono fortemente legate ai principi che ispirano la *green chemistry*, la quale non è più solo una giovane sub-disciplina della chimica, ma un nuovo standard di riferimento per la ricerca in questi settori chiave. In tale contesto la scelta di un solvente a basso impatto ambientale in cui condurre le reazioni rappresenta uno dei punti chiave; il solvente infatti costituisce circa l'80% della massa totale di una reazione chimica e può essere riciclato solo parzialmente, tant'è che nella pratica industriale il suo recupero raramente supera il 30% mentre il resto viene semplicemente bruciato per recuperare calore [1].

In una reazione chimica esso assolve contemporaneamente parecchie funzioni:

- i) assicura il contatto fra reagenti di diversa polarità;
- ii) controlla il trasferimento di calore;
- iii) favorisce le interazioni che portano alla formazione del prodotto finale.

Fra i vari solventi possibili l'acqua sarebbe sicuramente quello più desiderabile in quanto in grado di coniugare il minor impatto sull'ambiente con altri vantaggi: è infatti economica, non tossica, non infiammabile, ha un'alta capacità termica, non dà emissioni serra, non richiede sintesi e il suo fattore  $E$  è assunto uguale a zero [2]. Tuttavia soffre del fondamentale svantaggio di non essere in grado di

sciogliere molecole idrofobe, quali sono la maggior parte delle molecole organiche e i catalizzatori organometallici impiegati nei processi industriali in fase omogenea per la sintesi di commodities, fine chemicals, farmaci, etc.

Madre Natura, che impiega l'acqua come il solvente esclusivo di tutte le reazioni biologiche, ha risolto questo problema tramite gli enzimi che in acqua assumono una struttura tridimensionale, tenuta insieme da legami idrogeno e dall'effetto idrofobico, in cui i gruppi funzionali idrofili presenti nella parte proteica vengono concentrati sulla superficie, rimanendo così in contatto con l'acqua, mentre la parte idrofoba in cui è presente il sito attivo rimane all'interno della struttura. Sullo stesso principio si basa anche l'uso dei saponi per rimuovere i grassi che vengono utilizzati dall'uomo da più di duemila anni. Ne dà notizia Plinio il Vecchio nella *Naturalis Historia* quando descrive una strana pratica dei Galli che mescolavano cenere di legna con grasso di capra e portavano tutto a fusione ottenendo per raffreddamento una sostanza solida detta *sapo* [3]. I saponi, o meglio i tensioattivi, sono molecole anfifiliche con una testa polare idrofila e una coda idrofoba che, al di sopra di una certa concentrazione, detta concentrazione micellare critica, si autoassemblano in acqua in aggregati di dimensioni nanometriche (le micelle) in cui le teste idrofile sono concentrate sulla superficie a contatto con l'acqua e le code idrofobe rivolte verso l'interno. Analogamente

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Giorgio Strukul della Medaglia d'Oro "E. Paternò".



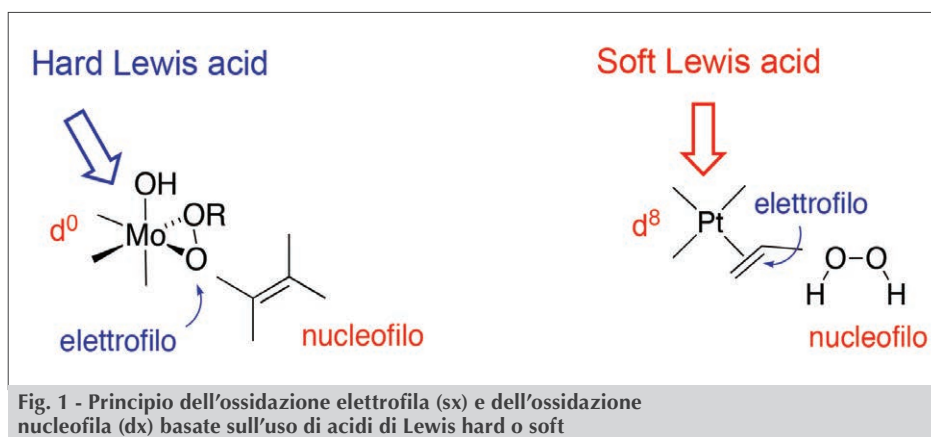


agli enzimi, esse costituiscono una nanofase organica dispersa in acqua, in grado di sciogliere substrati e catalizzatori, all'interno della quale, come in un nanoreattore [4], si possono condurre reazioni catalitiche. I tensioattivi sono largamente disponibili sul mercato, generalmente poco costosi, ed hanno il vantaggio di essere una classe molto ampia di composti chimici, la cui natura può

essere cationica, anionica o neutra a seconda del tipo di testa idrofila presente, lasciando così al ricercatore un'ampia possibilità di scelta in relazione al loro impiego come ausiliari in reazioni catalitiche.

Fino ai primi anni 2000 l'uso di mezzi micellari come solventi per reazioni di catalisi con metalli di transizione aveva ricevuto ben poca attenzione. Quando in quel periodo abbiamo iniziato a studiare questi sistemi, i primi test sono stati condotti su una serie di reazioni di ossidazione sulle quali avevamo una lunga esperienza iniziata più di vent'anni prima. Infatti sin dalla fine degli anni Settanta del secolo scorso avevamo studiato con successo le proprietà di una varietà di complessi fosfinici di Pt(II) come catalizzatori per diverse reazioni di ossidazione impiegando un ossidante compatibile con l'ambiente, quale l'acqua ossigenata. Di queste reazioni, quali l'eossidazione di olefine [5], l'ossidilazione di aromatici [6], l'ossidazione di Baeyer-Villiger di chetoni [7], abbiamo studiato lo scopo sintetico, gli aspetti meccanicistici e tutte le loro possibili varianti, inclusa la versione enantioselettiva. Questi studi hanno consentito di:

- i) rendere possibile per reazioni catalitiche organiche l'impiego di acqua ossigenata, sempre molto desiderata come ossidante, ma all'epoca, con scarso successo;
- ii) elucidare concetti fondamentali come l'ossidazione nucleofila, già proposta da Sheldon e Kochi [8], ma mai riscontrata in catalisi;
- iii) evidenziare l'esistenza di una *soft Lewis acidity* nei nostri catalizzatori [9] (Fig. 1) e sfruttarla con successo anche per altre reazioni organiche, quali l'acetalizzazione e la tioacetalizzazione di aldeidi e la reazione di Diels-Alder [10].



Nell'esplorare quindi i nuovi sistemi micellari acquosi come mezzi di reazione abbiamo iniziato ad alcune ossidazioni enantioselettive con acqua ossigenata (dove l'acqua è già abbondantemente presente) impiegando catalizzatori chirali a base di platino. Si tratta di reazioni con un grande potenziale applicativo nella sintesi di farmaci e di prodotti naturali, come ad esempio l'antiulcera esomeprazolo, l'antitumorale taxolo, l'antivirale indinavir [11]. In Fig. 2 vengono riportati alcuni esempi di risultati ottenuti nella solfossidazione (A) [12], nell'eossidazione di alcheni terminali (B) [5d, 13] e nell'ossidazione di Baeyer-Villiger di chetoni (C) [14]. A titolo di esempio viene mostrato il confronto fra il comportamento in mezzo organico e in mezzi micellari acquosi per alcuni substrati tipo. La scelta del tensioattivo più adatto è il risultato di un processo di ottimizzazione riguardante la natura e la concentrazione dello stesso che deve essere condotto per ogni specifico caso. Come si vede rispetto al mezzo organico l'uso del mezzo micellare porta spesso ad aumentare la resa in prodotto utile e sempre ad un miglioramento dell'enantioselettività della reazione, a volte anche in modo spettacolare (Fig. 2C). Da sottolineare in quest'ultimo caso che l'aumento di e.e. da 0 a 88% è dovuto soltanto alla presenza della micella. Nel caso dell'eossidazione (Fig. 2B) è stato possibile separare il catalizzatore mediante estrazione con un solvente immiscibile con acqua (esano) e riciclarlo più volte senza osservare perdite di attività e di enantioselettività.

Data la generalità dell'approccio l'uso dei sistemi micellari non si è limitato alle reazioni di ossidazione, ma è stato esteso anche ad altre reazioni catalitiche non enantioselettive. A titolo di esempio in Fig.

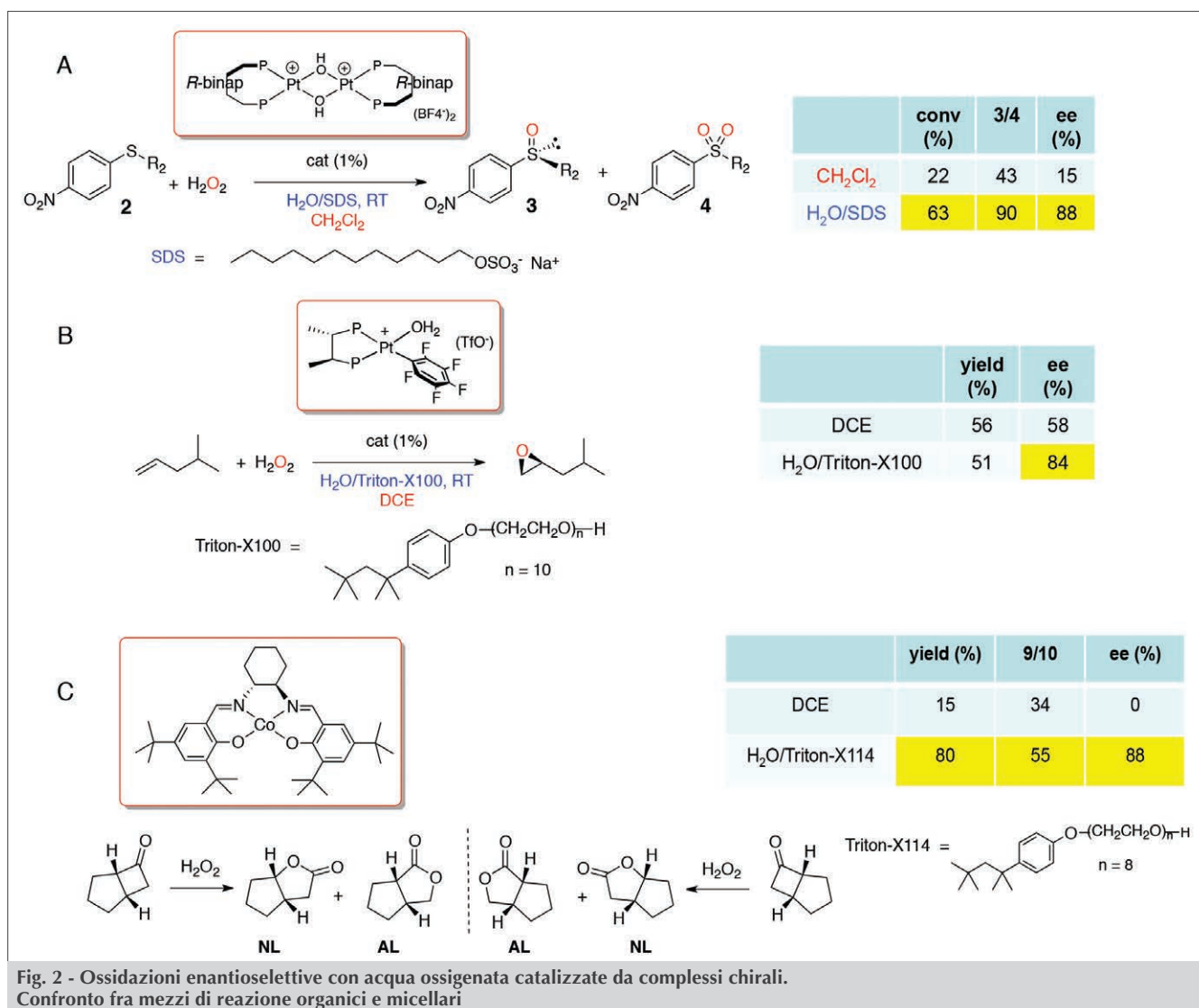


Fig. 2 - Ossidazioni enantioselettive con acqua ossigenata catalizzate da complessi chirali. Confronto fra mezzi di reazione organici e micellari

3 vengono riportate l'idratazione di nitrili con complessi di rutenio [15], l'idratazione di alchini [16] nonché l'idroformilazione di alcheni terminali catalizzata da complessi di platino [17] e la reazione di Diels-Alder con complessi di Cr [18]. In (quasi) tutti i casi le rese sono molto alte e nettamente migliori rispetto alla stessa reazione condotta in fase organica, il catalizzatore è riciclabile più volte senza perdita di attività e selettività; inoltre, nel caso dell'idroformilazione, la regioselettività aldeide lineare/ramificata è totale a favore dell'aldeide lineare.

Altri autori hanno riportato l'uso di mezzi micellari in reazioni, ad esempio, di formazione di legami C-C come la Suzuki [19], nell'idrogenazione enantioselettiva di chetoni ad alcoli con complessi di Rh e Ir [20] o nella ciclizzazione di alchini con azidi

per la sintesi di farmaci antivirali [21] in cui il mezzo micellare ha migliorato le rese, o la selettività oppure ha consentito di riciclare il catalizzatore.

Come si spiega l'aumento di attività catalitica e di selettività osservato in molti casi? Una prima risposta deriva da un semplice calcolo, considerando le quantità tipiche di catalizzatore, substrato, tensioattivo e solvente impiegate negli esperimenti. Si può facilmente osservare che le concentrazioni di catalizzatore e substrato in micella sono all'incirca di un ordine di grandezza maggiori rispetto all'uso del solvente organico. Inoltre, se si considera la struttura di una micella, appare chiaro che andando dalla superficie, dove sono presenti gruppi funzionali fortemente idrofili, verso il centro fortemente idrofobo si riscontra un gradiente di polarità. Questo implica



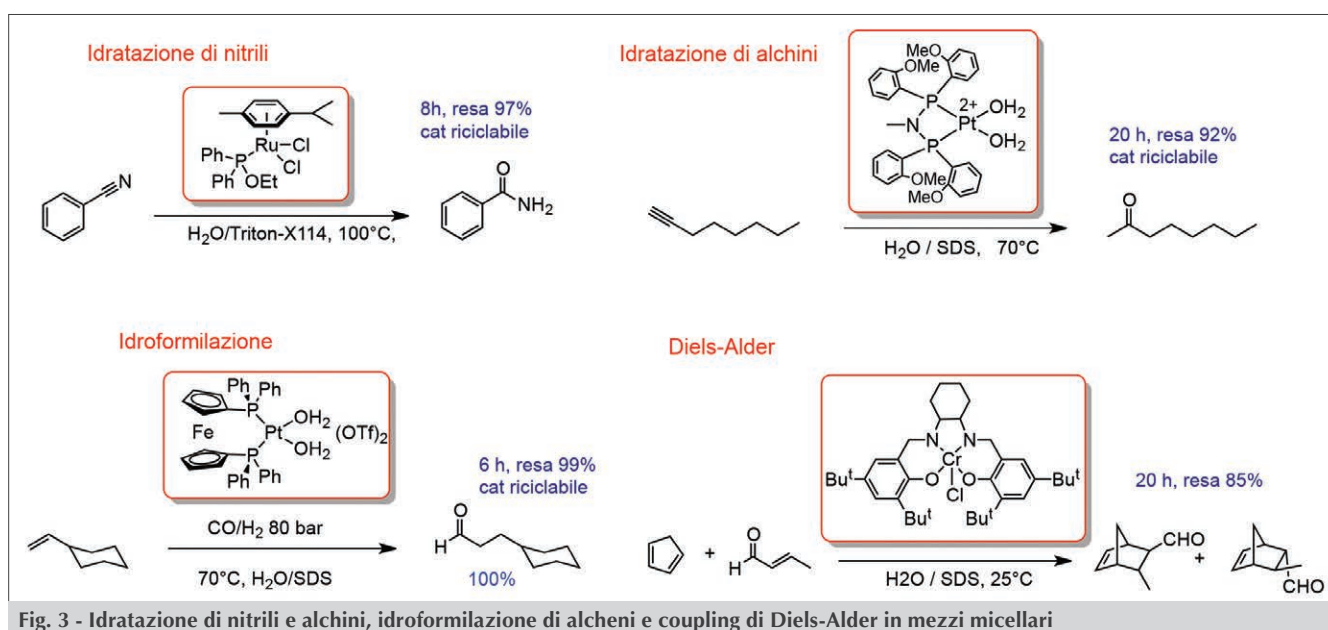


Fig. 3 - Idratazione di nitrili e alchini, idroformilazione di alcheni e coupling di Diels-Alder in mezzi micellari

che catalizzatore e substrato saranno localizzati in posizioni diverse a seconda delle loro proprietà. La costrizione in uno spazio confinato ed anisotropo influenzerà la richiesta sterica ed elettronica dello stato di transizione della reazione e comporterà l'interazione con aree interne alla micella caratterizzate da diversa polarità. Questo può comportare una diminuzione dell'energia di attivazione (aumento dell'attività catalitica) oppure un effetto differenziato su due possibili stati di transizione (ad esempio diastereoisomerici in una trasformazione enantioselettiva) amplificando le differenze di energia di attivazione e conseguentemente la selettività della reazione, con conseguenze che possono essere anche molto vistose (vedi ad esempio il caso della Fig. 2C).

Gli esempi qui riportati indicano come i sistemi micellari abbiano forti affinità con altri sistemi catalitici che dispiegano i loro effetti all'interno di spazi confinati, come ad esempio le zeoliti, in cui la costrizione sterica può indurre effetti molto marcati nella distribuzione dei prodotti di una reazione, anche nel caso di reazioni enantioselettive [22]. Tuttavia l'affinità maggiore dei sistemi micellari è con gli enzimi. Qui la selettività non è solo determinata da fattori sterici, ma anche dalle interazioni elettroniche che si instaurano con lo stato di transizione da parte dei gruppi funzionali che si trovano in prossimità del sito attivo. Una delle proprietà tipiche degli enzimi è la cosiddetta selettività di substrato. Gli enzimi, oltre alla capacità di dirigere una reazione esclusivamente verso

il prodotto desiderato (selettività di prodotto), hanno anche la capacità di selezionare, in mezzo ad una miriade di molecole organiche, anche omologhe, sciolte nel mezzo in cui operano (acqua), solo la molecola che deve essere trasformata (selettività di substrato) ed escludendo tutte le altre. È il principio della chiave e della serratura suggerito da Emil Fischer nel 1894.

Questa capacità di indurre selettività di substrato è presente anche in sistemi acquosi micellari come è stato verificato, ad esempio, nell'idrogenazione delle aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature alifatiche alle corrispondenti aldeidi sature, alimentate tutte assieme come miscela di reagenti, utilizzando o tetraidrofurano (THF) come solvente organico oppure il sistema micellare acqua/SDS [23]. A questo scopo è stato impiegato un catalizzatore di palladio colloidale ottenuto da  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  posto sotto idrogeno preparato preventivamente (Fig. 4). Quando la miscela di aldeidi è posta a contatto con il catalizzatore sotto idrogeno si osservano gli effetti mostrati in Fig. 4. Come si vede in THF si osserva un calo di velocità di reazione di circa 3,5 volte passando dall'aldeide C4 all'aldeide C10; viceversa quando lo stesso catalizzatore viene impiegato in un mezzo micellare la velocità di reazione non solo segue un ordine inverso, ma l'aldeide C10 reagisce circa 340 volte più velocemente dell'aldeide C4. Il fattore determinante per spiegare la grande differenza di reattività osservata nei due casi è la maggiore affinità dell'ambiente micellare idrofobo per le al-

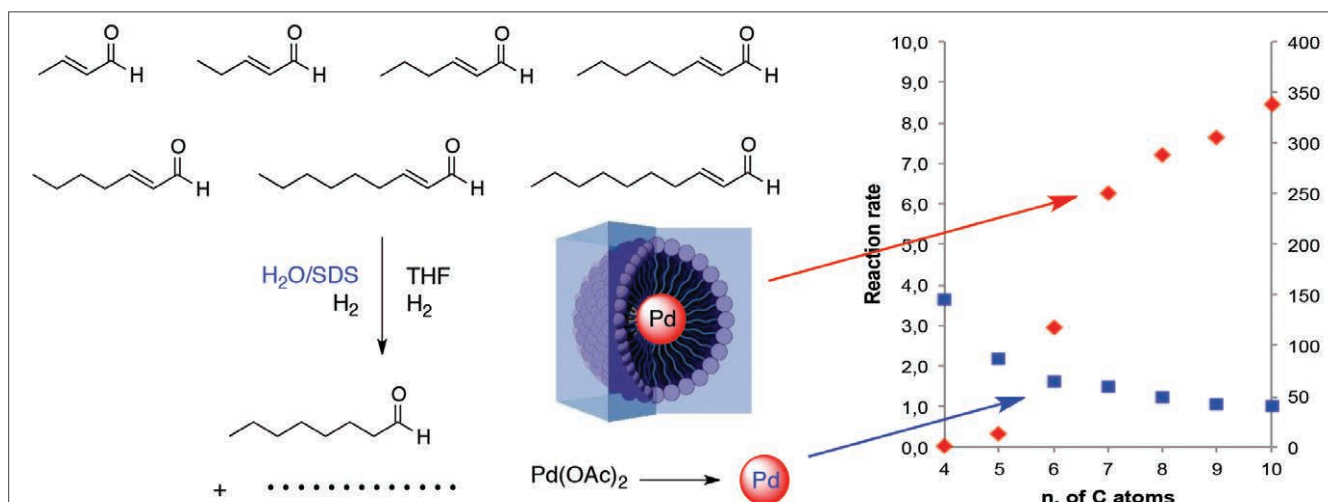


Fig. 4 - Idrogenazione di una miscela di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature alifatiche catalizzata da nanoparticelle di Pd. Confronto fra la reazione in fase organica e in fase micellare

deidi più lunghe, le cui proprietà idrofobe aumentano all'aumentare della lunghezza della catena. Altri autori hanno poi esteso l'uso di particelle metalliche stabilizzate con micelle a reazioni di cicloaddizione [24] e di riduzione di nitroderivati aromatici [25].

Da quanto sin qui esposto appare chiaro che il carattere *green* di questo approccio micellare alla catalisi omogenea è testimoniato da una serie di indiscutibili vantaggi:

- i) l'uso dell'acqua come mezzo di reazione;
- ii) il miglioramento delle rese in prodotto utile e della selettività a tutti i livelli (chemo-, regio-, stereoenantio-);
- iii) la possibilità di riciclare il catalizzatore;

iv) l'insorgenza di una selettività di substrato che può essere convenientemente sfruttata.

Il miglioramento dal punto di vista della sostenibilità ambientale è stato recentemente quantificato da Lipshutz [26] nel caso di due reazioni di formazione di legame C-C confrontando il rispettivo fattore E [2] calcolato in mezzo organico con quello in ambiente micellare (Fig. 5). Come si vede nei due casi considerati, in mezzo micellare il fattore E diminuisce di un ordine di grandezza.

