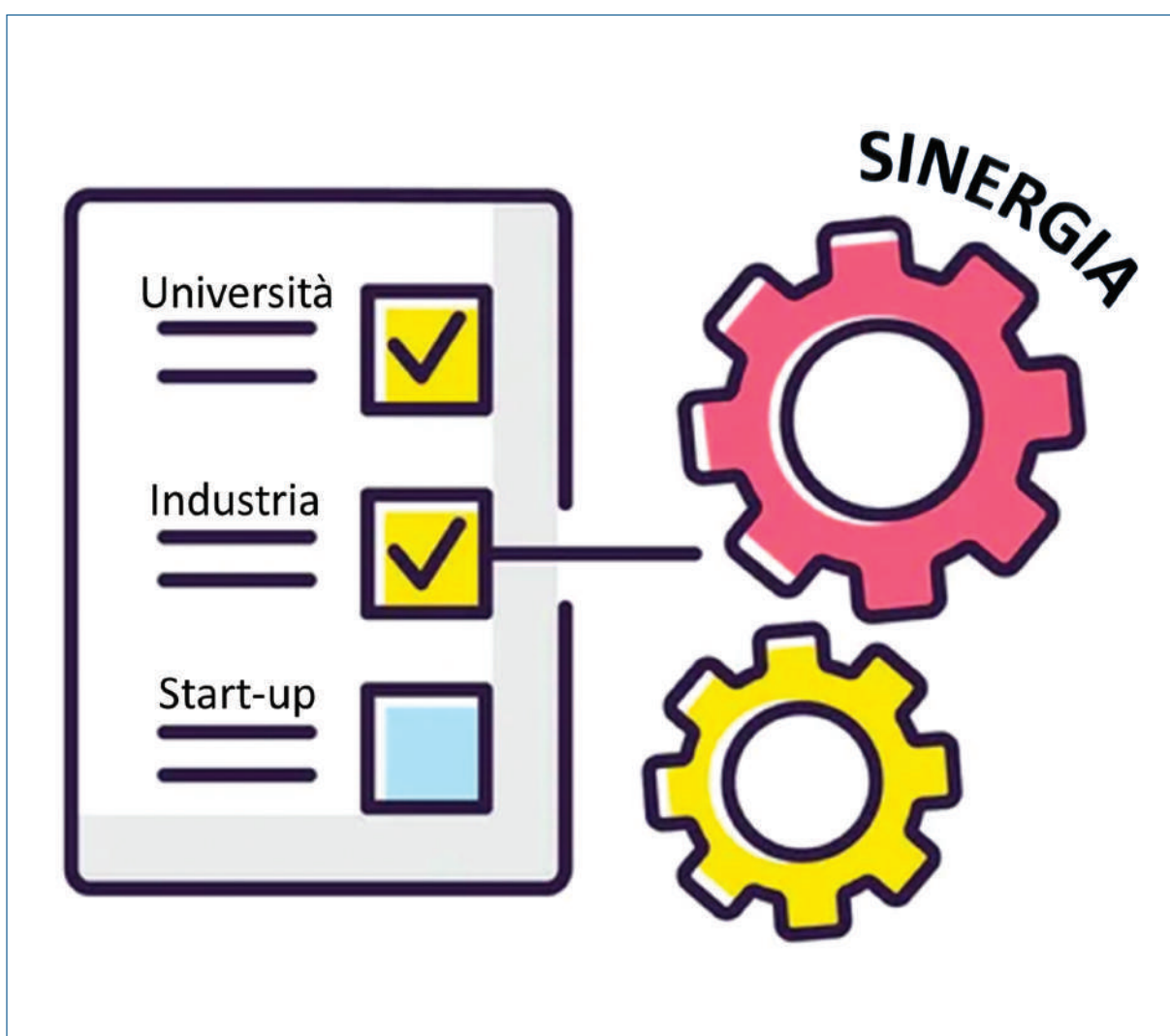


La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



La formazione terziaria in chimica in Italia

Attività scientifica dei giovani SCI

COSTRUIAMO UN PRESENTE PENSATO PER AVERE FUTURO



Passione, spirito di squadra e uno sguardo sempre rivolto al futuro. Mapei contribuisce alle più importanti opere architettoniche e infrastrutturali, ai progetti in ambito residenziale, al restauro di edifici storici a livello globale. Nel segno dell'innovazione, ci impegniamo ogni giorno per un'edilizia sempre più sostenibile.