Al di là degli indubbi vantaggi in termini di minor produzione di scarti insita nell'uso del mezzo micellare la risposta più convincente al quesito posto nel titolo è comunque arrivata lo scorso anno ad opera di un

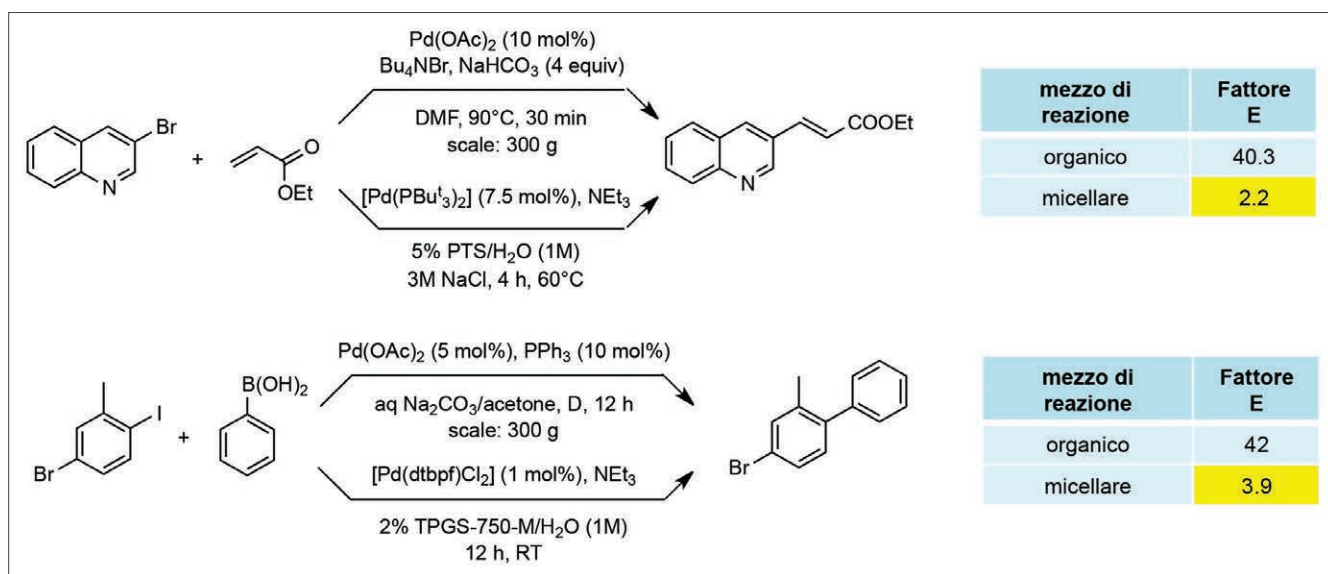


Fig. 5 - Confronto del fattore E fra mezzo organico e mezzo micellare in due reazioni di formazione di legame C-C

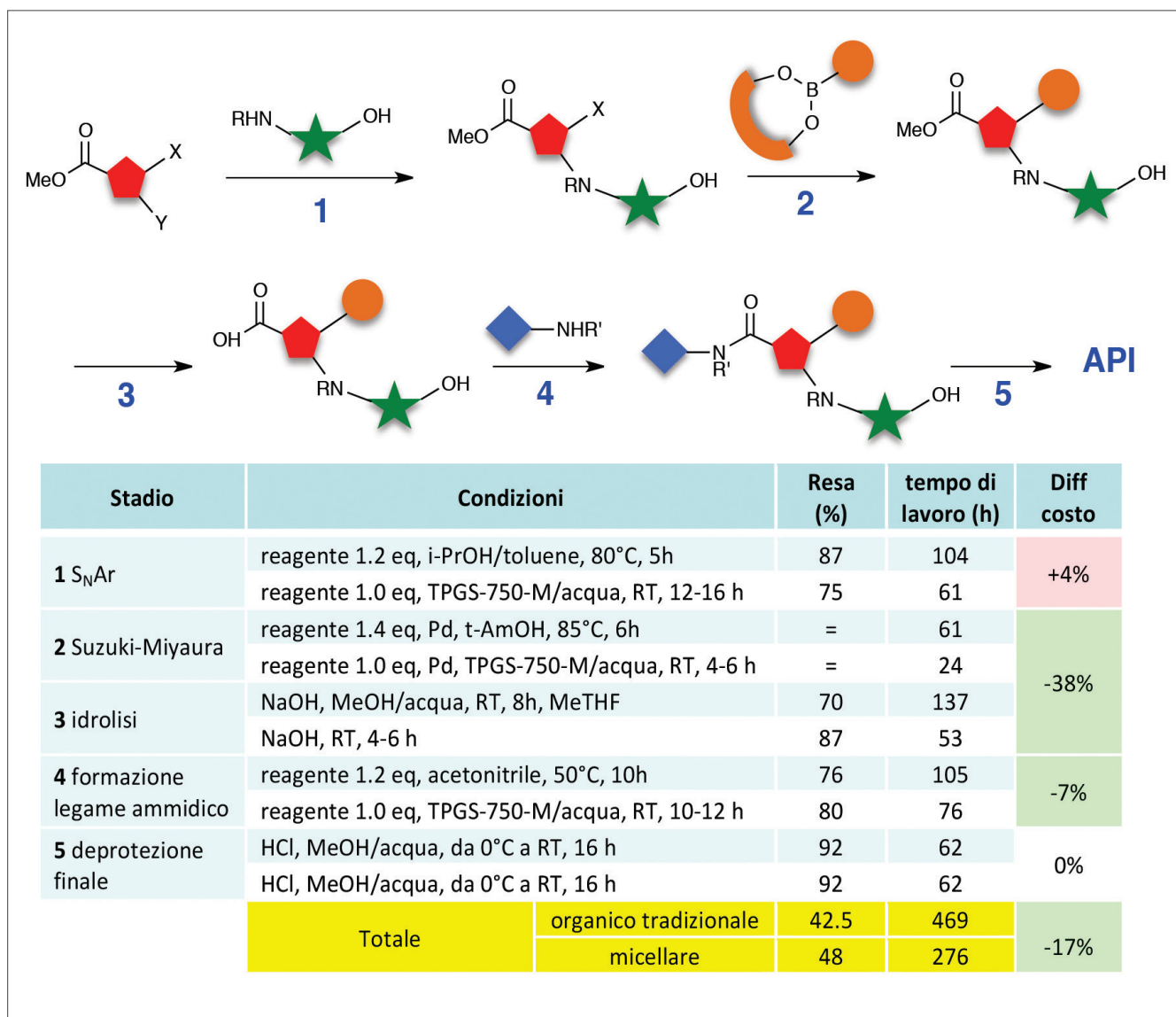


Fig. 6 - Sintesi di un principio attivo farmaceutico (API): confronto fra l'uso di mezzi organici tradizionali e mezzi micellari

gruppo di ricercatori della Novartis [27], i quali hanno riportato la sintesi di un principio attivo farmaceutico (API), un processo che consta di cinque diversi passaggi (Fig. 6), mettendo a confronto il metodo tradizionale in solvente organico con la stessa sequenza di reazioni condotta in mezzo micellare. Quest'ultimo consente un significativo aumento della resa finale, un risparmio del 17% nei costi e una riduzione del ciclo totale di lavorazione a circa la metà del tempo, consentendo quindi l'uso degli impianti per altre attività (Fig. 6).

L'ultimo esempio qui riportato indica chiaramente che l'uso di mezzi micellari nell'ambito della chimica fine e della farmaceutica è già presente nella pratica industriale e in ogni caso costituisce un'im-

portante linea di tendenza per il futuro perché l'uso di solventi organici nel lungo periodo non sarà più sostenibile a causa dell'enorme quantità di rifiuti prodotti [28]. L'ampia varietà di tensioattivi commerciali, la possibilità di prepararne anche *tailor made* [4], la possibilità di trasferire reazioni note operanti in mezzo organico senza la necessità modificare nulla, l'uso di condizioni blande con miglioramento di rese e selettività, la possibilità di usare catalizzatori sia solubili che solidi e di esplorare proprietà finora sconosciute (vedi la selettività di substrato) testimoniano l'estrema versatilità applicativa di questi sistemi e ne fanno prevedere un uso futuro sempre più diffuso.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273; C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927.
- [2] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267.
- [3] Plinio il Vecchio, *Naturalis Historia*, libro 28, cap. 47.
- [4] G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.*, 2015, **17**, 644.
- [5] a) G. Strukul, R.A. Michelin, *JCS Chem. Commun.*, 1984, 1538; b) G. Strukul, R.A. Michelin, *JACS*, 1985, **107**, 7563; c) A. Zanardo, F. Pinna, R.A. Michelin, G. Strukul, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 1966; d) M. Colladon, A. Scarso et al., *JACS*, 2006, **128**, 14006; e) M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa et al., *JACS*, 2007, **129**, 7680 e rif. ivi citati.
- [6] A. Marsella, S. Agapakis, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 1992, **11**, 3578.
- [7] a) M. Del Todesco Frisone, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 1993, **12**, 148; b) A. Gusso, C. Baccin, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 1994, **13**, 3442; c) G. Strukul, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1198 e rif. ivi citati.
- [8] R.A. Sheldon, J.K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, 1981.
- [9] R.A. Michelin, P. Sgarbossa, A. Scarso, G. Strukul, *Coord. Chem. Rev.*, 2010, **254**, 646 e rif. ivi citati.
- [10] a) M. Cataldo, E. Nieddu, R. Gavagnin et al., *Mol. Catal. A Chemical*, 1999, **142**, 305; b) L. Battaglia, F. Pinna, G. Strukul, *Can. J. Chem.*, 2001, **79**, 621; c) K. Pignat, J. Vallotto, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 2000, **19**, 5160.
- [11] a) A. Scarso, G. Strukul, Transition-metal-catalyzed stereoselective oxidations in drug and natural product synthesis, in "Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products", V. Andrushko, N. Andrushko (Eds.), Wiley, London, 2013, Ch. 34; b) A. Scarso, G. Strukul, Transition-metal-catalyzed asymmetric sulfoxidation in drug and natural product synthesis, in "Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products", V. Andrushko, N. Andrushko (Eds.), Wiley, London, 2013, Ch. 48.
- [12] A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1227.
- [13] M. Colladon, A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 797.
- [14] G. Bianchini, A. Cavarzan, A. Scarso, G. Strukul, *Green Chem.*, 2009, **11**, 1517.
- [15] A. Cavarzan, A. Scarso, G. Strukul, *Green Chem.*, 2010, **12**, 790.
- [16] F. Trentin, A.M. Chapman, A. Scarso et al., *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 1095.
- [17] M. Gottardo, A. Scarso, S. Paganelli, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 2251.
- [18] F. Trentin, A. Scarso, G. Strukul, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 6978.
- [19] T. Nishikata, A.R. Abela, B.H. Lipshutz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 781.
- [20] F. Wang, H. Liu, L. Cun et al., *Org. Chem.*, 2005, **70**, 9424.
- [21] R.A. Youcef, M. Dos Santos, S. Roussel et al., *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4318.
- [22] a) C. Li, *Catal. Rev.*, 2004, **46**, 419; b) J.M. Thomas, T. Maschmeyer, B.F.G. Johnson, D.S. Shephard, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1999, **141**, 139; c) M.D. Jones, R. Raja, J.M. Thomas, B.F.G. Johnson, *Top. Catal.*, 2003, **25**, 71; d) H. Zhang, Y. Zhang, C. Li, *J. Catal.*, 2006, **238**, 369.
- [23] G. La Sorella, P. Canton, A. Scarso, G. Strukul, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 1575.
- [24] A. Adenot, E.B. Landstrom, F. Gallou, B.H. Lipshutz, *Green Chem.*, 2017, **19**, 2506.
- [25] C.M. Gabriel, M. Parmentier, C. Riegert et al., *Org. Process Res. Dev.*, 2017, **21**, 247.
- [26] B.H. Lipshutz, N.A. Isley, J.C. Fennewald, E.D. Slack, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 10952.
- [27] F. Gallou, N.A. Isley, A. Ganic et al., *Green Chem.*, 2016, **18**, 14.
- [28] B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, **4**, 5838.

### Catalysis in Aqueous Micellar Media: only Green Chemistry?

Aqueous micellar media are a new frontier in the substitution of organic solvents in catalytic reactions very often allowing to improve yields and more importantly selectivity at all levels (chemo- regio-, stereo-, enantio-). Recent studies have proven their successful use in the production of active pharmaceutical ingredients.

# sps ipc drives

ITALIA

8<sup>a</sup> edizione

Automazione e Digitale per l'Industria

Parma, 22-24 maggio 2018



## **SPS IPC DRIVES ITALIA: INDUSTRIA INNOVATIVA PER VOCAZIONE. IN FIERA A PARMA, DAL 22 AL 24 MAGGIO 2018**

### **6 PADIGLIONI DI AUTOMAZIONE E DIGITALE PER L'INDUSTRIA**

Il percorso Digital Transformation per l'industria interconnessa:

- Digital District
- 4.it dal saper fare al machine learning
- Robot & Co e Intelligenza Artificiale
- Fare Cultura 4.0

Soluzioni, componenti, sistemi per l'automazione e nuove tecnologie disruptive.

Vi aspettiamo a Parma con tanti appuntamenti di settore, tavole rotonde e workshop.

[Registrati su www.spsitalia.it](http://www.spsitalia.it) per l'ingresso gratuito in fiera

visitatori@spsitalia.it  
espositori@spsitalia.it



 messe frankfurt



MATTEO MONAI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE E FARMACEUTICHE

UNITÀ DI RICERCA ICCOM-CNR E INSTM DI TRIESTE


UNIVERSITÀ DI TRIESTE

ATTUALMENTE PRESSO: ICC GROUP, CHEMISTRY DEPARTMENT, UTRECHT UNIVERSITY (NL)

M.MONAI@UU.NL

## CATALISI PER LO SVILUPPO SOSTENIBILE

*Diminuire l'impatto delle attività umane sull'ecosistema è il problema cruciale del nuovo millennio. La catalisi ricopre un ruolo chiave nella corsa allo sviluppo sostenibile, sia per la salvaguardia dell'ambiente che per l'innovazione nel campo delle energie rinnovabili e della produzione ecologica di commodities, grazie ai nuovi strumenti forniti dalle nanotecnologie.*

 Un pianeta non ci basta più. Secondo il **Global Footprint Network**, l'organizzazione di ricerca internazionale che misura ogni anno l'impronta ecologica della popolazione mondiale, ci servirebbero in media 1,7 pianeti Terra per sostenere il nostro attuale stile di vita. Non solo, questo numero è in lenta crescita dal 1970, anno in cui abbiamo cominciato a sovra-sfruttare le risorse mondiali. Questo esempio aiuta ad inquadrare il problema più stringente per l'intera società: la sostenibilità. In sintesi, l'essere umano ambisce al benessere e al suo mantenimento, ma le risorse necessarie a garantire tale benessere a ciascuno sono limitate. L'esigenza di studiare e controllare il rapporto uomo-ecosistema è cresciuta nella seconda metà del Novecento, in risposta agli effetti collaterali dello sviluppo tecnologico e demografico senza precedenti, come l'**abuso di pesticidi**, la **riduzione dell'ozonofera** e l'inquinamento atmosferico. Questi campanelli d'allarme hanno portato alla nascita di una **scienza dello sviluppo sostenibile** e all'introduzione di politiche ambientali di respiro mondiale, culminate nell'**Accordo di Parigi** per la lotta al cambiamento climatico. L'obiettivo primario è promuovere la transizione da un'economia basata sullo sfruttamento di combustibili fossili (non rinnovabili) ad un'economia basata su fonti di energia rinnovabili e a minore emissione di carbonio (**Low Carbon Economy**).

Questo approccio tuttavia non è sufficiente di per sé a rispondere al problema della sostenibilità. Infatti, sebbene le fonti rinnovabili siano illimitate, il loro sfruttamento richiede la costruzione di dispositivi, infrastrutture e reti di distribuzione, le quali invece necessitano di risorse minerarie sempre meno accessibili, ad alta intensità energetica ed esauribili [1]. Per giunta, il consumo energetico pro capite è in costante aumento, nonostante la maggiore efficienza di molti dispositivi, a causa di un effetto *rebound*, osservato ad esempio nel caso dell'illuminazione LED: si tende a spendere sempre lo stesso in luce, **illuminando di più**. La risposta al problema energetico non è dunque semplice come piantare una turbina eolica là dove c'era una pompa petrolifera: occorre agire su diversi livelli, politici, sociali ed economici, guidati da un modello di sviluppo improntato sul riciclo, con basi scientifiche e a lungo termine [2].

Da qui, le nuove sfide della catalisi e dell'ingegneria dei materiali. *In primis*, sviluppare materiali basati su risorse abbondanti, a basso costo e impatto energetico come alternative a componenti critici (costosi, distribuiti in modo disomogeneo o poco accessibili). Ad esempio, la sostituzione di metalli nobili (e.g. Pd, Pt, Au) con metalli quali Fe, Co e Ni è uno dei filoni di ricerca più importanti nella catalisi eterogenea, in cui la sfida consiste nell'ottenere performance comparabili nonostante l'in-

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Matteo Monai del Premio "A. Parmaliana" per la miglior tesi di dottorato sulla tematica "Catalisi per lo sviluppo sostenibile".



trinseca minore attività degli ultimi. Questo è stato uno dei punti chiave della mia ricerca di dottorato (*vide infra*).



Non solo i metalli nobili sono nel mirino: **gli esempi sono molteplici**. Una sfida ancora aperta è rappresentata dalle terre rare, usate ad esempio come catalizzatori in processi di raffinazione e abbattimento di inquinanti [3] e come componenti di magneti ad alta efficienza nelle auto elettriche e nelle pale eoliche [4]. Dato che le peculiari caratteristiche delle terre rare rendono ardua la ricerca di validi sostituti, il riciclo ricoprirà probabilmente un ruolo strategico nel futuro. Un'ulteriore strategia consiste nel ridurre il carico di terre rare all'interno dei catalizzatori, senza intaccarne le prestazioni, mediante un'ottimizzazione della struttura del materiale resa possibile dalle nuove nanotecnologie.



In un frangente in cui persino la NASA rifornisce la Stazione Spaziale Internazionale con un **razzo riciclato**, si capisce quanto l'abbattimento e il recupero degli scarti sia un punto chiave della ricerca in ogni settore tecnologico. In catalisi e scienza dei materiali, la sfida più grande è quella di chiudere il ciclo del carbonio, attraverso tecnologie di cattura e trasformazione della CO<sub>2</sub> [5]. Materiali nanoporosi d'avanguardia come i *Metal Organic Frameworks* (MOFs) sono promettenti candidati per la cattura dell'anidride carbonica, ma la loro applicazione nell'industria è ancora scarsa a causa di limiti posti dalla scalabilità della sintesi, salvo **rare eccezioni**. Per la successiva trasformazione della CO<sub>2</sub>, le opzioni sono molteplici, fra cui la produzione di carbonati, o l'idrogenazione a dare acido formico, metanolo, o metano. Tuttavia, una strategia alternativa a breve e medio termine è necessaria per alleviare l'impatto dell'uso di combustibili fossili: da una parte, sviluppando catalizzatori più efficienti per l'abbattimento di inquinanti dovuti al consumo dei combustibili fossili, sia nel settore dei trasporti che della produzione industriale; dall'altra, utilizzando combustibili derivati da biomasse, in cui la cattura e trasformazione della CO<sub>2</sub> è delegata a un organismo vivente (piante, alghe), il quale viene poi processato per ottenere prodotti di chimica fine o biocombustibili, che possono essere usati come componenti del carburante degli attuali veicoli a motore (*vide infra*) [6].



Infatti, sebbene il mercato delle energie rinnovabili sia in crescita, la nostra dipendenza dai combustibili fossili è dura a morire, perché molto più radicata di quanto si possa percepire nella vita quotidiana facendo il pieno alla propria auto. Un esempio? La produzione industriale di H<sub>2</sub>, elemento fondamentale in processi di produzione di massa come quello del metanolo e dell'ammoniaca, ma anche necessario per processare alimenti e in raffinazione, è ad oggi quasi interamente basata sullo *steam reforming* di idrocarburi. Rendere economicamente accessibili delle alternative per la produzione rinnovabile di idrogeno, quali l'elettrolisi alimentata da energia elettrica rinnovabile, la fotocatalisi e la foto-elettrocatalisi, è una grande priorità per ridurre l'impatto ambientale di qualsiasi attività umana [7].

Dunque, come si possono modificare le proprietà di un catalizzatore, al fine di migliorarne le prestazioni? Durante il secolo scorso, lo studio dei catalizzatori si basava sul cambiamento della formulazione di sistemi a molti componenti, in modo da identificare il materiale più performante in una certa reazione. A partire dagli anni Novanta è invece emerso un nuovo approccio per l'ottimizzazione di sistemi catalitici, ovvero la nano-catalisi. Sfruttando gli strumenti forniti dalle nanotecnologie, si possono ora produrre materiali nanostrutturati che dimostrano proprietà diverse da materiali aventi formulazione analoghe ma struttura statisticamente eterogenea. Inoltre, combinando gli elementi della tavola periodica in nano-leghe, si possono preparare catalizzatori con formulazione controllata, espandendo le possibilità di modulazione delle proprietà catalitiche.

Nella mia ricerca ho studiato materiali aventi un'organizzazione strutturale ben definita a livello nanometrico, con applicazioni ambientali e legate alla produzione di energia, come ad esempio il controllo delle emissioni di metano, la sintesi di bio-carburanti e la produzione fotocatalitica di idrogeno.

Il controllo nanostrutturale è stato usato come strumento per lo studio dei meccanismi di reazione, dei siti attivi e della loro trasformazione durante le reazioni, al fine di sintetizzare catalizzatori più attivi, selettivi e stabili [8-10].

## Catalizzatori per abbattimento di inquinanti atmosferici

Nonostante i grandi progressi fatti dagli anni Settanta ad oggi nelle tecnologie per l'abbattimento di inquinanti dai gas di scarico dei veicoli a motore, il settore dei trasporti rimane oggi **una delle più grandi fonti di inquinamento atmosferico in Europa**.

Nel breve termine, in cui una transizione a veicoli elettrici o a idrogeno rimarrà limitata, servono strategie per limitare l'impatto degli inquinanti emessi nell'atmosfera, quali particolato, ozono, ossidi di azoto e idrocarburi incombusti. Inoltre, il numero crescente di veicoli a gas naturale (di cui il metano è il principale costituente) potrebbe risultare in un aumento delle emissioni di metano dal settore dei trasporti, in quanto non esiste una tecnologia in grado di abbattere le emissioni di metano alle basse temperature (300-400 °C) riscontrate a motore freddo. Dato il grande potenziale di effetto serra del metano (circa 20 volte quello della CO<sub>2</sub>), anche emissioni modeste di gas naturale incombusto possono avere effetti importanti sul clima [11].

Nella mia ricerca di dottorato, ho studiato l'ossidazione catalitica del metano su catalizzatori a base di Pd - riconosciuti come i materiali più attivi per la reazione - e ossidi riducibili, detti promotori (CeO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub> e i loro ossidi misti - CZ) [12]. Attraverso una sintesi basata sull'auto-assemblaggio, si sono ottenuti catalizzatori *gerarchici*, in cui la fase attiva, composta di nanoparticelle di Pd, è contornata da un guscio di ossido promotore. Questa strategia

permette quindi una massimizzazione del contatto fra fase attiva e promotore, inducendo un'eccezionale stabilità termica e una maggiore attività a basse temperature [13]. Lo scopo della ricerca è stato quello studiare questi catalizzatori in condizioni di reazione che simulassero quelle incontrate nei gas di scarico di veicoli a motore, in cui composti come il vapore acqueo [12], composti del fosforo [14] e anidride solforosa [9] sono noti agire da veleni. Identificato il meccanismo di disattivazione, si sono proposte strategie per ottenere catalizzatori più stabili e performanti.

Ad esempio, è stato osservato che i catalizzatori gerarchici Pd@CeO<sub>2</sub>/Si-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - altrimenti stabili in condizioni ideali - sono progressivamente disattivati in presenza di H<sub>2</sub>O. Mentre a temperature sotto i 500 °C la disattivazione è reversibile, una volta rimosso il vapore acqueo, a temperature più elevate si osserva una disattivazione irreversibile. Questo è stato attribuito a diversi fattori: la minor accessibilità della fase attiva, una decomposizione di PdO al meno attivo Pd (osservata tramite spettroscopia di assorbimento raggi X *in situ*) e la formazione di idrossidi di cerio stabili, decomposti solo in seguito a un trattamento ad alta temperatura (Fig. 1). Abbassando il carico di promotore (CeO<sub>2</sub>) si sono quindi ottenuti dei catalizzatori più stabili, grazie alla maggiore accessibilità della fase attiva, senza però perdere in attività grazie al controllo nanostrutturale che tiene assieme fase attiva e promotore.

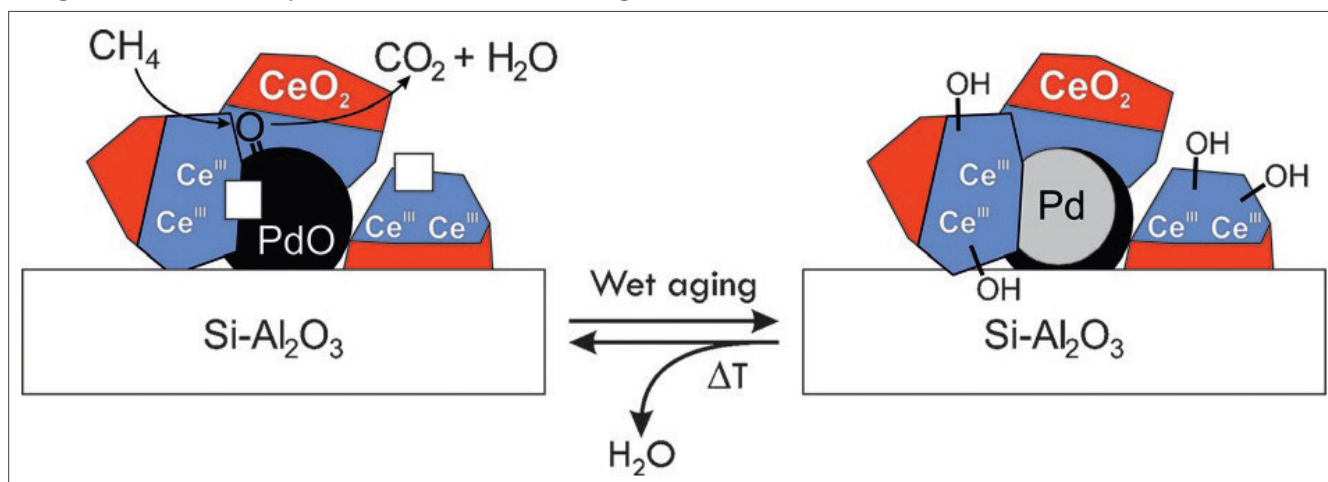


Fig. 1 - Rappresentazione del meccanismo di disattivazione e riattivazione proposto per i catalizzatori Pd@CeO<sub>2</sub>/Si-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in presenza di vapore acqueo (riprodotta con permesso da ChemCatChem, 2015, 7, 2038, copyright 2015 Wiley-VCH)



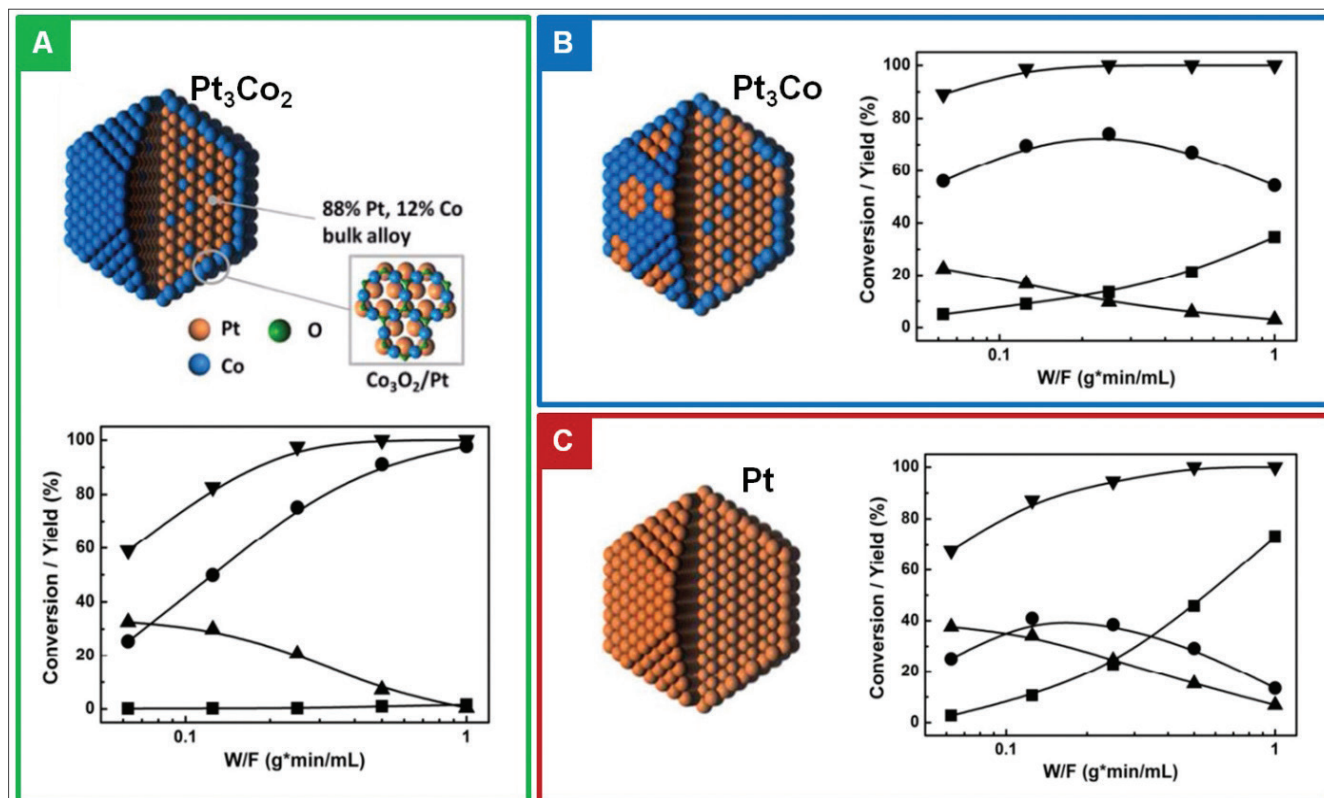


Fig. 2 - Rappresentazione grafica (basata su risultati TEM, XAS e XRD) dei catalizzatori a base di Pt-Co, e relativa conversione e distribuzione dei prodotti nella reazione di HDO del HMF, in funzione del carico di catalizzatore: A)  $Pt_3Co_2/C$ ; B)  $Pt_3Co/C$ ; C)  $Pt/C$ ; (▼) conversione HMF; (▲) intermedi; (●) DMF; (■) prodotti di sovra-idrogenazione e/o ring opening (adattata con permesso da ACS Catal., 2016, 6, 4095, copyright 2016 American Chemical Society)

Questo studio pone le basi per una nuova generazione di catalizzatori più stabili, con differenti fasi attive (e.g. nanoparticelle bimetalliche, metalli non-nobili) e promotori (ossidi misti). Alcuni progressi in questo senso già stati fatti, portando a una maggiore resistenza ad avvelenamento da  $SO_2$  [9], adottando anche strategie diverse per il controllo della nanostruttura, come l'*Atomic Layer Deposition*, tecnica che consente di depositare strati nanometrici di ossidi [15, 16]. La ricerca prosegue ora su questo approccio facilmente modulabile, che consente quindi di preparare una vasta gamma di catalizzatori nanostrutturati e studiarne le proprietà in dettaglio.

### Catalizzatori per produzione di biocombustibili

I combustibili derivati dalle biomasse sono una delle alternative più mature a quelli fossili: diversi processi di produzione sono già attivi nel mondo (negli USA, 550 miliardi di litri di *biofuels* consumati nel

2013) e il loro uso non richiede particolari trasformazioni del sistema di distribuzione e stoccaggio. Inoltre, un recente **rapporto dell'EPA** ha riportato che le emissioni di gas serra sono inferiori a quelle dei veicoli a benzina del 60%. Il principale problema che impedisce la produzione di biocombustibili da lignocellulosa è la sua natura recalcitrante e la diversità dei componenti, che variano anche in base al tipo di materia prima. Il progresso nell'ingegneria chimica è dunque molto importante: sono necessari catalizzatori a basso costo e performanti in reazioni di idrodeossigenazione (HDO) e di trattamento idrotermico, tecnologie di separazione innovative e la capacità di trasformare non solo uno specifico composto, ma molti composti della biomassa, in un modello simile alla raffineria (**bioraffineria**). Nella mia tesi, ho studiato la reazione di HDO del 5-idrossimetilfurfurale (HMF) a 2,5-dimetilfurano (DMF), un composto ad alta densità energetica e numero di ottani (119), che può essere usato come

combustibile [17]. In particolare, si sono utilizzati dei materiali a base di nanoparticelle di leghe di Pt o Ni aventi composizione, struttura e dimensioni controllate, al fine di studiare il meccanismo di reazione [8, 10, 18]. Si è dimostrato che l'uso di catalizzatori bimetallici porta a un grande aumento di selettività e stabilità dei catalizzatori, una volta che la composizione ottimale è identificata. Il fattore critico per ottenere un'alta selettività a DMF è il modo di coordinazione del HMF sulla superficie delle nanoparticelle, a sua volta influenzato dalla composizione della fase attiva.

Nel caso dei catalizzatori a base di nanocristalli di Pt-Co, una resa ottimale di DMF (98%) è stata ottenuta usando  $Pt_3Co_2/C$ , sulla cui superficie si forma un monostrato di ossido di cobalto (Fig. 2A). Questo strato sottile presenta siti attivi per far procedere la reazione di HDO, ma non è in grado di attivare l'anello furanico del HMF (ciò ne causerebbe la rottura e/o sovra-idrogenazione, con conseguente perdita di selettività). Il controllo sulla composizione è stato cruciale nell'identificare la fase attiva ottimale, in quanto un minor contenuto di cobalto provoca l'esposizione di siti attivi di Pt, che promuovono reazioni indesiderate (Fig. 2B) [10]. Lo strato di ossido tuttavia non è strettamente necessario al fine di garantire alta selettività e stabilità, come dimostrato per catalizzatori a base di Ni-Cu [8]. Il fatto che catalizzatori a base di Ni e Cu siano attivi e selettivi, dimostra che materiali non costosi e facilmente reperibili possono essere usati nella produzione di biocombustibili. Si noti infine che, mentre il controllo nanostrutturale non è strettamente necessario in questo caso per ottenere alte rese, esso è stato fondamentale per lo studio dettagliato del meccanismo e come guida al design di catalizzatori più performanti.

## Produzione fotocatalitica di idrogeno

Uno dei metodi esistenti per la produzione rinnovabile di idrogeno è la conversione diretta di energia solare a  $H_2$  attraverso l'uso di fotocatalizzatori [19]. Durante la mia ricerca ho studiato la produzione di idrogeno con fotocatalizzatori a base di  $Pt/TiO_2$  sensibilizzati da coloranti organici di tipo donatore-accettore [20, 21]. L'obiettivo della ricerca era analizzare le relazioni fra struttura e attività dei coloranti

organici come antenne della radiazione visibile. La combinazione di una struttura planare del nucleo donatore carbazolico con spaziatori basati su anelli tiofenici ha portato a un'efficienza da stato dell'arte per la produzione di idrogeno fotocatalitica, usando trietanolamina come agente sacrificale (Fig. 3).

Infine, è stato riportato per la prima volta l'uso di etanolo come agente sacrificale per una serie di fotocatalizzatori sensibilizzati con coloranti a base di nucleo trifenilaminico, risultato molto promettente per lo sviluppo di fotocatalizzatori operanti in condizioni più sostenibili [22].

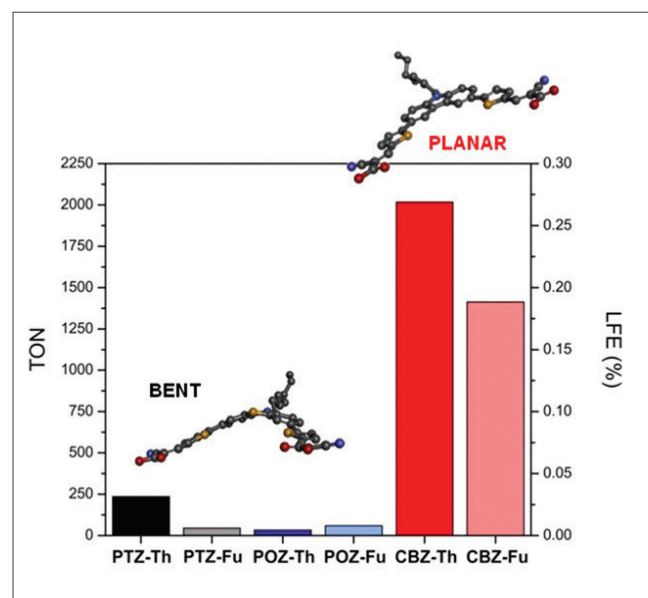


Fig. 3 - Turnover number (TON) e Light-to-Fuel Efficiencies (LFE) calcolate per la produzione fotocatalitica di idrogeno sotto irradiazione da luce visibile ( $\lambda > 420$  nm), da parte di  $Pt/TiO_2$  sensibilizzato con coloranti basati su nuclei tiazinici (PTZ), fenossiazinici (POZ) e carbazolici (CBZ) (spacers: Th: tiofene; Fu: furano) (*Sustainable Energy Fuels*, 2017, **1**, 694, adattato con il permesso di The Royal Society of Chemistry)

## BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Frenzel, J. Kullik, M.A. Reuter, J. Gutzmer, *J. Phys. D. Appl. Phys.*, 2017, **50**, 123002.
- [2] S.H. Ali, D. Giurco, N. Arndt et al., *Nature*, 2017, **543**, 367.
- [3] T. Montini, M. Melchionna, M. Monai, P. Fornasiero, *Chem. Rev.*, 2016, **116**(10), 5987.
- [4] M.A. de Boer, K. Lammertsma, *ChemSusChem*, 2013, **6**, 2045.
- [5] R.M. Cuéllar-Franca, A. Azapagic, *J. CO<sub>2</sub> Util.*, 2015, **9**, 82.



- [6] S. Nanda, J. Mohammad, S.N. Reddy *et al.*, *Biomass Convers. Biorefinery*, 2014, **4**, 157.
- [7] S. Verhelst, *Proc. IEEE*, 2014, **102**, 1399.
- [8] J. Luo, M. Monai, C. Wang *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 1735.
- [9] M. Monai, T. Montini, M. Melchionna *et al.*, *Appl. Catal. B Environ.*, 2017, **202**, 72.
- [10] J. Luo, H. Yun, A.V. Mironenko *et al.*, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 4095.
- [11] J. Lelieveld, P.J. Crutzen, F.J. Dentener, *Tellus B*, 1998, **50**, 128.
- [12] M. Monai, T. Montini, C. Chen *et al.*, *ChemCatChem*, 2015, **7**(14), 2038.
- [13] M. Cargnello, J.J.D. Jaen, J.C.H. Garrido *et al.*, *Science*, 2012, **337**, 713.
- [14] M. Monai, T. Montini, M. Melchionna *et al.*, *Appl. Catal. B Environ.*, 2016, **197**, 271.
- [15] T.M. Onn, L. Arroyo-Ramirez, M. Monai *et al.*, *Appl. Catal. B Environ.*, 2016, **197**, 280.
- [16] T.M. Onn, M. Monai, S. Dai *et al.*, *Appl. Catal. A Gen.*, 2017, **534**, 70.
- [17] G. Chen, Y. Shen, Q. Zhang *et al.*, *Energy*, 2013, **54**, 333.
- [18] J. Luo, J.D. Lee, H. Yun *et al.*, *Appl. Catal. B Environ.*, 2016, **199**, 439.
- [19] J. Schneider, M. Matsuoka, M. Takeuchi *et al.*, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 9919.
- [20] N. Manfredi, B. Cecconi, V. Calabrese *et al.*, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 6977.
- [21] N. Manfredi, M. Monai, T. Montini *et al.*, *Sustain. Energy Fuels*, 2017, **4**, 694.
- [22] A. Dessì, M. Monai, M. Bessi *et al.*, *ChemSusChem*, 2018, accettato per la pubblicazione, DOI: **10.1002/cssc.201701707**

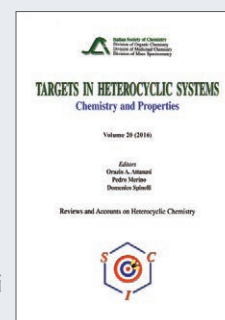
### Catalysis for Sustainable Development

Reducing the impact of human activities on the ecosystem is the most critical problem we are facing for the new millennium. Catalysis plays a key role in the race to sustainable development, by enabling innovation in the fields of environmental remediation, green production of commodities and harvesting of renewable energy sources. All with the help of the new tools of nanotechnology.

## LIBRI E RIVISTE SCI

### Targets in Heterocyclic Systems Vol. 20

È disponibile il  
20° volume della serie  
“Targets in Heterocyclic Systems”,  
a cura di Orazio A. Attanasi,  
Pedro Merino e Domenico Spinelli  
[www.soc.chim.it/it/libri\\_collane/  
th/vol\\_20\\_2016](http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/vol_20_2016)



Sono disponibili anche i volumi 1-19 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](http://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  
[manuela.mostacci@soc.chim.it](mailto:manuela.mostacci@soc.chim.it)**



# NON CI SONO MOLECOLE MALVAGIE: CONOSCENZA E DIVULGAZIONE PER CONTRASTARE LA “CATTIVA” CHIMICA

*Composti chimici pericolosi, inquinanti, esplosivi e armi chimiche sono prodotti della chimica che hanno sempre generato un senso di vulnerabilità e di impotenza nell'opinione pubblica dei non esperti. Solamente iniziative mirate di formazione, educazione e sensibilizzazione sono in grado di ridurre la paura irrazionale e di accrescere la preparazione della popolazione e dei professionisti che si trovino a fronteggiare emergenze legate al rilascio accidentale o criminale di sostanze chimiche tossiche.*

## Introduzione

“Non ci sono molecole cattive, solo uomini malvagi” è una celebre frase di Roald Hoffmann [1], premio Nobel per la Chimica nel 1981, che ha dedicato, e sta tuttora dedicando, gran parte della sua attività di scienziato a mettere in luce e chiarire le complesse relazioni tra chimica e scelte etiche del ricercatore. Una tale citazione può riassumere in modo efficace l'eterno dilemma che ciascun chimico si trova ad affrontare quando si confronta con alcune affermazioni, spesso azzardate o dettate da scarsa conoscenza scientifica di base, frutto di una visione collettiva erronea di chimica “cattiva” contrapposta ad una generica scienza “buona”.

Più volte, infatti, anche la comunità dei chimici e la Società Chimica Italiana stessa hanno dovuto combattere contro una visione falsata della chimica, intesa come unica colpevole e responsabile di tutti i problemi che affliggono il mondo moderno in termini di inquinamento, insalubrità del cibo, esposizione a sostanze pericolose, mancanza di genuinità e così via, seguendo la lunga serie di luoghi comuni, ben incul-

cati nell'opinione pubblica, che tutti conosciamo [2]. In effetti, la produzione, l'impiego, il trasporto o lo smaltimento di composti chimici pericolosi, di esplosivi, di materiali industriali altamente inquinanti o di sostanze cancerogene sono i classici esempi di situazioni potenzialmente a rischio che possono generare sospetti, paure e diffondere tra l'ampio pubblico dei non esperti una sensazione di vulnerabilità e di impotenza.

Vi è però un caso specifico in cui la chimica è “intenzionalmente cattiva” e in cui la finalità di nuocere all'uomo è del tutto deliberata e voluta: la progettazione, lo sviluppo e la produzione di armi di distruzione di massa e, più nello specifico, di armi chimiche.

## Armi chimiche e Grande Guerra

Già ai tempi dall'antichità classica i giuristi romani avevano condannato l'uso in guerra di armi non convenzionali con le parole: *armis bella non venenis geri* [3]. Essi facevano riferimento, in particolare, al diffuso uso di sostanze velenose, solitamente estratte

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Matteo Guidotti della Medaglia d'Oro “D. Marotta”.



Fig. 1 - Langemark-Poelkapelle, a nord di Ieper/Ypres (Belgio). Fotografia aerea del 22 aprile 1915. In quell'occasione l'esercito tedesco rilasciò 168 t di cloro gassoso da 5730 bombole contro gli avversari francesi, canadesi e britannici

dal mondo vegetale, per avvelenare i pozzi d'acqua potabile durante gli assedi delle città. Eppure solo un secolo fa, con lo scoppio della Prima Guerra Mondiale, si può dire che la scienza e la tecnologia abbiano avuto un ruolo determinante nello sviluppo della macchina bellica. Oltre allo spaventoso numero di morti e di feriti e l'impressionante ampiezza delle aree d'Europa devastate dalle operazioni militari, la Grande Guerra ha registrato infatti un vasto numero di innovazioni tecnologiche portate direttamente sul campo di battaglia: si pensi all'uso su larga scala, mai visto in precedenza per scopi militari, di automezzi, dirigibili, aeroplani, sottomarini, fotoelettriche o esplosivi sempre più potenti [4].

In questa gara tesa al vantaggio tecnologico, la chimica ha avuto un ruolo importantissimo: la disponibilità, potenziata rispetto ai decenni precedenti, di ammoniaca, sintetizzata a partire dall'azoto atmosferico con il processo Haber-Bosch, di nitrati, ottenuti per ossidazione dell'ammoniaca stessa con il processo di Ostwald e di acetone, prodotto per fermentazione dei carboidrati in presenza di *Clostridium acetobutylicum* secondo il processo ABE (acetone-butanolo-etanolo) di Weizmann [5], ha consentito la produzione di esplosivi via via più devastanti, grazie a processi sintetici messi tutti a punto proprio in quegli anni. Per produrre la cordite, ad esempio, un esplosivo infume a base di nitroglicerina, nitrocellulosa e oli minerali, ampiamente usato per le cariche di lancio nelle armi da fuoco portatili e le artiglierie navali, vi era necessità di enormi volumi di acetone. Quest'ultimo era impiegato come sol-

vente per poter estrarre la sostanza esplosiva in fili da inserire all'interno delle munizioni e, nel solo Regno Unito, per ottenere 2000 t settimanali di cordite, erano necessarie più di 440 t di acetone [6]. Allo stesso modo, l'impiego bellico di dirigibili e di apparati volanti "più leggeri dell'aria" ha dato un impulso notevolissimo alla produzione di idrogeno gassoso, prima, e, negli ultimi anni di guerra, all'estrazione di elio, soprattutto negli Stati Uniti, dai campi metaniferi del Texas, che potevano contenerne dall'1 al 2% in volume.

La Prima Guerra Mondiale è però da tutti ricordata per i primi casi di utilizzo di grandi quantità di aggressivi chimici per scopi bellici. Se infatti fu il rilascio di cloro gassoso, a Ieper/Ypres, in Belgio, sul fronte franco-tedesco, nell'aprile del 1915, a segnare l'inizio dell'impiego di sostanze chimiche tossiche per finalità belliche [7] (Fig. 1), va sottolineato che proprio due anni dopo, sempre a Ieper, i tedeschi impiegarono per la prima volta il 2,2'-dicloroetilsol-

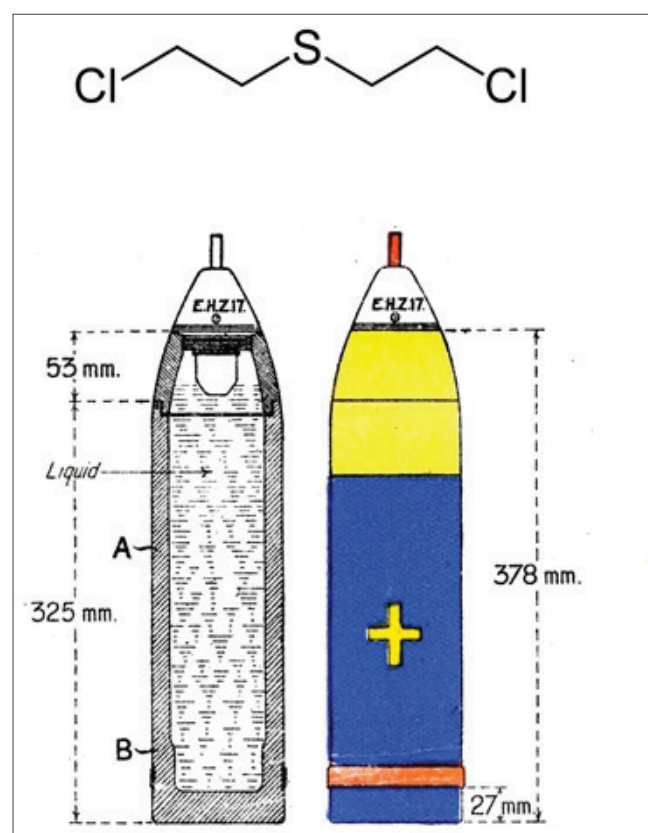


Fig. 2 - 2,2'-dicloroetilsolfuro, aggressivo chimico noto anche come iprite o "mostarda solforata" (in alto); schema dell'epoca di un proiettile di artiglieria tedesco caricato con iprite (in basso)



Fig. 3 - Firma della Convenzione internazionale per la Proibizione delle Armi Chimiche (CWC) a Parigi nel gennaio 1993

furo, composto meglio noto come iprite o *mostarda solforata* (Fig. 2), che presenta un'estrema tossicità per le mucose e per l'epidermide e che era stato selezionato e sintetizzato espressamente come aggressivo letale.