È TUTTO OK,
CON MAPEI

Scopri di più su mapei.it

 **MAPEI**[®]

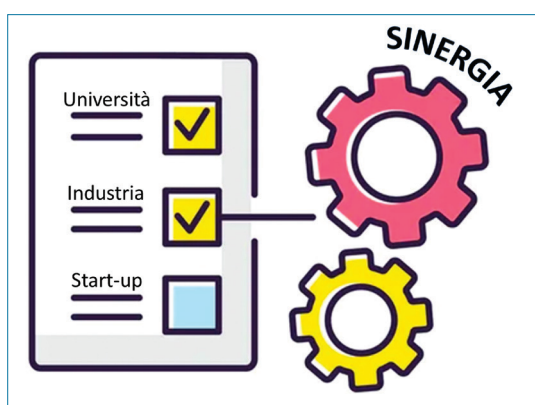




INVESTIRE NELLA FORMAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA: GUIDARE IL FUTURO DELLA SCIENZA E DELLA TECNOLOGIA

Investire nella formazione tecnico-scientifica è un imperativo per il progresso e la sostenibilità della società moderna. In un'epoca caratterizzata da un rapido avanzamento tecnologico, è essenziale formare professionisti altamente competenti e versatili, capaci di affrontare le sfide complesse e multidisciplinari del mondo contemporaneo. La collabora-

zione tra università, industrie e start-up riveste un ruolo cruciale in questo processo. Le università fungono da centri di conoscenza e formazione, fornendo una solida base di competenze teoriche e pratiche; tuttavia, è grazie alla collaborazione con le industrie che gli studenti hanno l'opportunità di applicare le loro conoscenze in contesti reali, affrontando sfide concrete e acquisendo competenze pratiche e orientate al mercato. Le start-up, invece, offrono un ambiente dinamico e innovativo dove i giovani talenti possono mettere alla prova le proprie idee e contribuire allo sviluppo di soluzioni creative e *disruptive*. Queste esperienze stimolano la creatività, il *problem solving* e l'imprenditorialità, elementi chiave per guidare l'innovazione e trasformare le conoscenze scientifiche in applicazioni pratiche e prodotti commercializzabili. In definitiva, la collaborazione tra università, industrie e start-up crea un ecosistema formativo e professionale dinamico e stimolante, capace di generare innovazione e progresso a tutti i livelli. Investire in questa sinergia è investire nel futuro della società, fornendo le risorse e le competenze necessarie per affrontare le sfide globali e guidare il progresso scientifico e tecnologico verso un futuro più luminoso e sostenibile. Questo numero della rivista offre una panoramica dei percorsi formativi nel campo tecnico-scientifico,



focalizzati sull'acquisizione e sul potenziamento delle competenze nel settore chimico-industriale e farmaceutico. In particolare, si evidenzia il ruolo cruciale del corso triennale di laurea ad orientamento professionale, "Metodologie Chimiche per Prodotti e Processi", recentemente istituito presso l'Università di Bologna. Stefania Albonetti, coordinatrice

del corso, delinea le finalità e le metodologie didattiche che lo distinguono dai tradizionali percorsi accademici. La stretta collaborazione con le industrie locali consente una formazione mirata, in linea con le esigenze del settore. Professionisti del campo, insieme al corpo docente universitario, contribuiscono alla riduzione delle lezioni frontali e all'aumento dei tirocini, preparando laureati altamente qualificati e pronti a inserirsi rapidamente nel mondo del lavoro. Un ulteriore contributo illustra il percorso della start-up innovativa, Molecular Horizon (MH), attiva nella ricerca e sviluppo di software per il design di composti biologicamente attivi e per l'analisi di dati "omici". Le esperienze di Sara Tortorella e Lydia Siragusa, responsabili scientifiche di MH, evidenziano l'importanza della formazione accademica di base, arricchita da esperienze internazionali e stage aziendali. Infine, un terzo contributo, presenta l'intervista ad Alessandro Andreani, dottorando che ha arricchito la propria carriera attraverso un percorso multidisciplinare. Dopo aver lavorato nell'industria farmaceutica, ha intrapreso un dottorato di ricerca presso l'Università di Bologna, affiancato dall'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova. Questa esperienza gli ha consentito di contribuire attivamente alla ricerca scientifica, arricchendo il suo bagaglio di competenze.