In effetti, mentre il cloro molecolare trovava, e trova ancora, applicazione in un amplissimo numero di applicazioni pacifiche (nella potabilizzazione dell'acqua, nella produzione di candeggianti, di disinfettanti o di pigmenti coloranti), l'iprite non era stata preparata su larga scala con altri scopi se non quello di arrecare danno all'umanità [8]. Si può dunque per questo motivo considerare il 1917, ancor più che il 1915, come la data simbolo dell'inizio dell'impiego, per scopi puramente offensivi, di sostanze chimiche altamente tossiche appositamente studiate per essere impiegate come armi.

## L'uso duale della chimica

È necessario a questo punto ricordare la definizione corretta di aggressivo chimico. La CWC, Chemical Weapons Convention, convenzione attualmente in vigore, firmata da 192 nazioni (su 196) nel mondo (Fig. 3), che bandisce la produzione, lo sviluppo e l'impiego di sostanze tossiche per fini bellici, definisce armi chimiche "tutte quelle sostanze che, tramite la loro azione chimica sui processi vitali, possono causare morte, incapacità permanente o temporanea agli esseri umani o agli animali" [9]. Ciò comprende ogni tipo di sostanza chimica, indipendentemente dalla sua origine, provenienza,

metodo di produzione o dal suo inserimento in munizioni o sistemi d'arma.

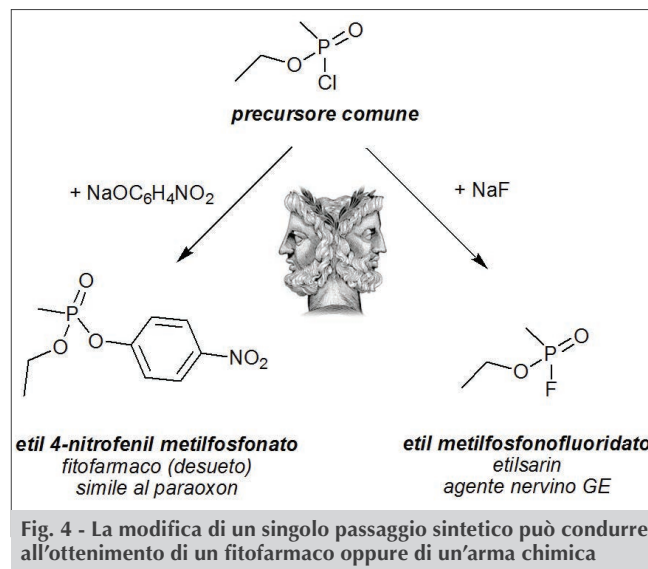
L'attenzione viene dunque posta non sulla natura della sostanza, ma sull'effetto tossico che può avere sui viventi e, seguendo questa definizione, è lecito chiedersi se qualsiasi composto chimico che presenti una spiccata tossicità intrinseca debba essere considerato una possibile arma chimica.

Tale domanda è alla base del concetto di *uso duale* della chimica, cioè del fatto che per ogni molecola, naturale o sintetizzata dall'uomo, vi possa essere un impiego per scopi pacifici oppure per finalità belliche o criminali, contro altri esseri umani.

Un esempio paradigmatico di questa dualità, intrinsecamente presente in pressoché ogni composto chimico di uso quotidiano, è il nitrato d'ammonio: un valido ed economico fertilizzante per l'agricoltura (sintetizzato proprio grazie al processo Haber-Bosch, menzionato sopra), ma, allo stesso tempo, un potente esplosivo, il cui uso incauto può portare a gravi incidenti industriali [10] o che, addirittura, può essere utilizzato per produrre rudimentali, ma efficaci, bombe per fini terroristici [11].

Allo stesso modo, minime modifiche nel processo industriale di sintesi di un fitofarmaco organofosfonico possono facilmente portare ad ottenere un aggressivo nervino, con attività anticolinesterasica e una spiccata tossicità per l'uomo, al posto di un insetticida di impiego agricolo (Fig. 4).

Appare evidente dunque come ogni passo avanti nel



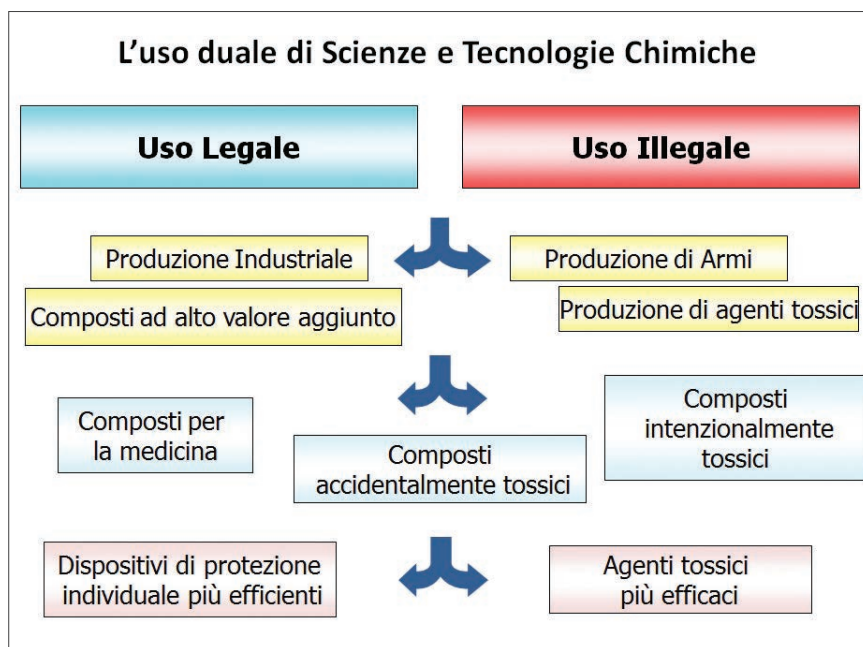


Fig. 5 - Anche le scienze e le tecnologie chimiche, come tutte le altre discipline, possono vedere un uso duplice: per finalità pacifiche o per scopi criminali

campo della sintesi chimica o della manifattura di nuove sostanze possa portare alla messa a punto di altrettanto nuove potenziali minacce e, nel campo delle armi di distruzione di massa, di nuovi agenti tossici o di nuovi sistemi che possano risultare invisibili agli strumenti di rivelazione o superare in modo efficace i dispositivi di protezione individuale che la tecnica mette a disposizione (Fig. 5).

Una tale sensazione generalizzata di minaccia crescente si era fatta strada nell'opinione pubblica soprattutto a partire dagli anni della Guerra Fredda, in cui le due grandi superpotenze mondiali (USA e URSS) si fronteggiavano allestendo arsenali forniti di armi, anche di armi chimiche, sempre più numerose e potenti. Fu proprio in quegli anni, tra il 1950 e il 1980, che furono sviluppati e preparati nuovi aggressivi, come l'agente nervino VX, uno dei composti organofosforici di sintesi più tossici mai messi a punto [12], o sistemi d'arma innovativi, come le armi chimiche binarie, così chiamate perché costituite da due precursori che erano mantenuti separati e che risultavano scarsamente tossici nell'ordigno tal quale, prima dell'uso, ma che, una volta mescolati subito prima del momento dell'impiego, davano origine all'agente letale.

La minaccia percepita però sembrò ridursi note-

volmente con i fatti del 1989 legati alla caduta del blocco sovietico; lo spettro dell'impiego di armi di distruzione di massa appariva più lontano, visto che i conflitti degli anni Novanta, comunque drammatici, come nella ex-Jugoslavia, in Ruanda o in Medio Oriente, continuano a essere combattuti con armi del tutto convenzionali. Ma a partire dal 2001, dopo l'attentato alle Torri Gemelle di New York, la minaccia percepita di potenziale impiego di armi di distruzione di massa è tornata attuale, ma non per finalità belliche, ma bensì per scopi terroristici. Proprio di armi chimiche si è tornati a parlare infatti nel corso del 2017, a causa dell'uso di cloro gassoso e di sarin, nel bombardamento aereo su po-

polazione civile in Siria, il 4 aprile scorso [13], o dell'agente nervino VX, impiegato per assassinare Kim Jong Nam, fratellastro del capo di stato nordcoreano, a Kuala Lumpur, in Malesia, il 13 febbraio [14]. Questo crescente timore, dovuto all'instabile situazione sociopolitica internazionale, è stato, poi, affiancato anche dai sempre presenti rischi di incidenti su vasta scala dovuti al rilascio accidentale di materiali altamente pericolosi (si pensi, ad esempio, alla dispersione di radionuclidi nell'ambiente in seguito all'incidente di Fukushima del 2011 o al tragico incendio seguito al deragliamento a Viareggio nel 2009 del convoglio ferroviario che trasportava GPL).

### Minaccia, rischio e paura

È dunque necessario, in questo campo, distinguere in modo chiaro tra minaccia percepita e pericolo effettivo, tra sensazioni dell'ampio pubblico e conoscenza della minaccia, tra paura e rischio.

Una scarsa conoscenza della minaccia reale può infatti portare a considerazioni distorte, luoghi comuni erranei e falsi miti che possono persino influenzare negativamente l'operato di chi si occupa della prevenzione, della protezione e della difesa da rischi connessi con le armi non convenzionali.



Fig. 6 - Corsi di formazione per operatori del soccorso e dell'emergenza nei Paesi del Sud Est Asiatico organizzati dal Centro di Eccellenza per il rischio Chimico, Biologico, Radiologico e Nucleare dell'Unione Europea [17]

È opinione diffusa, ad esempio, che le armi chimiche siano uno strumento estremamente letale ed efficace. Studi specifici hanno però mostrato come in realtà la mortalità in battaglia dovuta ad aggressivi chimici si sia attestata dal 3 al 7% durante la Prima Guerra Mondiale e sia stata del 4% circa, nel conflitto tra Iran e Iraq degli anni Ottanta, valori da paragonare a un 30% medio di letalità dovuto all'impiego di armi da fuoco leggere o al 20% del fuoco di artiglieria [15]. A parità di carica e di raggio di azione, un proiettile di artiglieria caricato con esplosivo convenzionale è risultato infatti essere fino a sette volte più efficace, in termini di danni arrecati, rispetto ad una carica con agenti tossici chimici [16]. Va però anche detto che l'impiego di armi chimiche in un conflitto porta con sé grandi problemi logistici, per la presenza di vaste aree di terreno contaminate e quindi inaccessibili, complicazioni sanitarie, dovute all'elevato numero di persone colpite o anche solo potenzialmente intossicate, e, soprattutto, un impatto psicologico sulla popolazione e sulla stampa tutt'altro che trascurabile.

In un siffatto scenario, solo una conoscenza migliore e più approfondita può ridurre il senso di paura e di impotenza e solo iniziative di sensibilizzazione e formazione indirizzate ad un'ampia gamma di destinatari possono migliorare la preparazione e la resilienza della popolazione nell'affrontare situazioni di emergenza dovute a rilasci accidentali o criminali di sostanze chimiche tossiche.

In particolare, per i professionisti dell'emergenza e del soccorso, come vigili del fuoco, forze dell'ordine, sanitari, protezione civile e forze armate, che sono spesso chiamati ad essere presenti per primi sul luogo di un incidente o di un attentato, avere un'idea precisa delle caratteristiche chimico-fisiche delle principali classi di composti chimici potenzialmente pericolosi che possano essere presenti in un sito industriale o che possono venire impiegati per scopi illeciti, è un utilissimo punto di partenza per la scelta dei sistemi di protezione personale più adeguati, dei trattamenti sanitari d'urgenza da adottare, degli strumenti di rivelazione più affidabili, dei

metodi di decontaminazione immediata di persone e di cose più efficace (e che non dia luogo a reazioni secondarie indesiderate) e, come spesso capita nelle situazioni di vera emergenza, delle azioni da non dover assolutamente fare, per evitare ulteriori danni ai soccorritori e alle eventuali vittime (Fig. 6).

Per questo tipo di professionisti, e in questi casi, avere a disposizione strumentazione ed equipaggiamento protettivo all'avanguardia è senza dubbio importante e può talvolta aiutare a salvare vite umane, ma solo una conoscenza non superficiale dei materiali potenzialmente pericolosi e una formazione accompagnata da un'intensa attività pratica può portare a lavorare con ampi margini di sicurezza e di successo. I programmi di educazione, sensibilizzazione o formazione nelle scuole, negli atenei e presso le istituzioni pubbliche, sul rischio chimico, sull'etica del lavoro dello scienziato, sugli errori del passato e sulle contromisure a nostra disposizione per prevenire, annullare o, almeno, ridurre gli effetti nocivi dell'uso improprio della scienza su sono dunque un ottimo strumento per fugare paure infondate, smentire falsi miti e, in generale, aiutare il vasto pubblico a conoscere meglio la "buona" chimica e i suoi principi.

## BIBLIOGRAFIA E NOTE

- [1] L. Cardellini, *Chem. Internat.*, 2007, **29**, 4.
- [2] A titolo di esempio, molti lettori ricorderanno la campagna pubblicitaria 2010 dei salumi Fiorucci, in cui si propagandava una mortadella "100%





- naturale” con “zero chimica”. Contro affermazioni scorrette e fuorvianti come queste la Società Chimica Italiana si è sempre mossa con fermezza e con iniziative di divulgazione bilanciata.
- [3] *Le guerre devono essere combattute con le armi, non con i veleni*. Frase attribuita a Valerio Massimo, giurista vissuto a cavallo tra il I sec. a.C e I sec. d.C. e citato da Hugo Grotius, giurista olandese del XVII sec. in *De Jure Belli ac Pacis*, 3, IV/XV, Amsterdam: Apud Ioannem Blaev, 1646, 462.
- [4] In realtà alcuni di questi dispositivi erano già stati utilizzati in precedenza per finalità belliche (ad es., alcuni sommergibili sperimentali nella guerra di Secessione Americana o gli automezzi pesanti, da parte italiana, nella Guerra di Libia del 1911-12), ma in nessun caso in modo così sistematico e organizzato come nel periodo 1914-1918.
- [5] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria*, 2015, 97(2), 15; M. Sauer, *FEMS Microbiol. Lett.*, 2016, 363(13), fnw134, DOI: [10.1093/femsle/fnw134](https://doi.org/10.1093/femsle/fnw134)
- [6] L.C. Cooley, *Ind. Eng. Chem.*, 1937, 29(12), 1399, DOI: [10.1021/ie50336a020](https://doi.org/10.1021/ie50336a020)
- [7] Fritz Haber, premio Nobel per la Chimica nel 1918, era stato personalmente presente alle operazioni di preparazione dell'attacco con cloro gassoso nel corso della seconda battaglia di Ypres (22 aprile - 25 maggio 1915).
- [8] L'iprite era stata scoperta nel 1820 in Francia, ma l'elevata tossicità della sostanza ne aveva impedito qualsiasi uso per scopo pacifico. Nel 1913 Clarke e Fischer (premio Nobel in Chimica 1902) ne misero a punto a Berlino una sintesi talmente efficace che, durante le ricerche, la rottura di un flacone costrinse Clarke a due mesi di ospedale. Le autorità militari tedesche, venute a conoscenza dell'accaduto, diedero in seguito avvio alla produzione industriale dell'organosolfuro per un impiego esclusivamente bellico.
- [9] Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW), *Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction*, Article II. Paris, 1993.
- [10] Texas City, Tolosa e Tianjin sono tre località in cui si sono verificati tre gravi incidenti, avvenuti rispettivamente nel 1947, 2001 e 2015, che hanno visto devastanti esplosioni dovute alla presenza di nitrato d'ammonio.
- [11] Il 12 ottobre 2009 un libico di nome Mohamed Game tentò di portare a termine un attentato terroristico a Milano presso una caserma dell'Esercito con un ordigno esplosivo artigianale contenente circa 5 kg di nitrato di ammonio. La bomba esplose solo in parte, ferendo gravemente lo stesso attentatore e solo lievemente due militari.
- [12] Agente VX. O-etil-S-[2-(diisopropilammino)etil] metilfosfonotiolato, aggressivo nervino della famiglia degli anticolinesterasici; è da 20 a 100 volte più letale del ben noto agente nervino sarin, S.W. Wiener, R.S. Hoffman, *J. Intensive Care Med.*, 2004, 19(1), 22.
- [13] <https://www.opcw.org/news/article/opcw-fact-finding-mission-confirms-use-of-chemical-weapons-in-khan-shaykhun-on-4-april-2017/>
- [14] <http://www.straitstimes.com/asia/se-asia/kim-jong-nams-personal-items-with-traces-of-vx-nerve-agent-sent-back-to-north-korea>
- [15] C. Bismuth, S.W. Borron, F.J. Baud, P. Barriot, *Toxicol. Lett.*, 2004, 149, 11.
- [16] R.A. Greenfield, B.R. Brown, J.B. Hutchins *et al.*, *Am. J. Med. Sci.*, 2002, 323(6), 326.
- [17] Enhancement of CBRN capacities of South-East Asia in addressing CBRN risk mitigation concerning CBRN first response, biosafety and biosecurity awareness raising and legal framework, <http://www.cbrn-coe46.eu>

### There Are No Evil Molecules: Knowledge and Awareness Raising for the Mitigation of “Bad” Chemistry

Hazardous industrial chemicals, pollutants, explosives and chemical weapons are well known examples generating fear and increasing the general feeling of vulnerability in non-expert population, in the past as well as at present. Only a better knowledge of chemical sciences and technologies can minimise fear and only adequate awareness-raising actions can enhance people's preparedness and resilience against chemical disasters and threats.



MARTA E. ALBERTO, BRUNA C. DE SIMONE, TIZIANA MARINO,  
GLORIA MAZZONE, EMILIA SICILIA, MARIROSA TOSCANO, NINO RUSSO  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA E TECNOLOGIE CHIMICHE  
UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA  
NRUSSO@UNICAL.IT

## TEORIA DEL FUNZIONALE DELLA DENSITÀ E TERAPIA FOTODINAMICA: UN MATRIMONIO PROMETTENTE

*Il contributo che la chimica teorica e computazionale apporta alla comprensione dei meccanismi elementari alla base della terapia fotodinamica (PDT) ed alla progettazione di nuovi farmaci da utilizzare nella procedura medica ad essa correlata è brevemente riassunto. In particolare si mostrerà come la teoria del funzionale della densità (DFT) sia capace di riprodurre con ottime approssimazioni i parametri fotofisici significativi per la PDT in tempi di calcolo ragionevoli che consentono lo studio di molecole di media-grande dimensione. Tutto ciò permette di indirizzare la sintesi di nuovi farmaci che possiedano le proprietà richieste per le successive prove in vitro ed in vivo.*

### Introduzione

L'elioterapia, denominata terapia fotodinamica nel XX secolo, ha radici millenarie che risalgono alle antiche società cinesi, indiane, egiziane, romane e greche. I protomedici avevano empiricamente scoperto che la luce solare combinata con alcune sostanze naturali sciolte in acqua avevano proprietà curative e, in particolare, potevano essere utilizzate con successo per il trattamento di alcune malattie della pelle. Ma le basi scientifiche della terapia fotodinamica (PDT) hanno iniziato a svilupparsi nel 1900 quando Raab notò che la luce solare danneggiava alcune specie di micro-

bi se nella soluzione era presente l'acridina [1]. Nel 1901 Finsen notò che in determinate circostanze la luce infrarossa impediva la forma-

zione delle pustole del vaiolo [2] e nel 1903 von Tappeiner e Jesionek proposero l'uso combinato di eosina e luce visibile per la cura del tumore della pelle [3]. A partire da queste scoperte la ricerca e la sperimentazione di fotosensibilizzatori capaci di agire su tumori ed altre malattie si sono fortemente sviluppate e, attualmente, la PDT è considerata una promettente procedura medica efficace e non invasiva [4]. Nonostante il gran numero di ricerche in questo campo, i farmaci utilizzati nei protocolli clinici sono pochi e riguardano essenzialmente composti di tipo porfirinico. In Tab. 1 sono riportati alcuni far-

Composto	Nome	$\lambda_{\max}$ (nm)	Tipo di tumore
Porfimer sodium	Photofrin	630	polmone, vescica, esofago
Temoporfin	Foscan	652	polmone, collo, testa
Verteporfin	Visudine	688	pelle, pancreas
Talaporfin	Laserphyrin	660	pancreas, fegato
Padeliporfin	Stakel WST11	762	prostata

Tab. 1 - Composti utilizzati in PDT

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Nino Russo della Medaglia d'Oro "A. Avogadro".



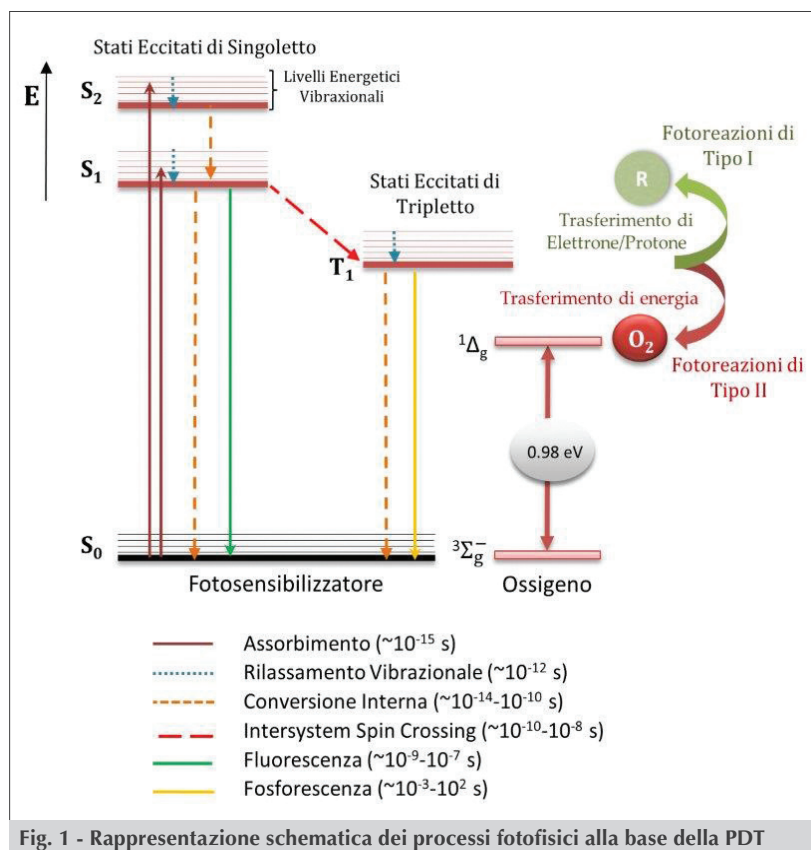
maci attualmente utilizzati nelle terapie anticancro.

Il numero limitato di fotosensibilizzatori approvati in ambito clinico e il crescente interesse per questa tecnica miniminvasiva hanno fortemente stimolato nuove ricerche sia di base che applicative. In questo contesto le scienze chimiche giocano un ruolo fondamentale, grazie anche alla progettazione razionale di nuovi farmaci per la PDT che permette di selezionare quelli che possiedono proprietà chimico-fisiche adatte prima delle fasi di sintesi e caratterizzazione chimica e di test biologici e medici. In particolare, le ricerche più recenti si sono essenzialmente concentrate sull'analisi di nuovi composti non appartenenti alla famiglia delle porfirine e sul miglioramento della loro efficacia terapeutica.

In questo articolo riassumeremo brevemente il contributo che la chimica teorica e computazionale può dare allo sviluppo di nuovi farmaci come fotosensibilizzatori in terapia fotodinamica, sfruttando la nostra esperienza pluriennale in questo campo. Per i dettagli computazionali di ogni molecola riportata rimandiamo ai rispettivi lavori scientifici riportati in bibliografia.

### La Terapia Fotodinamica (PDT)

Il trattamento consiste nell'iniettare nel paziente il fotosensibilizzatore (P) e nell'irradiare, dopo un intervallo di tempo sufficiente a farlo accumulare nel tessuto, con luce di una specifica lunghezza d'onda, la zona interessata. L'intervallo di lunghezze d'onda utili per l'attivazione del fotosensibilizzatore è compreso fra 500 e 850 nm (finestra terapeutica) per essere certi che la radiazione non venga assorbita dai cromofori endogeni presenti nell'organismo ma riesca a penetrare nei tessuti. L'azione fotodinamica (vedi Fig. 1) inizia con l'assorbimento di un fotone che eccita il P dal suo stato elettronico fondamentale  $S_0$  ad uno stato eccitato  $S_1$ . A questo punto lo stato eccitato può decadere in quello fondamentale tramite un processo di fluorescenza oppure popolare uno stato di tripletto  $T_1$  attraverso un processo



non radiativo di "intersystem spin crossing" (ISC). Lo stato  $T_1$ , a sua volta, può decadere nello stato  $S_0$  tramite fosforescenza oppure trasferire l'energia alle molecole di ossigeno presenti nel tessuto portando  $O_2$  dal suo stato fondamentale  $^3\Sigma_g^-$  a quello eccitato  $^1\Delta_g$ . La produzione dell'ossigeno singoletto sarà possibile solo se l'energia del tripletto è sufficiente a far avvenire la transizione  $^3\Sigma_g^- \rightarrow ^1\Delta_g$  dell'ossigeno molecolare (0,98 eV) (fotoreazioni di Tipo II indicati nella Fig. 1). Quest'ultimo è molto reattivo ed è l'agente citotossico usato nella PDT per indurre la necrosi e/o l'apoptosi delle cellule tumorali che presentano livelli normali di ossigeno. Alternativamente, il fotosensibilizzatore nello stato eccitato di tripletto può interagire direttamente con un substrato biologico tramite trasferimento di un elettrone o di un protone, generando radicali (neutri o carichi) che a loro volta possono reagire rapidamente con biomolecole o con molecole di ossigeno (se presente) producendo radicali come il superossido  $O_2^{\cdot-}$ , idrossile  $OH^{\cdot}$  e perossido di idrogeno  $H_2O_2$  (fotoreazioni di Tipo I in Fig. 1). In PDT si preferisce operare con le reazioni

di tipo II poiché l'azione dell'ossigeno singoletto è più mirata e selettiva.

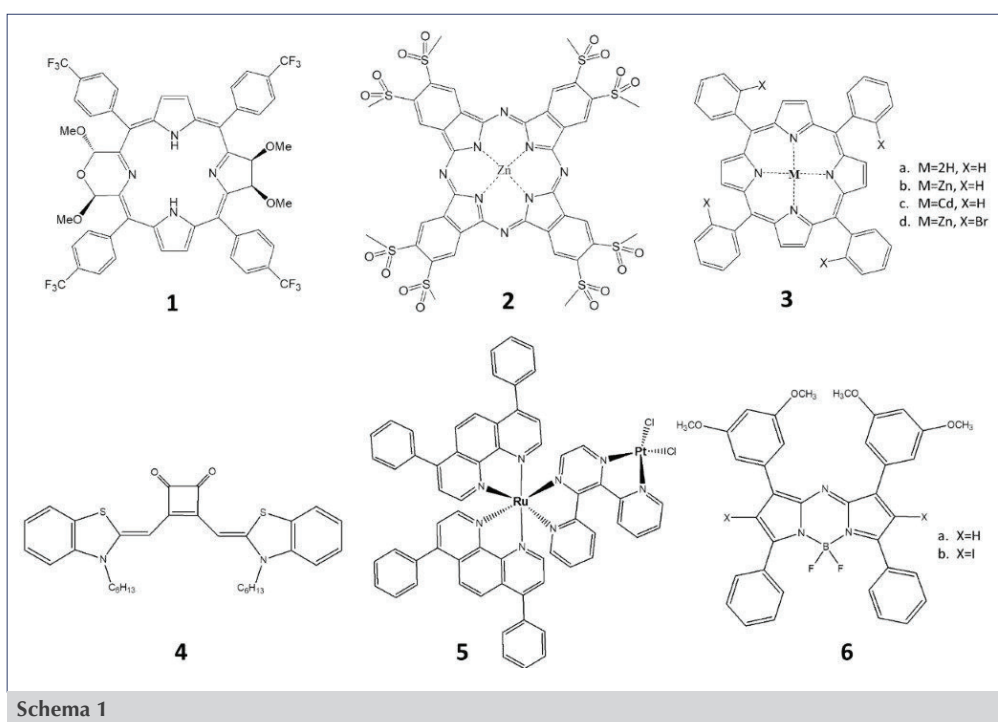
## Risultati e discussione

Dall'analisi dei processi implicati e seguendo le indicazioni bio-mediche [5, 6] si possono individuare le principali proprietà che il potenziale farmaco deve possedere per essere un efficace P in PDT. In particolare, P deve soddisfare i seguenti requisiti: possedere stabilità chimica e solubilità in acqua; non presentare citotossicità prima dell'irradiazione con la luce; avere capacità di accumularsi rapidamente nei tessuti tumorali ed elevata velocità di espulsione dal corpo; essere caratterizzato da un alto coefficiente di assorbimento; assorbire la radiazione in un intervallo di lunghezze d'onda comprese tra 500-850 nm per poter penetrare nei tessuti; avere alta capacità di generare molecole di ossigeno eccitate. La capacità di generare ossigeno singoletto con alte rese dipende dall'efficacia del processo di ISC, la cui cinetica, secondo un'espressione approssimata della regola d'oro di Fermi [7], è definita dalla seguente equazione:

$$K_{isc} = \frac{4\pi^2}{h} |\langle \Psi_{S_n} | \hat{H}_{so} | \Psi_{T_m} \rangle|^2 \cdot FCWD;$$

$$FCWD \propto \left[ -\frac{(\Delta E_{S-T})^2}{4\lambda k_B T} \right]$$

L'efficienza dell'ISC dipende dal valore dell'accoppiamento relativistico spin-orbita  $\langle \Psi_{S_n} | \hat{H}_{so} | \Psi_{T_m} \rangle$  e dalla densità degli stati pesata di Franck-Condon che, nell'ambito della teoria di Marcus-Levich-Jortner, a sua volta dipende dalla differenza di energia tra gli stati di singoletto e tripletto  $\Delta E_{S-T}$  coinvolti nel processo di ISC. Gran parte di queste proprietà possono essere previste e calcolate utilizzando metodi quantomeccanici, in particolare quelli basati sulla teoria del funzionale



della densità [8]. Negli ultimi anni il nostro gruppo ha svolto un intenso lavoro di ricerca in questo campo individuando diverse classi di composti (sia di tipo porfirinico che non) che possiedono i requisiti richiesti per essere proposti come P in PDT [9-18] e dimostrando come la DFT e la sua versione dipendente dal tempo (TDDFT) sia una metodica affidabile per la progettazione razionale di questo tipo di farmaci. Nello Schema 1 sono riportate le strutture di alcune delle molecole studiate, mentre nella Fig. 2 vengono comparati i corrispondenti massimi di assorbimento (banda Q) calcolati e misurati. Come si può notare l'accordo è molto soddisfacente e l'errore è compreso tra 0,1 e 0,2 eV.

Tutti i composti, tranne il 4 ed il 5 presentano lunghezze d'onda di assorbimento che cadono all'interno della finestra terapeutica. Il composto 5 è un complesso di rutenio e platino che può svolgere una doppia azione terapeutica. Infatti la coordinazione attorno al platino include due clori (come nel cisplatino) che possono essere idrolizzati e successivamente interagire con l'azoto della guanina con un meccanismo simile a quello seguito dal cisplatino. La sua lunghezza d'onda di assorbimento (circa 500 nm), sebbene sia inferiore a quella suggerita dalla finestra terapeutica, può svolgere attività fotodinamica agendo sugli strati più superficiali dei



tessuti trattati. Nella Fig. 2 sono anche riportati i valori della differenza di energia tra lo stato fondamentale di singoletto ed il primo stato eccitato di tripletto ( $\Delta E_{S_0-T_1}$ ) che, come accennato precedentemente, è un parametro fondamentale per stabilire se il fotosensibilizzatore è capace di innescare le fotoreazioni di Tipo II. Tutti i composti proposti hanno valori di  $\Delta E_{S_0-T_1}$  superiori a 0,98 eV, l'energia necessaria ad

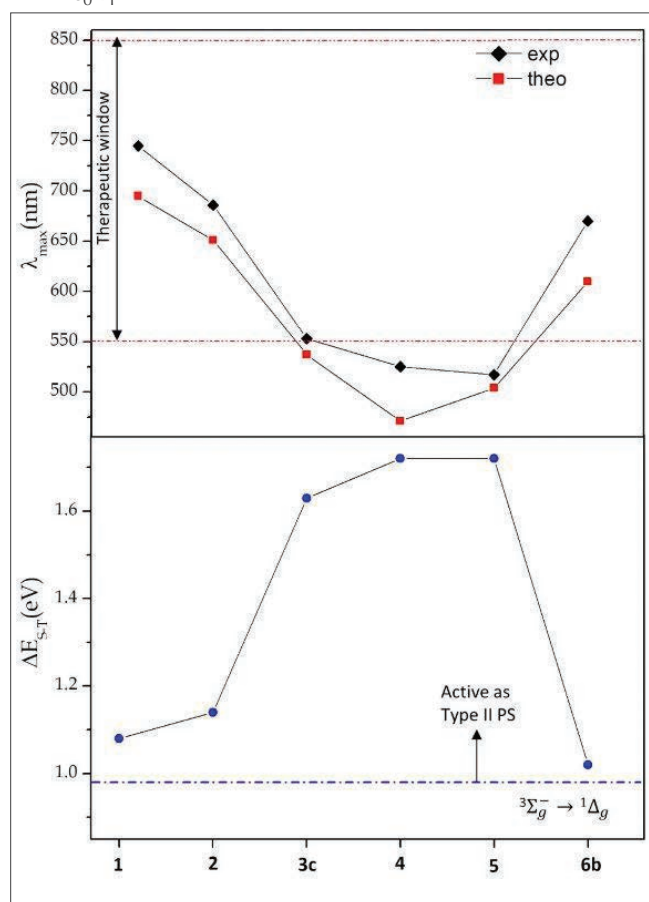


Fig. 2 - Valori calcolati e misurati di  $\lambda_{max}$  e calcolati di  $\Delta E_{S_0-T_1}$ . Per maggiori dettagli vedi [9-16]

	$\langle \Psi_{S_1}   \hat{H}_{so}   \Psi_{T_1} \rangle$	$\Delta E_{S_1-T_1}$
<b>3a</b>	0,09	0,85
<b>3b</b>	0,31	0,68
<b>3c</b>	14,01	0,80
<b>3d</b>	21,59	0,70
<b>6a</b>	0,30	1,18
<b>6b</b>	256,4	0,84

Tab. 2 - Valori di SOC ( $cm^{-1}$ ) e  $\Delta E_{S_1-T_1}$  (eV) tra gli stati eccitati considerati. Per maggiori dettagli vedere [11, 14]

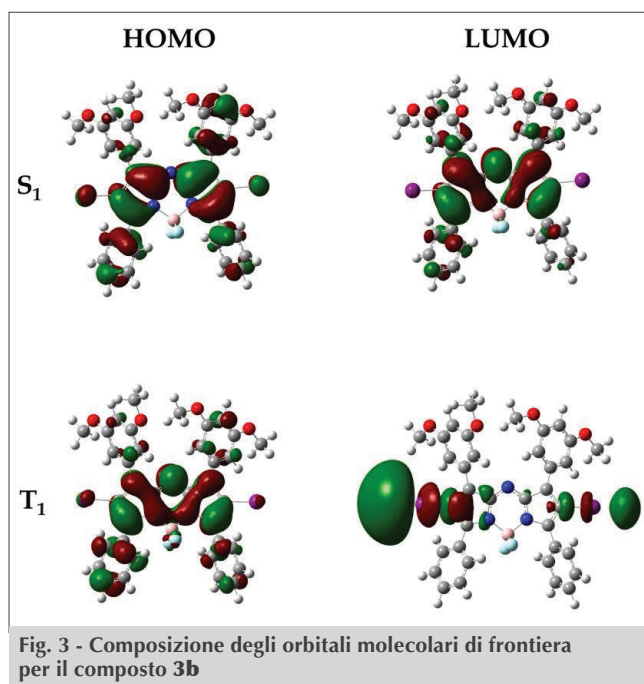


Fig. 3 - Composizione degli orbitali molecolari di frontiera per il composto **3b**

eccitare la molecola di ossigeno dal suo stato fondamentale, inattivo, a quello eccitato, citotossico.

Il sistema squarainico (composto **4**) e quelli contenenti metalli pesanti (composti **3c** e **5**) presentano valori di  $\Delta E_{S_0-T_1}$  molto alti. Come precedentemente accennato la produzione di  $O_2^1\Delta_g$  dipende principalmente dai valori di  $\langle \Psi_{S_n} | \hat{H}_{so} | \Psi_{T_m} \rangle$  ma anche da quelli di  $\Delta E_{S_n-T_m}$ . Nella Tab. 2 vengono riportati i valori calcolati per alcuni dei composti esaminati. Si può notare come la tetrafenilporfirina (**3a**) presenti un valore molto piccolo dell'accoppiamento spin-orbita (SOC) considerato e di conseguenza non potrà avere un efficiente ISC. La sua complessazione con lo zinco fa crescere di un ordine di grandezza il valore del SOC ( $0,42 \text{ cm}^{-1}$ ) e rende possibile l'ISC se si considera come valore di riferimento quello del 5,10,15,20-tetrakis-(*m*-hydroxyphenyl)chlorin (Foscan) (circa  $0,2 \text{ cm}^{-1}$ ) [15], attualmente utilizzato in ambito clinico per il trattamento di alcuni tumori. La presenza di un metallo con peso atomico maggiore come il Cd (**3c**) aumenta considerevolmente il valore del SOC ( $14,09 \text{ cm}^{-1}$ ). Questo fenomeno è conosciuto come "heavy atom effect" [5] e l'aumento del SOC è proporzionale alla quarta potenza del numero atomico ( $Z^4$ ) ed inversamente proporzionale al cubo della media della distribuzione radiale dell'elettrone ( $r^{-3}$ ). Se alla tetrafenilporfirina complessata con lo zinco (**3b**) si sostituisce in posizione *orto* di ciascun fenile

un atomo di bromo (composto **3d** nello Schema 1), il valore dell'accoppiamento spin-orbita aumenta ulteriormente ( $21,59 \text{ cm}^{-1}$ ). L'aumento dei valori di SOC per la presenza di alogeni in una molecola è anche dovuto, come proposto da El-Sayed [19], al cambio della composizione orbitalica degli stati coinvolti nel processo di ISC.

Un ulteriore esempio di come la presenza di un alogeno può determinare consistenti aumenti dei valori delle costanti di accoppiamento spin-orbita è stato verificato per un aza-derivato del 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY), composto **6b** (vedi Tab. 2), nel quale la presenza di due atomi di Iodio (vedi Schema 1) porta il valore del SOC relativo alla transizione  $S_1 \rightarrow T_1$  da  $0,30 \text{ cm}^{-1}$  nel sistema senza alogeni (**6a**) a  $238,80 \text{ cm}^{-1}$ . Il confronto tra le composizioni degli orbitali molecolari coinvolti nelle transizioni spiega bene questo aumento, in accordo con le regole di El-Sayed. Nei composti **3a** e **3b** entrambi gli stati eccitati,  $S_1$  e  $T_1$ , sono generati da una transizione HOMO  $\rightarrow$  LUMO ma, mentre nel primo gli orbitali coinvolti sono tutti di tipo  $\pi$ , nel secondo il LUMO dello stato  $T_1$  assume carattere  $n$  (Fig. 3) per cui la transizione risulta essere  $\pi\pi^* \rightarrow \pi n^*$ .

## Conclusioni

I risultati ottenuti su un gran numero di composti, mostrano che la teoria del funzionale della densità è in grado non solo di riprodurre le proprietà fotofisiche misurate sperimentalmente, ma anche di contribuire al "design" razionale di molecole che possiedono le proprietà richieste per essere proposte come fotosensibilizzatori in terapia fotodinamica.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] O. Raab, *Zeitung Biol.*, 1900, **39**, 524.
- [2] N.R. Finsen, *Phototherapy*, Edward Arnold Ed., London, 1901.
- [3] H. von Tappeiner, H. Jesionek, *Munch Med. Wochenschr.*, 1903, **47**, 2042.
- [4] D.E.J.G.J. Dolmans, D. Fukumura, R.K. Jain, *Nature*, 2003, **3**, 380.
- [5] J.M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, **14**, 1765.
- [6] C.A. Robertson, D. Hawkins Evans, H. Abrahamse, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2009, **96**, 1.
- [7] C.M. Marian, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2012, **2**, 187.
- [8] R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, 1989, Oxford University Press, New York.
- [9] G. Mazzone, M.E. Alberto, B.C. De Simone et al., *Molecules*, 2016, **21**, 288.
- [10] M.E. Alberto, B.C. De Simone, G. Mazzone et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 23595.
- [11] B.C. De Simone, G. Mazzone, N. Russo et al., *Molecules*, 2017, **22**, 1093.
- [12] M.E. Alberto, G. Mazzone, A.D. Quartarolo et al., *J. Comput. Chem.*, 2014, **35**, 2107.
- [13] M.E. Alberto, N. Russo, C. Adamo, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 9162.
- [14] B.C. De Simone, G. Mazzone, J. Pirillo et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 2530.
- [15] M.E. Alberto, T. Marino, A.D. Quartarolo, N. Russo, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 16167.
- [16] G. Mazzone, A.D. Quartarolo, N. Russo, *Dyes and Pigments*, 2016, **130**, 9.
- [17] G. Mazzone, N. Russo, E. Sicilia, *Can. J. Chem.*, 2013, **91**, 902.
- [18] J. Pirillo, G. Mazzone, N. Russo, L. Bertini, *J. Chem. Inf. Model.*, 2017, **57**, 234.
- [19] M.A. El-Sayed, *Acc. Chem. Res.*, 1968, **1**, 8.

## Density Functional Theory and Photodynamic Therapy: a Promising Marriage

The contribution of theoretical and computational chemistry to understand the elementary mechanisms on which the photodynamic therapy (PDT) is based and to the design of new photosensitizers is briefly described and discussed. In particular, we will show as density functional theory (DFT) is able to reliably reproduce the photophysical parameters significant for PDT with relatively low computational costs allowing the treatment of systems with medium-large molecular size. So, this method can be used to design new photosensitizers to propose for in vitro and in vivo tests.



## Divisione di Chimica Farmaceutica

### Borse di Studio e Premi per attività promosse dalla Divisione durante il 2018

La Divisione di Chimica Farmaceutica (DCF) ha recentemente pubblicato una serie di bandi relativi a Borse di Studio e Premi da attribuire in occasione di vari eventi congressuali che si svolgeranno nel corso del 2018. I bandi sono stati pubblicati e sono disponibili sia tramite i canali social Facebook (<https://www.facebook.com/DCFSCI>) e Twitter (@DCFSCI, <https://twitter.com/DCFSCI>) della DCF sia sul sito web della Divisione (<https://www.soc.chim.it/it/divisioni/farmaceutica/home>).

Di seguito sono riportate alcune informazioni concernenti le iniziative in oggetto, mentre per i dettagli si rimanda alla pagina web della DCF, precedentemente citata.

### Premio Divisione di Chimica Farmaceutica per le migliori tesi di Dottorato

La DCF istituisce 2 premi per le migliori tesi di Dottorato di Ricerca in discipline relative alla Chimica Farmaceutica. Ciascun premio consisterà in una pergamena, nell'iscrizione (incluso l'alloggio) all'Italian-Spanish-Portuguese Joint Meeting in Medicinal Chemistry (Palermo, 17-20 luglio 2018), e nella opportunità di illustrare i risultati ottenuti in una keynote lecture di 30 minuti. I Premi intendono riconoscere la qualità del lavoro svolto dai neo-Dottori di Ricerca, durante il periodo di tesi, in tutti i settori della Chimica Farmaceutica. È inoltre specificato che saranno prese in considerazione anche tesi svolte all'estero, parzialmente o completamente, purché il lavoro sia stato gestito nell'ambito di una Università italiana, con il titolo di Dottore di Ricerca conferito secondo le norme previste dalla legge nazionale.

### Premio Divisione di Chimica Farmaceutica

La DCF istituisce 2 premi, dell'importo di Euro 500 (cinquecento) ciascuno, destinati a giovani ricercatori (di età non superiore ai 40 anni) che operano presso Università/CNR e presso Industrie ed Enti di Ricerca non accademici. Il Premio intende riconoscere attività di ricerca rilevanti nell'ambito della Chimica Farmaceutica, che sono state oggetto di pubblicazione su riviste o di domande di brevetto, aventi come oggetto le sostanze bioattive e riguardanti argomenti quali: la progettazione, l'ottimizzazione, gli studi metabolici e la caratterizzazione delle stesse, anche attraverso l'applicazione di tecniche di varia natura (ad esempio analitiche, computazionali, chimiche, fisico-chimiche, formulative).

### Medaglia Giordano Giacomello

La DCF conferisce periodicamente, di norma ogni tre anni, la medaglia Giacomello ad uno studioso italiano che si sia distinto per ricerche originali e di rilevante interesse nell'ambito delle Scienze Chimico-Farmaceutiche.

Il Candidato dovrà essere regolarmente iscritto alla DCF alla data di pubblicazione del bando e non dovrà aver ricevuto dalla Divisione alcun premio precedente per motivazioni analoghe a quelle per le quali viene proposta la candidatura alla medaglia.

### Bando borse di studio per la partecipazione alla European School of Medicinal Chemistry (ESMEC-Urbino)

Sono istituite 5 borse di studio destinate a giovani soci non strutturati (dottorandi, assegnisti, borsisti, volontari o giovani ricercatori dipendenti da Enti di Ricerca non accademici) nati dopo il 30 giugno 1983, che coprono registrazione e soggiorno alla European School of Medicinal Chemistry (ESMEC-Urbino) che si terrà ad Urbino dal 1 al 5 luglio 2018.

### Bando borse di studio per la partecipazione alla Summer School in Pharmaceutical Analysis (SSPA)

Sono istituite 3 borse di studio destinate a giovani soci non strutturati (dottorandi, assegnisti, borsisti, volontari o giovani ricercatori dipendenti da Enti di Ricerca non accademici) nati dopo il 18 settembre 1983, che coprono registrazione e soggiorno alla Summer School in Pharmaceutical Analysis, che si svolgerà a Rimini dal 19 al 21 settembre 2018.

### Bando borse di studio per la partecipazione all'Italian-Spanish-Portuguese Joint Meeting in Medicinal Chemistry (MedChemSicily2018)

#### Palermo, 17-20 luglio 2018

Sono istituite 20 borse per dottorandi, assegnisti, borsisti, volontari o giovani ricercatori dipendenti da Enti di ricerca non accademici (nati dopo il 17 luglio 1983) per la partecipazione all'Italian-Spanish-Portuguese Joint Meeting in Medicinal Chemistry, che si terrà a Palermo dal 17 al 20 luglio 2018 ([www.medchemsicily2018.it](http://www.medchemsicily2018.it)). I vincitori delle borse dovranno presentare una comunicazione poster o orale (la decisione sarà presa dal Comitato Scientifico Internazionale).