- EDITORIALE**
3 **INVESTIRE NELLA FORMAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA: GUIDARE IL FUTURO DELLA SCIENZA E DELLA TECNOLOGIA**
 Tiziano Bandiera, Carmela Maria Montone

VERSO SCI 2024

- 7** **CHIMICA: ELEMENTI DI FUTURO**
 Maurizio Benaglia

ATTUALITÀ

- 10** **L'ACCIAIERIA DI TARANTO A RISCHIO DI CHIUSURA. NOTA 2: ABBATTIMENTO DELL'IMPATTO AMBIENTALE**
 Nicola Cardellicchio, Ferruccio Trifirò

CHIMICA & FORMAZIONE TERZIARIA

- 16** **LAUREA PROFESSIONALIZZANTE IN METODOLOGIE CHIMICHE PER PRODOTTI E PROCESSI**
 Stefania Albonetti
- 20** **UNA START-UP TECNOLOGICAMENTE AVANZATA NEL CUORE VERDE D'ITALIA**
 Sara Tortorella, Lydia Siragusa

- 26** **DOTTORATO DI RICERCA: FORMAZIONE ED OPPORTUNITÀ**
 Tiziano Bandiera

CHIMICA & FARMACEUTICA

- 30** **NUOVI FARMACI APPROVATI DA EMA NEL 2023**
 Tiziano Bandiera
- 34** **STUDI STRUTTURALI E FUNZIONALI DEL RECETTORE CD93**
 Stefano Barbera, Luisa Raucci, Giusy Tassone, Federico Galvagni, Cecilia Pozzi, Maurizio Orlandini

CHIMICA & INDUSTRIA

- 38** **DRY REFORMING DEL METANO ACCOPPIATO A FUEL CELLS**
 Giulia Da Pian

- 42** **DRY REFORMING DEL METANO ACCOPPIATO A FUEL CELLS. NUOVE STRATEGIE PER LA BIORAFFINERIA**
 Anna Gagliardi

- 46** **FOTORIDUZIONE DI CO₂: UN NUOVO APPROCCIO**
 Matteo Tommasi

CHIMICA & ORGANICA

- 50** **CICLODESTRINE E FARMACI IN TERAPIE INNOVATIVE**
 Marco Agnes
- 53** **RADICALI LIBERI E MATERIALI MOLECOLARI**
 Davide Blasi
- 56** **CATALISI: DAI POLIMERI AI PRODOTTI NATURALI**
 Daniele Fiorito
- 59** **COME L'ECONOMIA PUÒ GUIDARE LA CHIMICA SU SCALA INDUSTRIALE: L'ESEMPIO DI SOLRIAMFETOL HCL**
 Davide Gornati, Fabio Morana, Jacopo Roletto, Paolo Paissoni

PAGINE DI STORIA

- 62** **LA FOTOCHIMICA NASCE CON LA NASCITA DELLA CHIMICA**
 Maurizio D'Auria

DALLA LETTERATURA

- 64** a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

RECENSIONI LIBRI

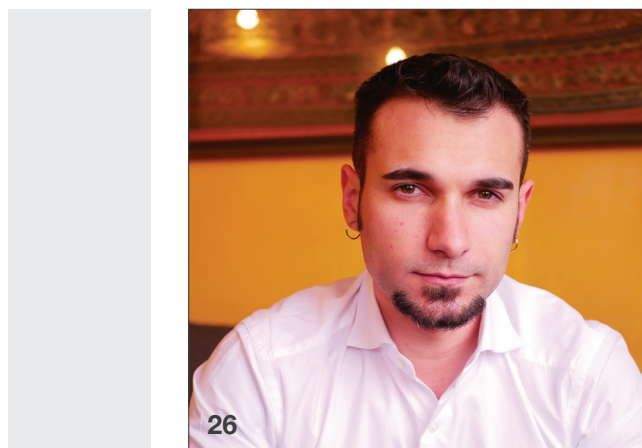
- 66** **CHIMICA ORGANICA**
 Daniele Maggiore

LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

- 67** **UN MESSAGGIO PER I CHIMICI DELLE NUOVE GENERAZIONI**
 Claudio Della Volpe