DANIELE VIGO<sup>A</sup>, ORESTE PICCOLO<sup>A</sup>, MICHELE TRAGNI<sup>A</sup>, MARGUS EEK<sup>B</sup>, MARJU LAARS<sup>B</sup>,  
ARTUR NOOLE<sup>B</sup>, MALLE SCHMIDT<sup>B</sup>  
<sup>A</sup>CAMBREX PROFARMACO MILANO SRL, PAULLO (MI), ITALIA  
<sup>B</sup>CAMBREX TALLINN, ESTONIA  
DANIELE.VIGO@CAMBREX.COM

# SOSTENIBILITÀ NELLA SINTESI DI PRINCIPII ATTIVI FARMACEUTICI

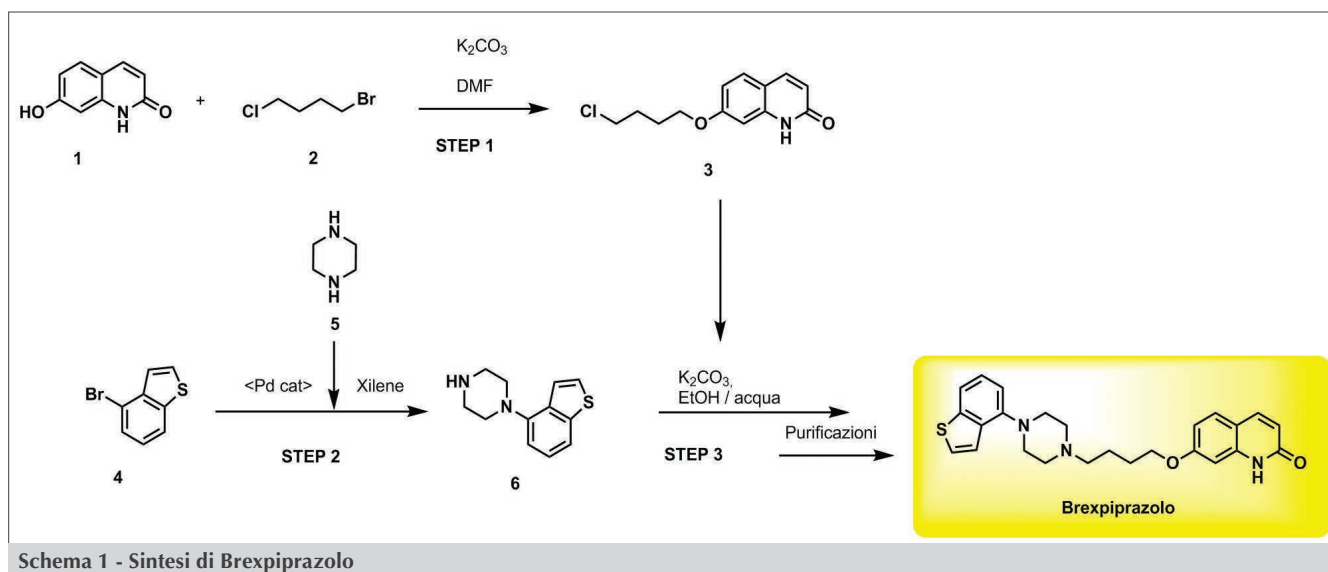
*La sicurezza del paziente deve essere considerata il punto di riferimento per ogni azienda che produce composti per il mercato farmaceutico. In questo articolo, a partire dal caso di Brexpiprazolo, vengono descritti gli aspetti fondamentali connessi allo sviluppo di processi sostenibili per la produzione di principi attivi farmaceutici.*



La necessità di introdurre sul mercato farmaceutico prodotti caratterizzati da sempre più elevati standard di sicurezza per il paziente che li utilizza ha riflessi su tutte le diverse aree dello studio e dello sviluppo di nuovi composti farmacologicamente attivi: in ambito *Drug Discovery* c'è la necessità di sviluppare molecole di sempre maggiore potenza, con l'obiettivo di diminuire i dosaggi utili all'ottenimento dell'effetto farmacologico desiderato; in ambito regolatorio sono state introdotte stringenti normative [1] per la definizione degli attributi di qualità del principio attivo utilizzato per la formulazione del farmaco; in ambito formulativo vengono studiate nuove forme di somministrazione che garantiscano la massima efficacia del farmaco.

Nel campo dello studio e dello sviluppo di processi sostenibili per la sintesi di Principi Attivi Farmaceutici (API, *Active Pharmaceutical Ingredients*) soddisfare i sempre più rigorosi requisiti di qualità fissati dagli Enti Regolatori e dal mercato è essenziale per il succes-





so nella commercializzazione. È da sottolineare che questi non sono gli unici aspetti che devono essere tenuti in considerazione durante lo sviluppo di un processo industriale; la competizione globale rende necessaria un'attenta selezione della via sintetica e delle condizioni di ogni reazione, in relazione allo scenario brevettuale in continua evoluzione, ai riflessi sulla qualità del prodotto finale ed alla sostenibilità economica del processo.

Il contenuto di metalli pesanti [2] e il contenuto di impurezze a potenziale attività mutagena (PMI, *Potential Mutagenic Impurities*) [3] sono due degli aspetti relativi alla qualità degli API che hanno ricevuto maggiore attenzione negli ultimi anni, ai quali sono state dedicate specifiche linee guida da parte degli Enti Regolatori.

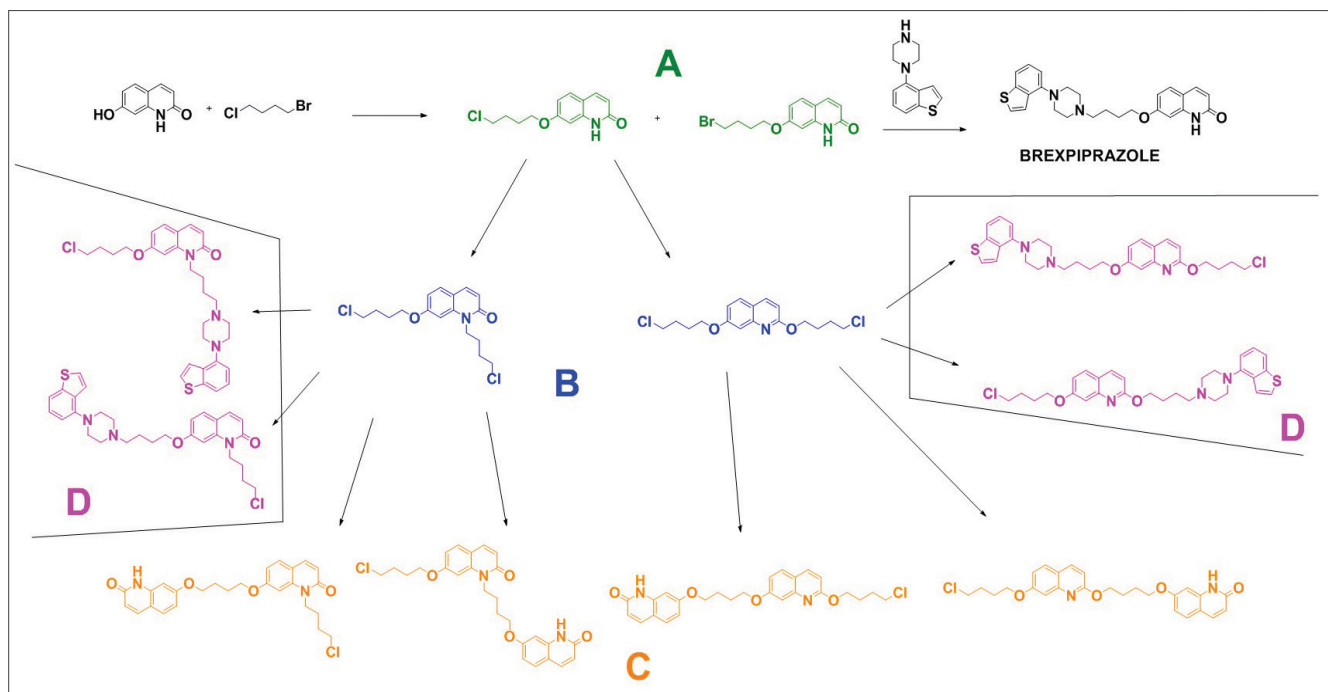
La grande competizione del mercato dei farmaci equivalenti e la necessità di posizionarsi fra le prime aziende in grado di offrire al mercato farmaceutico i nuovi API, rendono necessario intraprendere lo sviluppo di processi sostenibili ed innovativi con grande anticipo rispetto alla scadenza della copertura brevettuale della molecola originale. Questo porta le aziende attive in questo ambito a lavorare in assenza dei punti di riferimento delle monografie di Farmacopea. Per lo stesso motivo è spesso difficile individuare fornitori affidabili per le materie prime/intermedi chiave (*building blocks*) da utilizzare per i processi di sintesi.

Il presente lavoro descrive le fasi salienti dello sviluppo di un processo industriale per la produzione

del principio attivo Brexpiprazolo, molecola con attività antipsicotica recentemente approvata per la commercializzazione con il nome Rexulti<sup>®</sup>, farmaco ad uso orale con dosaggio massimo giornaliero di 4 mg, molto inferiore a quello del farmaco Abilify<sup>®</sup> (principio attivo Aripiprazolo), del quale è considerato successore di nuova generazione.

Brexpiprazolo è stato descritto inizialmente dall'azienda farmaceutica giapponese Otsuka all'interno di un brevetto [4] che protegge sia il prodotto che il processo di sintesi (Schema 1).

La sintesi convergente è composta di tre passaggi sintetici seguiti da alcuni passaggi di salificazione/purificazione: nel primo passaggio 7-idrossi-2(1H)-chinolinone **1** viene fatto reagire con 1-bromo-4-clorobutano **2** in *N,N*-dimetilformamide in presenza di carbonato di potassio a dare il corrispondente clorobutossi-derivato **3**. Sull'altro ramo della sintesi la prima reazione prevede la formazione del legame carbonio-azoto fra 4-bromobenzobenzotiofene **4** e piperazina **5** usando un catalizzatore omogeneo a base di palladio (reazione di Buchwald). L'intermedio **6** così ottenuto viene quindi fatto reagire nell'ultimo passaggio con l'intermedio **3** per ottenere Brexpiprazolo grezzo. Seguono alcuni passaggi di purificazione, che portano al prodotto finale API. L'azienda Otsuka ha poi ottenuto una protezione brevettuale [5] per nuove condizioni di processo per la reazione di Buchwald per la sintesi dell'intermedio **6** a partire da 4-clorobenzobenzotiofene e piperazina, introducendo l'utilizzo di nuovi leganti nei si-



Schema 2 - Cascata delle possibili impurezze PMI nel processo

stemi catalitici a base di palladio. Questi assicurano conversione e resa migliori dell'originale, ma soprattutto una qualità molto più elevata per l'intermedio **6**, cruciale per l'ottenimento dell'API con purezza adeguata per una produzione industriale e rivelano che le condizioni originali non erano adatte a raggiungere questo obiettivo.

Nell'affrontare lo studio per lo sviluppo di un processo idoneo per la sintesi di Brexpiprazolo per il mercato dei farmaci generici è apparso fin da subito evidente che il processo originale descritto nello Schema 1 non poteva essere applicabile, in particolare proprio per la scarsa efficienza delle condizioni della reazione di Buchwald. D'altro canto i leganti protetti nel secondo brevetto hanno una copertura temporalmente molto più estesa che li rende poco interessanti dal punto di vista commerciale per chi voglia utilizzare l'API per il lancio di un farmaco equivalente alla scadenza della copertura del prodotto in quanto tale.

La nostra attenzione si è rivolta in particolare a tre aspetti che sono stati ritenuti fondamentali per il successo del progetto, rappresentato dall'industrializzazione di un processo sostenibile per la qualità del prodotto ottenuto e per il suo interesse commerciale:

- l'ottenimento di intermedio **3** con elevata purez-

za, in particolar modo in relazione alle impurezze PMI;

- l'ottenimento di intermedio **6** con elevata purezza, anche in relazione al contenuto di palladio residuo;

- l'ottimizzazione di condizioni per la reazione di Buchwald che permettano di evitare l'uso di sistemi catalitici già coperti da protezione brevettuale.

La sintesi ottimizzata presso Cambrex è stata trasferita a livello industriale, per la sintesi su scala pilota e la validazione del processo.

### STEP 1: alchilazione

Come detto le recenti linee guida degli Enti Regolatori impongono, a chi intenda introdurre sul mercato un API, di effettuare un'attenta valutazione delle possibili impurezze PMI, che possono derivare dalle materie prime o dalle condizioni di processo, ad esempio a seguito di reazioni secondarie. I limiti stabiliti per le impurezze PMI in un prodotto finale sono molto stringenti e vengono calcolati sulla base del non aggravio di rischio per chi assuma il farmaco per tutta la vita ed in relazione al dosaggio massimo previsto; in assenza di dati tossicologici specifici la concentrazione limite viene calcolata secondo la formula (1), dove *Threshold of Toxicological Concern*



(TTC) è di 1,5 µg/die:

$$\text{Concentrazione limite (ppm)} = \frac{\text{TTC } (\mu\text{g/die})}{\text{dose (g/die)}} \quad (1)$$

Questo tipo di valutazione viene effettuato solitamente partendo dall'analisi delle strutture incluse nello schema sintetico generale, dall'analisi dei profili di purezza nelle varie fasi del processo, includendo tutte le impurezze riscontrate, ma anche allargando l'analisi ad un grande numero di strutture ipotetiche, che possono essere disegnate sulla base della reattività dei componenti in gioco e delle condizioni utilizzate. Per tutte le strutture vengono ricercati dati di letteratura in relazione alla mutagenesi e quando, come spesso accade, questi dati non sono disponibili, si utilizzano strumenti di analisi strutturale *in silico* [6]. Quando per una certa impurezza, reale od ipotetica, questi strumenti evidenziano la presenza di porzioni strutturali di allerta per mutagenesi, è necessario studiare a fondo la sua possibile via di formazione, la sua effettiva presenza e il suo possibile destino nel corso del processo, supportando tutte le valutazioni con dati analitici sperimentali. Visti i bassissimi quantitativi ammessi nell'API è spesso necessario utilizzare tecniche analitiche particolarmente sofisticate, come ad esempio HPLC dotati di rivelatori di massa a triplo quadrupolo.

La presenza di alogenuri alchilici, sia nel reattivo utilizzato che nel prodotto di reazione, suggerisce una evidente criticità in questo ambito. È noto infatti che, a causa del suo potenziale mutageno come alchilante del DNA, il gruppo funzionale alogenuro alchilico è riconosciuto dagli strumenti *in silico* come struttura di allerta. Inoltre la presenza di diversi siti reattivi all'alchilazione in 7-idrossi-2(1*H*)-chinolinone **1** rende possibile la formazione di un gran numero di impurezze PMI a seguito di reazioni secondarie nello step di alchilazione e quindi a cascata nello step successivo (Schema 2). È infatti possibile individuare, oltre agli intermedi del processo veri e propri (gruppo A, verde), impurezze di prima generazione (gruppo B, blu) ed impurezze di seconda generazione, non derivanti dalle materie prime o dagli intermedi di reazione, ma dalle impurezze del primo gruppo (gruppo C, arancio e gruppo D, rosa).

È evidente che lo studio di precise condizioni di reazione e di isolamento che permettano di ottenere la migliore selettività nella reazione di alchilazione è di cruciale importanza, anche a causa delle difficoltà che si riscontrano nell'eliminazione delle impurezze PMI e della loro reattività a dare altre impurezze PMI. Negli anni, a partire da quanto descritto da Oztuka nel brevetto originale, sono state diverse le condizioni di reazione riportate per la sintesi dell'intermedio **3**, ma nessuna ha portato vantaggi sostanziali in termini di purezza dell'intermedio ottenuto [7].

Nel presente studio si è innanzitutto cercato di migliorare la sostenibilità della reazione cercando di evitare l'uso di *N,N*-dimetilformammide, solvente caratterizzato da diverse problematiche tossicologiche e il cui contenuto in API è limitato a livelli molto bassi. Uno studio su diverse combinazioni base/solvente ha permesso di individuare il sistema potassio fosfato/*N*-metilpirrolidone/acqua come molto efficiente, sia per la selettività che per la sostenibilità economica. Sebbene *N*-metilpirrolidone non sia annoverato fra i solventi più sostenibili, nel caso in esame può essere considerato come un buon compromesso fra sostenibilità ed efficienza.

Si è quindi stabilito quale potesse essere il livello accettabile delle impurezze PMI, mediante lo studio e la definizione del destino e dell'efficienza nella purificazione degli step successivi; acquisire questo tipo di conoscenza sull'eliminazione delle impurezze (*purging*) è fondamentale per l'impostazione di uno studio secondo i principi del *Quality by Design* (QbD) [8]. Questo studio ha permesso di stabilire un obiettivo certo in termini di purezza desiderata per l'intermedio **3**.

Per affrontare quindi l'aspetto della selettività e per stabilire le condizioni sperimentali adatte a raggiungere l'obiettivo di purezza stabilito, è stato condotto un *Experimental Design* [9] secondo un modello fattoriale a tre livelli, utilizzando come variabili gli equivalenti di potassio fosfato rispetto a 7-idrossi-2(1*H*)-chinolinone **1**, il quantitativo di acqua (espresso come rapporto NMP/acqua) e la temperatura di reazione (Tab. 1) ed utilizzando come risposta sia la conversione della reazione che il livello di diverse impurezze del gruppo PMI. L'*Experimental Design* è stato composto da 17 esperimenti (incluse alcune ripetizioni utili a determinare la variabilità

Variabili	Livello basso (-1)	Livello intermedio (0)	Livello alto (+1)
NMP/acqua	4:1	5:1	6:1
Temperatura	35	40	45
Equiv. potassio fosfato	1	1,3	1,6

Tab. 1 - Variabili e relativi livelli utilizzati nell'Experimental Design

sperimentale) ed i risultati sono stati valutati mediante analisi dei componenti principali (PCA, *Principal Components Analysis*) per poi ricavarne gli andamenti relativi alle grandezze di interesse.

I risultati dell'*Experimental Design* indicano che le risposte conversione e livello di impurezze critiche sono anti-correlate e che è quindi necessario trovare un compromesso fra l'ottenimento di elevata conversione della reazione e formazione delle impurezze; è stato possibile individuare, all'interno del dominio sperimentale esplorato, le condizioni migliori, definendo in modo molto preciso la temperatura di reazione e la sua durata. La grande efficienza dell'*Experimental Design* risiede non solo nella possibilità di trovare condizioni ottimali di processo, ma anche e soprattutto nel dare accesso alla conoscenza dell'andamento delle grandezze studiate in tutto l'intervallo preso in esame, permettendo così di stabilire anche i principali *Proven Acceptable Ranges* (PAR), ossia gli

intervalli operativi accettabili, che garantiscono di ottenere la qualità desiderata. La Fig. 1 riporta due gra-

fici con le curve di iso-risposta per la conversione e per una delle impurezze critiche, in funzione della temperatura e degli equivalenti di potassio fosfato (POTAF), fissando la terza variabile ad un valore centrale. Come si può vedere la regione di massima conversione corrisponde alla regione in cui la formazione dell'impurezza critica è più elevata dell'accettabile.

L'intermedio **3** isolato per cristallizzazione da solvente organico, dopo work-up estrattivo, presenta purezza globale molto elevata ed un contenuto di impurezze PMI ben controllato (resa 90%; ciascuna impurezza di prima generazione del gruppo B <1%; ciascuna impurezza di seconda generazione del gruppo C <0,1%).

Le stesse condizioni ottimizzate in laboratorio sono state applicate nella prima sintesi su scala pilota, con risultati perfettamente sovrapponibili a quelli di laboratorio.

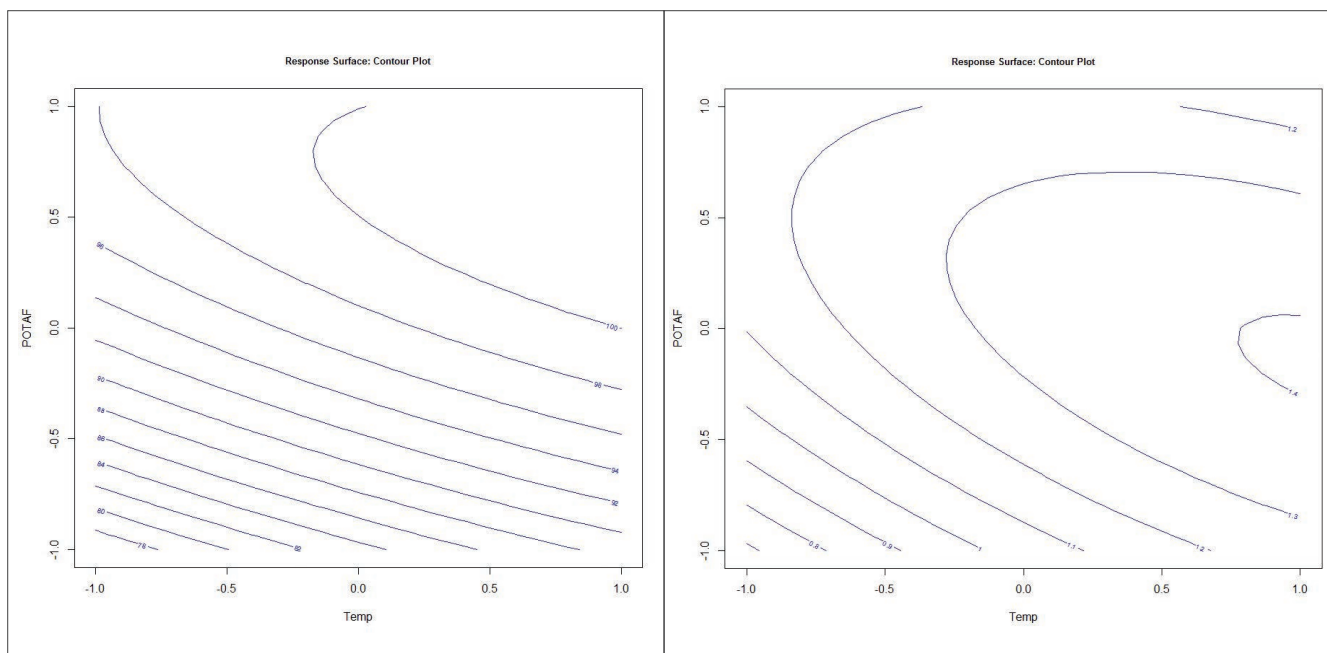


Fig. 1 - Curve di iso-risposta per la conversione, a sinistra, e per il contenuto di un'impurezza, a destra, in funzione delle variabili considerate nell'intero intervallo studiato

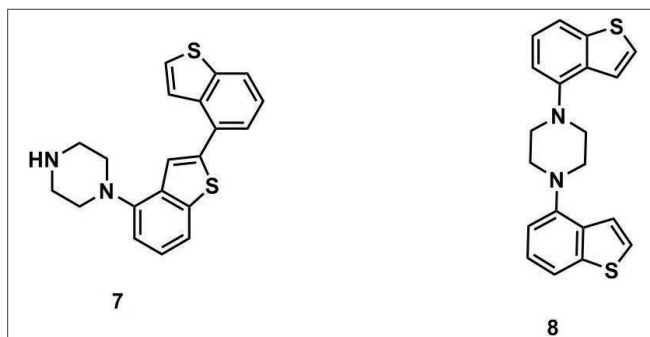


Fig. 2 - Strutture di alcuni sottoprodotti delle reazioni di Buchwald

### STEP 2: Reazione di Buchwald

Come detto in precedenza lo schema retrosintetico per l'intermedio **6** prevede come scelta quasi obbligatoria una reazione di Buchwald; recentemente è stata descritta una sintesi alternativa [10], per la quale è stata depositata domanda di brevetto, ma di limitata applicabilità industriale, anche in relazione ai *building blocks* disponibili sul mercato. Come noto questo tipo di trasformazione prevede l'utilizzo di sistemi catalitici contenenti palladio; mentre la prima sintesi [4] prevedeva l'utilizzo di palladio tris(dibenzilideneacetone) e BINAP come legante fosfinico, nel successivo brevetto [5] Otsuka ha protetto l'utilizzo di diversi sistemi catalitici a base di palladio, sia preformati che formati *in situ* a partire da palladio acetato, nei quali il legante fosfinico ha strutture più complesse, come ad esempio 2-dicicloesilfosfino-2',6'-diisopropossibifenil (RuPhos). Questa nuova procedura permette di ottenere rese migliori ma soprattutto di limitare molto la formazione di sottoprodotti di reazioni secondarie dell'anello benzotiofenico, come ad esempio il composto **7** (Fig. 2).

Nel presente studio l'obiettivo era trovare un sistema catalitico molto efficiente e selettivo per la trasformazione desiderata, ma non compreso nella lista dei nuovi sistemi catalitici protetti dal brevetto più recente di Otsuka. Dopo aver verificato che i sistemi più tradizionalmente utilizzati portano ad ottenere intermedi caratterizzati dalla presenza di impurezze non facili da rimuovere, se non a costo di lunghe e costose operazioni di purificazione, è stato eseguito uno screening di oltre dieci sistemi catalitici preformati a base di palladio. Lo screening è stato

effettuato utilizzando come partner azotato sia piperazina che *N*-acetilpiperazina, come alogenuro sia 4-clorobenzo[*b*]tiofene che 4-bromobenzo[*b*]tiofene, come base sia sodio *tert*-butilato che potassio fosfato.

I risultati dello screening hanno portato all'individuazione del palladaciclo di ultima generazione, XPhosPd(crotyl)Cl (Fig. 3), che ha assicurato la sostenibilità del processo. I palladacicli appartenenti alla classe  $\pi$ -allyl come XPhosPd(crotyl)Cl sono caratterizzati da grande stabilità all'aria e non necessitano di deossigenazione estensiva del solvente di reazione. Inoltre i sottoprodotti generati dalla loro degradazione al termine della reazione non sono tossici e non introducono ulteriori motivi di apprensione per il loro destino nel processo (caratteristica invece dei palladacicli di seconda generazione, che per degradazione generano il sottoprodotto tossico carbazolo; un esempio di palladaciclo di seconda generazione è riportato in Fig. 3). La stabilità del sistema catalitico per tutta la durata della reazione ha permesso di evitare aggiunte successive di catalizzatore, con grandi vantaggi per la sicurezza del processo.

La grande reattività e la selettività hanno permesso di ridurre molto il rapporto catalizzatore/substrato, contribuendo alla sostenibilità del processo, sia dal punto di vista ambientale che economico.

Lo studio ha evidenziato che la reazione di Buchwald ha un profilo decisamente più pulito se condotta sul 4-clorobenzo[*b*]tiofene piuttosto che sul corrispondente bromo-derivato, con limitatissima formazione del composto **7**, derivante da una reazione di coupling sulla porzione tiofenica del substrato; questo tipo di risultato può essere spiegato con la minore

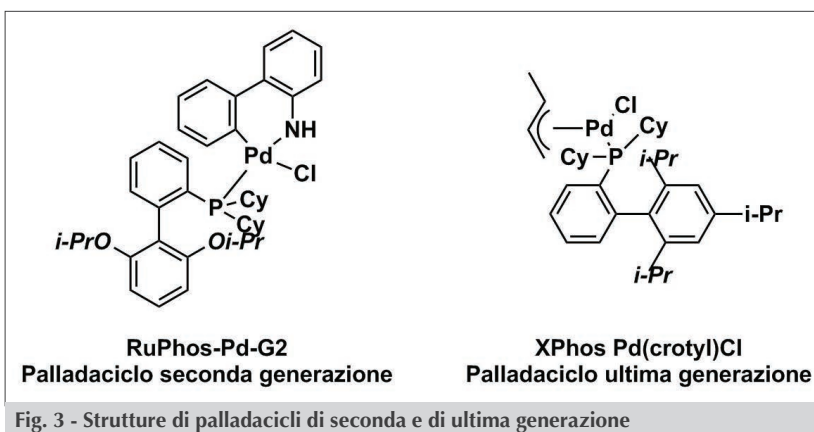


Fig. 3 - Strutture di palladacicli di seconda e di ultima generazione

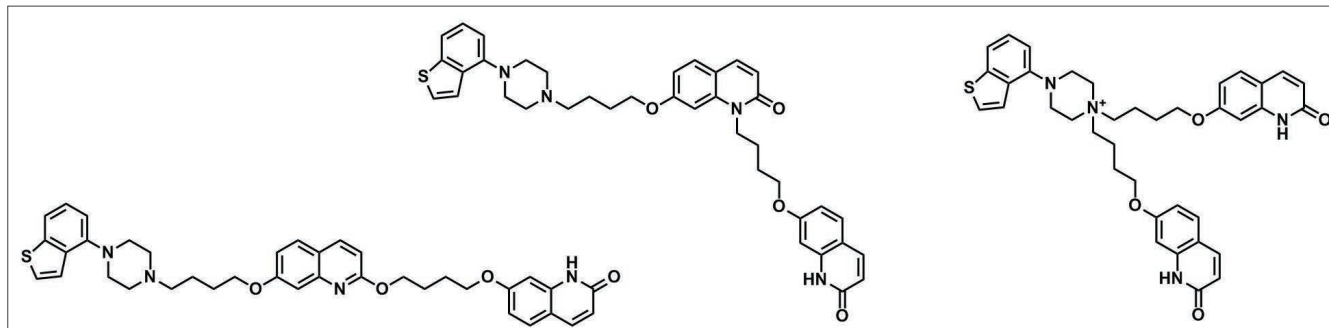


Fig. 4 - Sottoprodotti di over-alkilazione

reattività del cloro-derivato, corrispondente ad una maggiore selettività nei confronti delle reazioni secondarie. Le condizioni adottate (0,5% mol/mol catalizzatore/substrato; potassio fosfato; solventi toluene/2-metil-2-butanolo; reazione condotta a 70-90 °C per 3-5 ore; conversione completa, resa >90%; impurezza  $7 < 0,1\%$ ) risultano efficienti almeno quanto quelle descritte nel secondo brevetto di Otsuka, mettendo in evidenza che più parametri vanno presi in considerazione per ottenere una reazione catalitica più sostenibile.

L'utilizzo di *N*-acetilpiperazina, che costringe ad una fase di idrolisi per l'ottenimento dell'intermedio **6** non presente nel processo originale di Otsuka, sembra in contraddizione con la necessità di sviluppare processi più "green", limitando per quanto possibile l'utilizzo di gruppi protettivi; in questo caso l'intermedio protetto si è rivelato più conveniente in quanto permette di escludere la formazione del sottoprodotto **8** (Fig. 2) dovuto ad una doppia reazione di coupling di due alogenuri su una singola molecola di piperazina, evitando ripetute purificazioni, con conseguente consumo di grandi quantità di solvente. È da sottolineare, infine, che il processo qui descritto è uno dei pochi esempi nei quali viene utilizzato, al posto di sodio *tert*-butilato, base d'elezione per il coupling di Buchwald, potassio fosfato [11]. Questa base assicura completa riproducibilità dei risultati, senza apprezzabili effetti di scala, sia in termini di conversione che di profilo di purezza globale dell'intermedio **6** isolato.

L'utilizzo di catalizzatori contenenti metalli pesanti pone il problema dell'allontanamento del metallo dall'API finale. Fra questi palladio e platino sono fra i più diffusi e controllati. Un modo comunemente utilizzato per affrontare questo problema è l'impie-

go di catalizzatori eterogenei, facili da allontanare al termine del processo, rimuovendo così la maggior parte del metallo. Purtroppo nel caso in esame, come del resto nelle sintesi descritte da Otsuka e come spesso accade per la reazione di Buchwald, non è stato possibile individuare un catalizzatore eterogeneo sufficientemente efficiente, nonostante al momento dello studio fossero riportate per questa reazione alcune applicazioni [12] di catalizzatori eterogenei combinati con leganti fosfinici; queste condizioni non sono state approfondite, in quanto la presenza di leganti fosfinici suggerisce che con ogni probabilità la specie catalitica attiva sia una forma di palladio omogenea, con scarsi vantaggi dal punto di vista dell'allontanamento del metallo. Per questo è stato necessario studiare la giusta sequenza di operazioni e trattamenti da mettere in atto al termine della reazione, al fine di allontanare il metallo disperso nella miscela di reazione. Nel corso dello studio sono stati testati sistemi di natura diversa, da chelanti in soluzione a sali che possano formare composti insolubili con il palladio, da cristallizzazioni in diversi solventi a trattamenti con carboni attivi.

Proprio quest'ultima strategia si è rivelata la più efficace: la filtrazione della soluzione alcolica del prodotto del coupling di Buchwald su cartucce contenenti carboni attivi immobilizzati su fibre di cellulosa ha permesso di portare il contenuto di palladio nell'API finale a livelli inferiori ad 1 ppm, contenuto ritenuto sicuro anche per farmaci ad alto dosaggio e a somministrazione inalatoria, ossia i casi più critici in questo ambito e per i quali le linee guida sono più stringenti.

Tutte le fasi descritte sono state applicate nella prima sintesi su scala pilota ed i risultati di laboratorio sono stati riprodotti in modo completo, sia dal punto di vi-



sta della selettività della reazione di Buchwald che da quello dei livelli di palladio residuo nell'intermedio **6**.

### STEP 3: Alchilazione finale e purificazione

L'ultima reazione di alchilazione è stata anch'essa oggetto di ottimizzazione, nonostante in questo caso non sia stato necessario discostarsi molto dalle condizioni indicate nel brevetto di prodotto: la reazione viene condotta in etanolo acquoso in presenza di carbonato di potassio.

Anche in questo step, come descritto per la prima alchilazione, è possibile la formazione di sottoprodotti di over-alchilazione dell'anello chinolonico (Fig. 4). Lo studio di ottimizzazione ha riguardato proprio questo aspetto, arrivando a definire la stechiometria ideale per limitare la loro formazione, con un lieve eccesso di intermedio **6** rispetto all'intermedio **3**.

Il Brexpiprazolo grezzo così ottenuto presenta un contenuto ben controllato delle diverse impurezze critiche descritte. La parte finale del processo prevede una sequenza di salificazione e di liberazione finale del Brexpiprazolo base, forma utilizzata per la formulazione del farmaco presente sul mercato.

Al termine di questa sequenza il prodotto finale ottenuto presenta purezza elevatissima, superiore a 99,9%, con un contenuto di impurezze PMI di oltre due ordini di grandezza inferiore al limite fissato a partire dal dosaggio giornaliero massimo e un contenuto di palladio residuo inferiore ad 1 ppm, ossia diversi ordini di grandezza inferiore ai limiti calcolati.

### Conclusioni

È stato utilizzato il caso dello sviluppo del processo di sintesi di Brexpiprazolo per evidenziare alcuni degli aspetti più critici che devono essere affrontati nella produzione sostenibile di API. In particolare:

- la minimizzazione nella formazione di impurezze PMI;
- l'utilizzo di nuovi sistemi catalitici, di reagenti basici meno usuali e di idonee condizioni operative, allo scopo di avere reazioni molto efficienti, evitando contemporaneamente l'uso di sistemi coperti da brevetto;
- la rimozione di palladio dagli intermedi del processo attraverso la definizione di un idoneo trattamento fisico;
- la riproducibilità e l'affidabilità di processo nel suo scale-up dal laboratorio all'impianto.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] ICH Harmonized Guidelines, <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
- [2] ICH Harmonized Guideline Q3D: Guideline For Elemental Impurities, [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf)
- [3] ICH Harmonized Guideline M7: Assessment And Control Of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities In Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk, [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7\\_R1\\_Addendum\\_Step\\_4\\_2017\\_0331.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_R1_Addendum_Step_4_2017_0331.pdf)
- [4] H. Yamashita *et al.*, Otsuka Pharmaceutical Co., US Patent 8,618,109 B2.
- [5] K. Shinhama *et al.*, Otsuka Pharmaceutical Co., US Patent 9,206,169 B2.
- [6] A.B. Raies, V.B. Bajic, *WIRES Comput. Mol. Sci.*, 2016, **6**, 147.
- [7] Guo Ming *et al.*, Shandong Chuancheng Medicine Co., CN Patent 106,008,337.
- [8] ICH Harmonized Guideline Q8(R2): Pharmaceutical Development, [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)
- [9] R. Carlson, Design and optimization in Organic Synthesis, Elsevier Science, 1991.
- [10] C. Wu, W. Chen, D. Jiang *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2015, **19**, 555.
- [11] D.S. Surry, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2008, **47**, 6338.
- [12] Anon., *IP.com Journal*, 2017, **17**(2B), 1-2; Disclosure number: IPCOM000249236D.

#### Sustainability in the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients

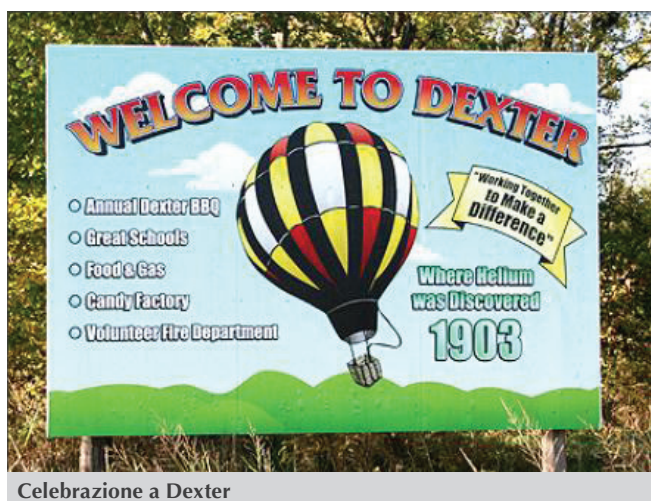
Safety of the patient must be considered as the reference point for the producers of compounds for the pharmaceutical market. In this paper, starting from the case study of Brexpiprazole, we describe the essential aspects connected to the development of sustainable processes for the production of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs).



MARCO TADDIA  
GRUPPO NAZIONALE DI FONDAMENTI E STORIA DELLA CHIMICA  
MARCO.TADDIA@UNIBO.IT

## IL GAS CHE ROVINÒ LA FESTA

*Se nel lontano 1903, gli abitanti di Dexter (USA) avessero immaginato che nel getto gassoso, erompente dal pozzo perforato alla ricerca di petrolio, c'era un elemento che sarebbe diventato una risorsa strategica per la società, forse non sarebbero rimasti delusi dal fatto che non bruciava.*

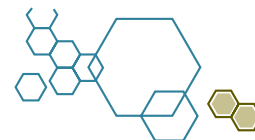


Celebrazione a Dexter

Non è raro che una scoperta scientifica si possa attribuire a più persone contemporaneamente. Anni fa, il noto chimico lettone Peter Walden (1863-1957), ragionando acutamente sulla questione, sosteneva che le scoperte ascrivibili a singoli costituivano l'eccezione, mentre le altre rientravano nella normalità [1]. Il caso della scoperta dell'elio solare [2] e, come si vedrà, anche quello dell'elio terrestre, può rientrare quindi nella norma. La narrazione storica attribuisce allo scozzese William Ramsay (1852-1916), Premio Nobel per la Chimica nel 1904 e scopritore di altri quattro gas nobili (neon, argon, kripton, xenon), anche la scoperta dell'elio sulla Terra. Il caso dell'italiano Luigi Palmieri (1807-1896), che ne segnalò la presenza sul Vesuvio, senza fornire, purtroppo, dati sperimentali verificabili, è stato discusso altrove [3]. La scoperta di Ramsay è riconducibile alle prove spe-

rimentali che venivano condotte all'epoca per caratterizzare la cleveite, una varietà di uraninite fortemente radioattiva, costituita da una miscela di ossidi di uranio con il 10% ca. di terre rare. La cleveite era stata descritta dal norvegese Otto Nordenskjöld (1869-1928) che le diede quel nome in onore del connazionale Teodor Cleve (1840-1905), esperto di terre rare. Fu probabilmente l'americano William Francis Hillebrand (1853-1925) il primo a segnalare che il trattamento del minerale con acidi, in particolare acido solforico, liberava un gas [4]. Lui era convinto che si trattasse di azoto e la conferma gli era venuta da una serie di saggi analitici, tra i quali la formazione di ammoniaca, ottenuta con una scarica elettrica in atmosfera di idrogeno. Ramsay si interessò alle ricerche di Hillebrand ma era scettico sul fatto che la cleveite, trattata con acido, liberasse azoto [5]. Ripeté gli esperimenti e si preoccupò di rimuovere dalla miscela gassosa l'azoto presente in piccola concentrazione e anche l'ossigeno, quindi analizzò il residuo con la spettroscopia di emissione [5]. Trovò la riga gialla brillante prossima al doppietto del sodio e da William Crookes (1832-1919) ebbe conferma che questa si trovava a 587,49 milionesimi di millimetro, come la famosa  $D_{\gamma}$ , già attribuita all'elio solare. In una nota successiva completò il resoconto e descrisse il suo apparato sperimentale [6]. Pare tuttavia che il citato Cleve, insieme al suo allievo Nils Abraham Langlet (1868-1936) avesse trovato, quasi in contemporanea, l'elio nello stesso minerale [7]. Altri si occuparono della caratterizzazione chimico-fisica e uno dei primi dati che emersi fu l'assoluta inerzia chimica dell'elio, recentemente esclusa [8].





In America si era cominciato a parlare dell'elio pochi anni dopo che gli astronomi lo avevano scoperto sul Sole (1868). John W. Draper (1811-1882), fondatore e primo Presidente dell'American Chemical Society, lo citò nel discorso inaugurale che pronunciò nel 1876 [9]. La scoperta negli Stati Uniti risale al 1903, quando in una cittadina del Kansas di nome Dexter, a metà del mese di maggio, mentre si trivellava il terreno per cercare il petrolio, alla profondità di soli 122 m venne scoperto un giacimento dal quale, invece del petrolio, fuoriuscivano circa 255.000 m<sup>3</sup> di gas [9-10]. Erano gli anni in cui le ricerche del gas naturale si erano intensificate un po' ovunque alla ricerca di fonti di energia, perciò l'evento fu salutato con giubilo dalla popolazione che si aspettava benefici economici dalla scoperta. Gli invidiosi dei paesi limitrofi cominciarono a far girare la voce che il gas che non bruciava. Per smentirli, le autorità organizzarono una festa in prossimità del pozzo, con tanto di picnic, barbecue e danze, durante la quale i cittadini di Dexter e i loro amici avrebbero assistito all'accensione della torcia predisposta sulla cima del traliccio. Nel momento fatale, quando si cercò di accendere il gas con l'aiuto di una balla di fieno infuocata, le fiamme di questa si spensero, sia al primo che al secondo tentativo. Il gas che fuoriusciva dal pozzo non bruciava e gli spettatori erano costernati perché svanivano le loro speranze di ricchezza.

Il geologo Erasmus Haworth (1855-1932), incuriosito dal fenomeno, fece riempire una bombola d'acciaio con lo strano gas di Dexter e la passò al chimico David F. McFarland (1878-1955), suo collega all'Università del Kansas, perché analizzasse il contenuto. Egli trovò il 15% di metano e il 72% di azoto che, naturalmente, impediva al metano di bruciare. Al convegno della Geological Society of America (Filadelfia, 1904), i due annunciarono che la miscela di Dexter conteneva anche il 12% di gas inerte. David McFarland, insieme ad Hamilton P. Cady (1874-1943) (Fig. 1) proseguirono poi le indagini e riuscirono ad isolare una frazione ricca di elio. Dopo aver rimosso l'azoto con una scarica elettrica in presenza di ossigeno e gli idrocarburi per condensazione, utilizzando l'aria liquida, fecero passare il resto su carbone attivo ricavato da gusci di noce di cocco. Quest'ultimo, come dimostrato da James Dewar (1842-1923), era in grado di adsorbire tutti i gas eccetto l'idrogeno, l'elio e il neon. L'analisi spettroscopica dimostrò che nella miscela così depurata era presente l'1,84% di elio. Al meeting dell'ACS di New Orleans del gennaio 1906 si riparlò dell'argomento.

Intanto, anche altrove, l'elio destava interesse. Il primo che riuscì a liquefarlo fu l'olandese Heike Kamerlingh

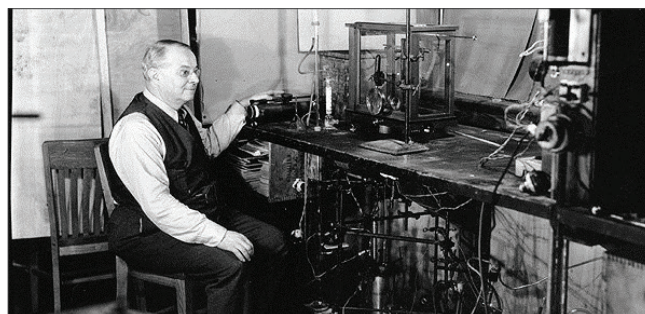


Fig. 1 - Hamilton P. Cady nel suo laboratorio

Onnes (1853-1926), nel 1908. Per un certo tempo gli stessi scopritori dell'elio terrestre si chiesero a cosa potesse servire e Clifford W. Seibel, al quale Cady aveva proposto di svolgere la tesi di laurea proprio sull'elio, parlando nel 1917 al meeting dell'ACS, si rammaricò che il gas non avesse applicazioni pratiche. Uno dei presenti, Richard B. Moore (1871-1931) già allievo di Ramsay e poi capo-chimico del Bureau of Mines, diede notizia di una lettera di Ramsay che ipotizzava il suo impiego nei dirigibili per sostituire l'idrogeno. Dopo le perplessità iniziali dovute al costo e alla scarsità, si passò alla pratica. Nella Prima Guerra Mondiale gli Alleati non fecero in tempo ad apprezzarne tutti i vantaggi ma nella Seconda ciò avvenne su larga scala e li favorì parecchio, visto che gli unici giacimenti si trovavano in USA e in Canada. Oggi l'elio è indispensabile nella medicina diagnostica, nell'industria e in altri campi perciò, nel 2016, quando fu scoperto il giacimento tanzaniano che allontanava il rischio di un probabile esaurirsi delle disponibilità [11], il mondo tirò un sospiro di sollievo.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Walden, *J. Chem. Ed.*, 1952, **29**(6), 304.
- [2] B.B. Nath, *The Story of Helium and the Birth of Astrophysics*, Springer, New York, 2013.
- [3] M. Taddia, *Comunicazione al XVII Convegno di Storia e Fondamenti della Chimica*, Roma, 2017.
- [4] W.F. Hillebrand, *Bull. U.S. Geological Survey*, 1889-1890, **78**, 43.
- [5] W. Ramsay, *Proc. Royal Soc. London*, 1895, **58**, 65.
- [6] W. Ramsay, *Proc. Royal Soc. London*, 1895, **58**, 80.
- [7] H.N. Stokes, *Science*, 1895, **2**(43), 533.
- [8] M. Miao, *Nature Chemistry*, 2017, **9**, 409.
- [9] National Historic Chemical Landmarks program of the American Chemical Society, "The discovery of helium in natural gas", ACS, Div. Hist. Chem. and Off. Comm., 2000.
- [10] C.W. Seibel, *Helium Child of the Sun*, The University Press of Kansas, Lawrence, 1968.
- [11] G. Romeo, *IlSole24Ore, Nòva24*, n. 544, 31 luglio 2016, p. 12.



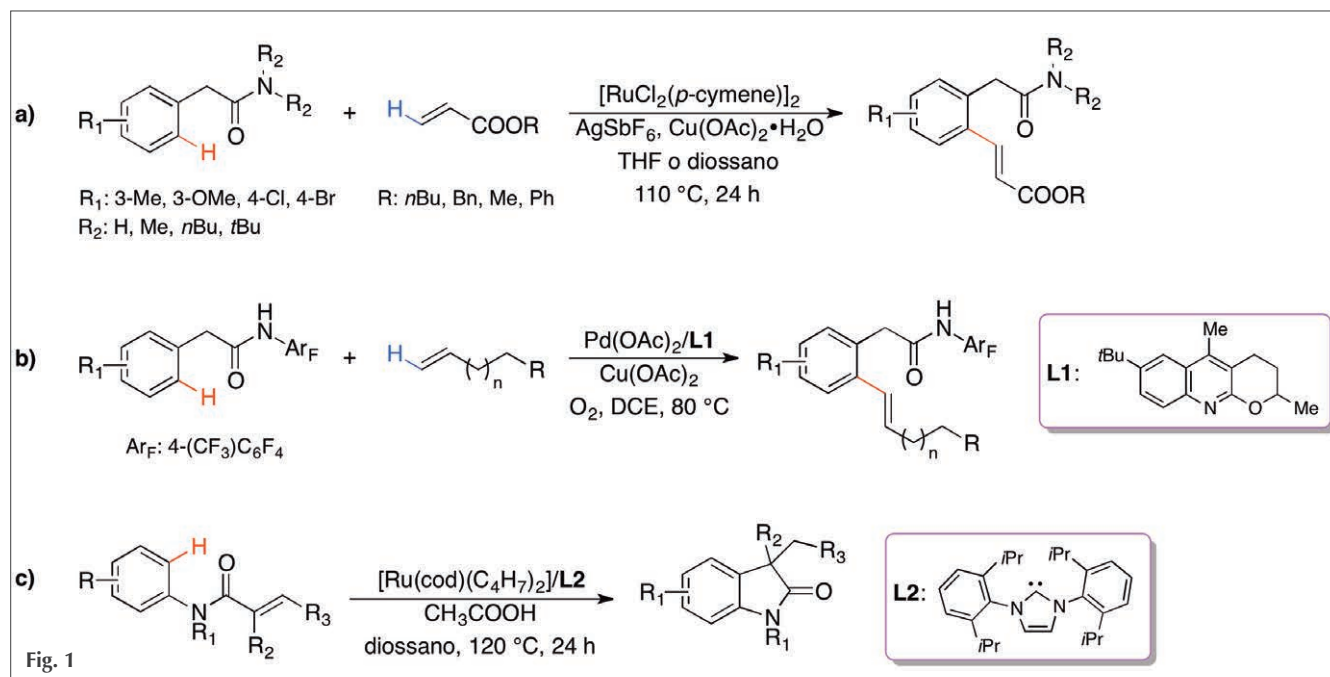
A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT  
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

## Recenti sviluppi nelle reazioni di olefinazione ossidativa

I processi di attivazione C-H, ovvero l'impiego di legami C-H, generalmente considerati inerti, come partner di reazione nella formazione di legami C-C e C-eteroatomo, rappresentano ancora uno degli argomenti più studiati nella catalisi organometallica omogenea. Un numero significativo di procedure ad oggi riportate per l'attivazione di legami C-H di natura aromatica e/o olefinica prevedono l'impiego di substrati recanti deboli gruppi coordinanti, come alcoli, eteri, ammidi e acidi carbossilici, i quali hanno il compito di facilitare l'interazione tra centro metallico e substrato, favorendone la reattività nonché la selettività. In questo inizio 2018 troviamo, ad esempio, alcuni lavori relativi all'olefinazione ossidativa diretta di aril acetammidi mediate da sistemi catalitici a base di palladio o rutenio, nelle quali il gruppo ammidico svolge un ruolo chiave come specie *O*-coordinante *orto*-orientante nell'attivazione di legami C-H aromatici. Il gruppo di Ackermann [L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 765] ha messo a punto l'alchenilazione Ru(II)-catalizzata

di *N*-alchil 2-fenilacetammidi ad opera di acrilati (Fig. 1a). La reazione procede efficientemente su ammidi primarie, secondarie e terziarie, e presenta elevata chemoselettività su aril ammidi sostituite con alogeni (Br e Cl). Studi meccanicistici suggeriscono per questa reazione un decorso via sostituzione elettrofila interna assistita da una base (BIES), piuttosto che un meccanismo concertato di metallazione/deprotonazione (CMD).

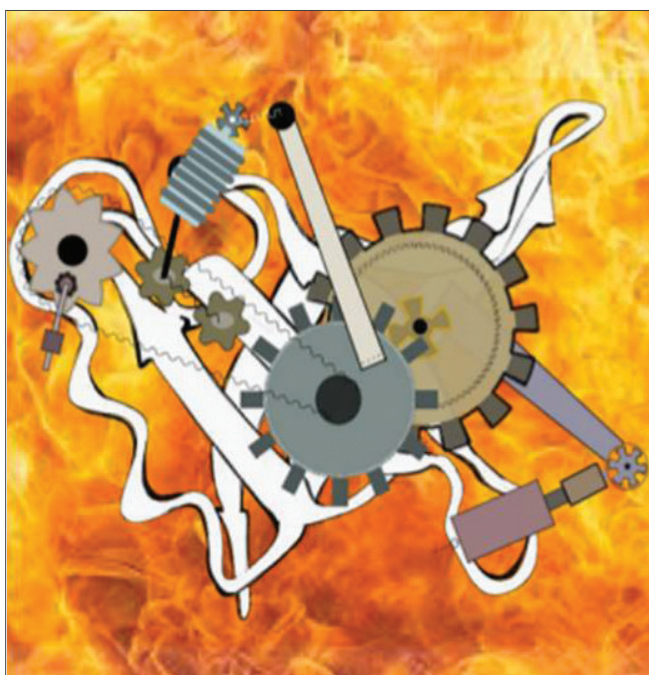
Un altro lavoro molto interessante riguarda l'olefinazione diretta di *N*-perfluoroaril ammidi anche con semplici olefine alifatiche non attivate, che sono *partners* di reazione molto meno reattivi [J.-Q. Yu, *Chem. Sci.*, DOI: [10.1039/c7sc04827k](https://doi.org/10.1039/c7sc04827k)]. Il sistema catalitico formato da Pd(OAc)<sub>2</sub> e il legante monodentato chinolinico **L1** (Fig. 1b), in combinazione con ossigeno molecolare quale ossidante e una quantità catalitica di Cu(II) quale co-ossidante, permette l'olefinazione di fenilacetammidi sostituite con olefine alifatiche altamente funzionalizzate in alte rese e buona selettività per il prodotto lineare rispetto al prodotto ramificato. Concludo segnalando una procedura versatile e selet-





tiva per la sintesi di derivati ossindolici, che utilizza una reazione di olefinazione diretta intramolecolare di arilammidi [P. Zhao, *Chem. Commun.*, DOI: [10.1039/c7cc08704g](https://doi.org/10.1039/c7cc08704g)]. In questo caso un sistema catalitico costituito da  $[Ru(cod)(C_4H_7)_2]$  e il legante carbenico **L2** (Fig. 1c) è in grado di promuovere l'idroarilazione di olefine in *N*-aril acrilammidi, nelle quali il gruppo ammidico ancora una volta agisce da gruppo orientante nell'attivazione dei legami C-H aromatici. La reazione, il cui meccanismo proposto prevede una sequenza tandem costituita dall'attivazione C-H assistita dal gruppo C=O dell'ammide e dall'arilmetallazione intramolecolare dell'olefina, risulta estremamente selettiva, fornendo esclusivamente sistemi ossindolici a cinque termini piuttosto che 2-chinoloni a sei membri.

### Il meccanismo di adattamento delle proteine alle temperature elevate



Gli organismi che si trovano ad elevate temperature (i termofili) hanno sviluppato enzimi molto stabili termicamente per sopravvivere. Anche la loro attività catalitica è massima a temperature molto più elevate di quelle ambientali. Spesso questo comportamento è interpretato come conseguenza della rigidità conformazionale dello stato nativo (energeticamente molto più stabile e favorito rispetto a quello denaturato) per cui solo a temperature elevate il siste-

ma raggiunge la flessibilità necessaria per l'attività. In questo recente lavoro [G. Stirnemann, F. Sterpone, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2017, **8**, 5884], gli autori confrontano le stabilità termica e meccanica di due proteine omologhe, una *cold-shock proteins* (EcCsp), che permette ai batteri di sopravvivere a temperature inferiori a quelle ambientali, e una proteina estratta da un batterio termofilo (TmCsp), applicando un approccio computazionale basato su simulazioni REST2 (*Replica Exchange with Solute Scaling*) e SMD (*Steered-Molecular Dynamics*). Nelle simulazioni REST2 utilizzano diverse repliche del sistema che, scambiandosi una Hamiltoniana opportunamente modificata (con l'energia intramolecolare della proteina scalata), rendono più facile il passaggio tra conformazioni diverse. In questo modo, per il principio degli stati corrispondenti, ad ogni replica è associata una temperatura effettiva di simulazione diversa da quella di riferimento. Nelle simulazioni SMD applicano una forza all'estremità C- o N-terminale della proteina per indurre il denaturamento e studiarne il meccanismo.

Nelle simulazioni REST2 le due proteine, pur strutturalmente simili, mostrano temperature di 'denaturazione' molto diverse. In accordo ai dati sperimentali: EcCsp si denatura a temperature più basse di TmCsp, con una differenza calcolata di circa 32 K (sperimentale di 27 K). Tuttavia, in termini di struttura, a temperatura ambiente le due proteine campionano le stesse conformazioni e mostrano una flessibilità limitata. Localmente TmCsp forma più ponti salini tra i  $\beta$ -sheet e possiede *loop* più mobili (maggiore entropia). Dal punto di vista della stabilità meccanica, sia sperimentalmente che nelle simulazioni SMD, TmCsp e EcCsp risultano poco stabili e il loro comportamento non sembra correlato alla stabilità termica. Il primo intermedio del processo *foldings/unfolding* di TmCsp è molto simile allo stato nativo e velocemente evolve verso lo stato denaturato; nel caso di EcCsp è più disordinato ma molto più resistente. La maggiore differenza tra i due sistemi è data dalla conformazione di un *loop* che collega due  $\beta$ -sheet. Rispetto ai dati delle simulazioni REST2, questo intermedio è diverso dalle strutture osservate in prossimità del punto di fusione. La stabilità termica di TmCsp non sembra essere legata alla resistenza meccanica al denaturamento o dipendente dalla rigidità conformazionale rompendo così il paradigma rigidità-stabilità.

## NOTERELLE SUL PETROLIO

Circa 20 anni fa, nel maggio 1998, la rivista *Le Scienze* pubblicava la traduzione di un articolo di due studiosi del mercato petrolifero C.J. Campbell e J.H. Laherrère, pubblicato solo due mesi prima sulla versione americana della rivista. L'articolo era intitolato *La fine del petrolio a buon mercato*.

### The End of Cheap Oil

**Global production of conventional oil will begin to decline sooner than most people think, probably within 10 years**

by Colin J. Campbell and Jean H. Laherrère

Fig. 1

Da allora l'idea del picco del petrolio è entrata più fortemente nelle nostre vite; era stata inventata negli anni Cinquanta del secolo scorso da un geologo americano, M.K. Hubbert, che prevede con estrema precisione il picco del petrolio americano, verificatosi poi nel 1970, che segnò l'inizio delle moderne guerre per il petrolio. È una situazione tipica di ogni risorsa non rinnovabile od anche rinnovabile ma usata oltre la sua capacità di rigenerazione. In realtà la matematica su cui è basata l'idea del picco di una risorsa è ancora più antica, trattandosi di un'invenzione francese: il matematico P.F. Verhulst la inventò nel 1838 nell'esaminare l'andamento delle popolazioni: la derivata della sua funzione logistica è null'altro che l'equazione del picco. In Italia queste idee sono state divulgate da colleghi come Ugo Bardi (chimico di Firenze) che fu il primo a scrivere un libro in italiano sul tema (*La fine del petrolio*).

La previsione dei due scienziati si è rivelata esatta, nel senso che nel 2005 si è verificato il picco del petrolio tradizionale a basso prezzo ed un nuovo velocissimo aumento del prezzo ha portato il petrolio a raggiungere in termini reali il prezzo raggiunto nella precedente crisi degli anni Settanta.

Immediatamente dopo quella crisi un enorme investimento di ricerca e tecnologia consentì di recuperare quote di produzione investendo nel petrolio sottomarino a profondità crescenti; questa volta il nuovo investimento, una cifra che ha superato i 4.000 miliardi di dollari, ha consentito di scoprire fra l'altro una nuova risorsa, il cosiddetto "shale oil" (sarebbe meglio indicarlo come tight oil) mettendo a punto nuove procedure di estrazione e nuovi metodi di gestione, ma sempre più costosi; questo ha cambiato la prospettiva iniziale, ha consentito di recuperare quote produttive e ridurre momentaneamente i prezzi. Tuttavia a parte la veloce traiettoria della nuova risorsa esistono dei limiti enormi: quel metodo di estrazione di fatto può essere

applicato solo in presenza di territori a bassa densità abitativa dati i problemi indotti: terremoti a bassa intensità, inquinamento ambientale, etc.

È vero dunque che il picco di tutti i tipi di petrolio (*all liquids*) non è stato ancora raggiunto, ma appare inevitabile.

Tenete presente che i prezzi attuali in termini reali, cioè a prezzi costanti, sono comunque alti: in dollari 2014, sei volte di più rispetto a quelli degli anni Sessanta (era 10 dollari/barile) tre volte rispetto a quelli degli anni Novanta (era 20 dollari/barile). Siamo dunque in

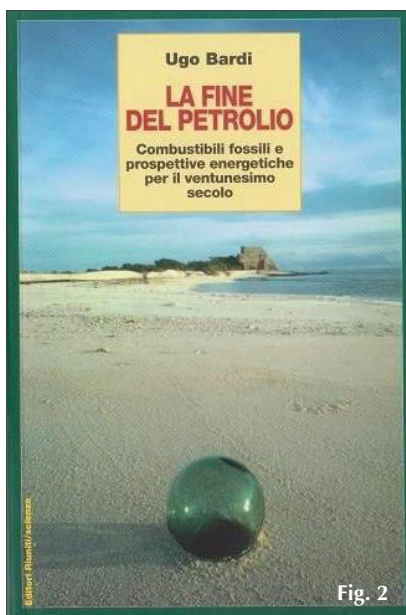


Fig. 2



presenza di un costo effettivo crescente legato ad un semplice fattore: il costo di estrazione dell'energia fossile in forma di petrolio aumenta costantemente perché la risorsa si impoverisce e le tecnologie estrattive diventano sempre più complesse ed invasive, un costo che non è solo economico, ma prima di tutto energetico: l'energia netta non cresce con i volumi estratti. Probabilmente la prossima frontiera estrattiva sarà l'Artico o perfino l'Antartico, mano a mano che il *global warming* renderà disponibili nuovi territori poco esplorati; ma questa strategia è sbagliata ed in totale contrasto con i modi necessari per mitigare ed adattarsi al GW. Continuare ad insistere con una ricerca di fossili nell'Artico, come sta facendo Eni per esempio, è il contrario di una scelta razionale.

D'altronde dato che il problema non è semplicemente il picco del petrolio, ma i limiti fisici del Pianeta Terra, la questione è che non basterebbe "solamente" passare alle rinnovabili e virare verso un'economia che preveda il riciclo dei materiali, come già alcune istituzioni politiche riconoscono; occorre andare verso una sostanziale stabilità dei consumi e dunque della popolazione e anche verso una redistribuzione della ricchezza, oggi concentrata in pochissime mani. Questo non esclude il progresso sociale, civile e culturale, ma pone un limite a quello semplicemente quantitativo.

Abbiamo di fronte un processo molto difficile, in cui la chimica può giocare un ruolo essenziale, ma non unico; prima della chimica ci deve essere la volontà politica, dei cittadini basata su una coscienza concreta dei problemi che abbiamo di fronte; l'emigrazione massiccia dai Paesi più poveri e i nostri stessi "problemi economici" (in realtà sociali) non si possono affrontare con i metodi (come la crescita, aumentare il PIL) che li hanno generati.

Qualunque sia lo scenario le recenti previsioni considerano che l'energia netta non aumenterà in modo significativo, mentre le sorgenti di petrolio convenzionale ad alto EROEI sono in forte riduzione (fascia nera, Fig. 3).

Voi che ne dite?

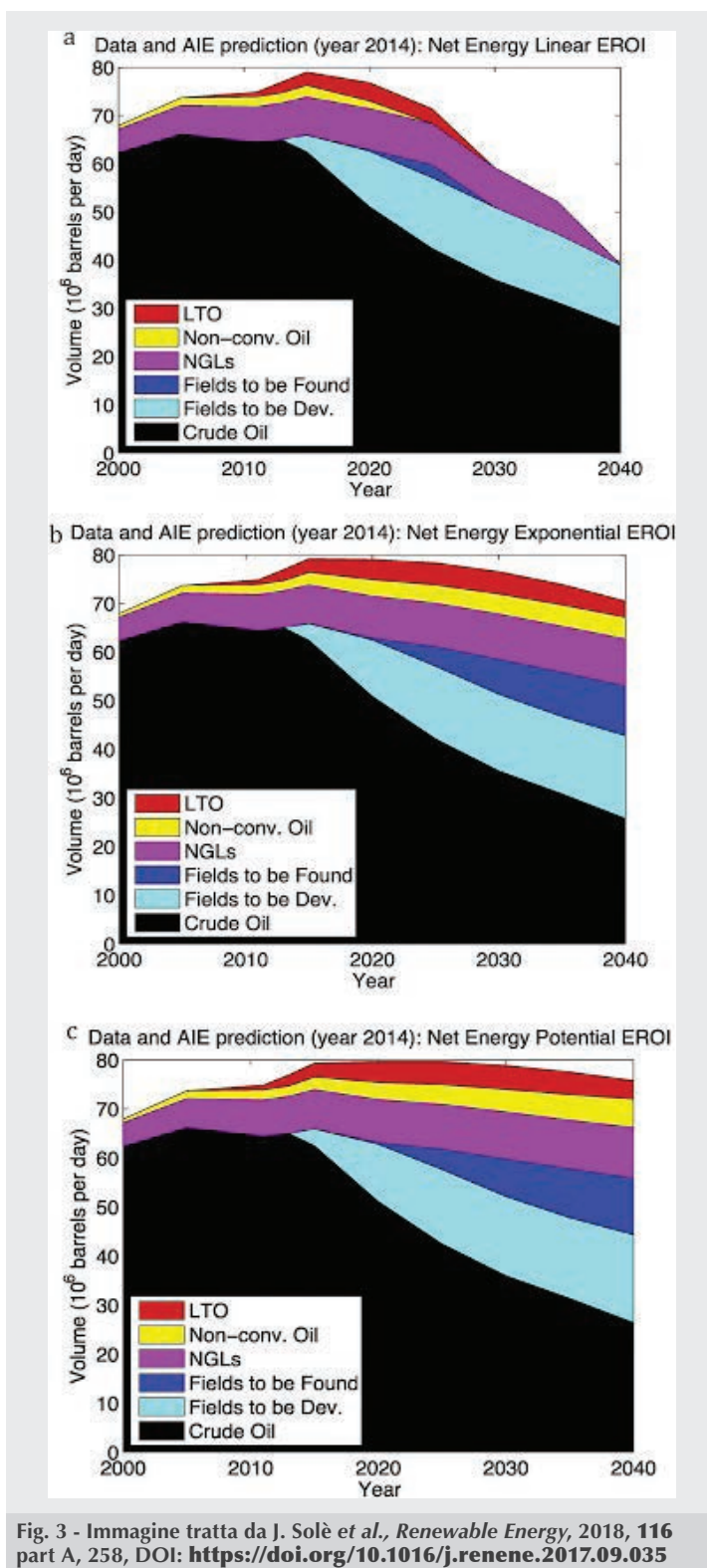


Fig. 3 - Immagine tratta da J. Solè et al., *Renewable Energy*, 2018, 116 part A, 258, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.renene.2017.09.035>

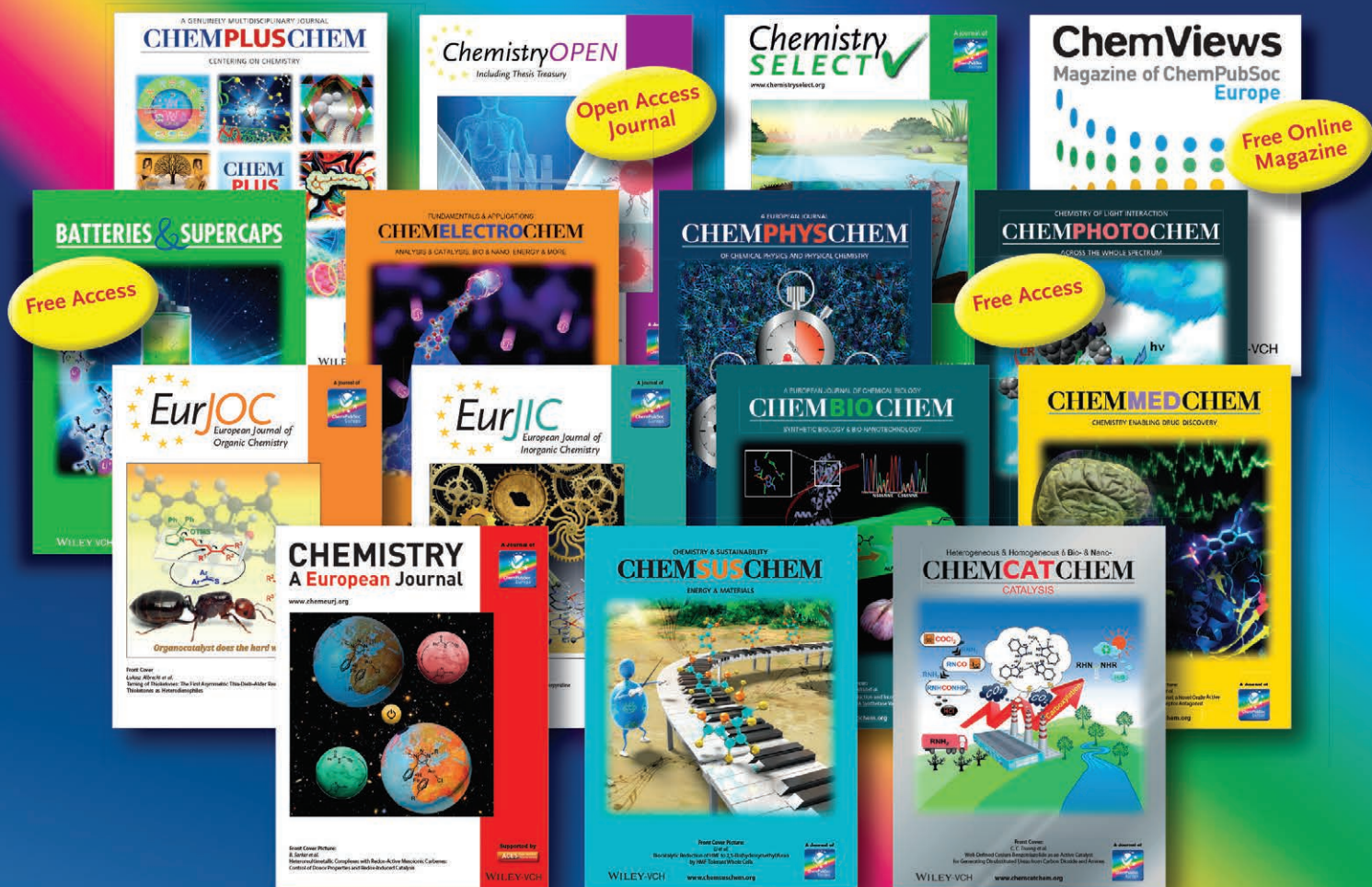


# Individual Member Rate of € 98,-\*

## for members of ChemPubSoc Europe societies



\*[electronic access to your favorite ChemPubSoc Europe title, without local VAT]

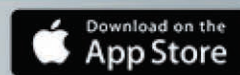


[www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)



## One App

### 18 chemical society journals



Search for **ChemPubSoc Europe** in the stores

[www.chempubsoc.eu](http://www.chempubsoc.eu)

WILEY-VCH