AIDIC

- 68** **TRATTAMENTO REFLUI CON MICROALGHE**
 Alessandro Cosenza, Serena Lima, Franco Grisafi, Francesca Scargiali, Giuseppe Caputo



DIRETTORE RESPONSABILE

Matteo Guidotti

VICE-DIRETTORE

Mario Marchionna

REDAZIONE SCIENTIFICA

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

COMITATO DI REDAZIONE

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

COMITATO SCIENTIFICO

Alessandro Abbotto, Eleonora Aquilini, Giuliana Bianco,
Maria Laura Bolognesi, Luigi Campanella, Sergio Carrà,
Mario Chiesa, Silvia Colombo, Claudio Greco, Gaetano Guerra,
Alessandra Magistrato, Piero Mastroianni,
Moreno Meneghetti, Paola Minghetti, Luigi Mondello,
Nadia Mulinacci, Antonio Proto, Monica Santamaria, Raffaele Riccio

DIRETTORE ONORARIO

Ferruccio Trifirò

HANNO COLLABORATO

Claudio Della Volpe,
Silvia Causeruccio, Monica Civera

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

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

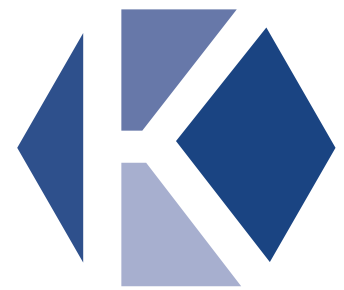
EDITORE

PAS-SCI Srl
Roma

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

ISSN 2283-544X

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



**KAHLBERG
CONSULTING**

UNA VISIONE STRATEGICA, OLTRE LA NORMATIVA

REACH Europeo

POLIMERI - Consorzi, Grouping, RegISTRAZIONI

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

KKDIK - REACH Turco

UK REACH

K-REACH - Corea

COSMETICA

BIOCIDI

MOCA - Materiali/oggetti a contatto con alimenti

DB REACH Polymers

IL MIGLIOR SOFTWARE
per la gestione del vostro
PORTFOLIO POLIMERI
secondo regolamento REACH

Formulazione
Gruppi funzionali
Proprietà chimico-fisiche
Notifica
Altre importanti funzioni

in collaborazione con



Know the rules, play your market.

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





CHIMICA: ELEMENTI DI FUTURO

Al Congresso di Milano troveranno spazio e visibilità le tante voci della comunità dei chimici, Università, scuola, industria, ricerca pubblica e privata, che contribuiscono, tutte, a proporre risposte e avanzare soluzioni per i grandi temi della nostra società, ambiente, energia, salute, innovazione e sostenibilità. Il mondo imprenditoriale e dell'industria, che gioca un ruolo fondamentale nell'affrontare con successo le sfide del mondo contemporaneo, sarà una presenza importante e significativa al Congresso. Offrirà un contributo fondamentale, e porterà il punto di vista delle aziende, nella discussione su alcune delle tematiche più attuali, quali sostenibilità, economia circolare, decarbonizzazione, trasferimento tecnologico.



Il titolo scelto per il XXVIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, che si tiene a Milano dal 26 al 30 agosto (<https://sci2024.org/>), “Chimica: Elementi di Futuro”, è più che mai emblematico dell’obiettivo che il Congresso si pone, e cioè richiamare l’attenzione delle istituzioni e di tutta la società civile, sul ruolo fondamentale che la Chimica ha, e deve avere, nell’affrontare le grandi sfide di oggi, in settori chiave, quali ambiente, energia, salute, patrimonio culturale, innovazione, tecnologia e sostenibilità. L’ambizione è quella di portare al Congresso le voci e le proposte di tutte le componenti che arricchiscono la nostra comunità, dalla Scuola all’Università e agli enti di ricerca pubblici, ma anche includendo la ricerca privata, l’industria, e altri settori professionali. In quest’ottica assume un significato particolarmente rilevante il contributo del mondo delle imprese nell’organizzazione del congresso, un impegno e uno sforzo tesi a stimolare e favorire la

partecipazione all’evento dei principali attori nazionali, e mettere in evidenza le numerose e variegate competenze e professionalità che il comparto industriale offre in un panorama non solo nazionale, ma anche a livello comunitario europeo, e internazionale.

L’interesse con cui tutta la comunità dei chimici guarda ad una presenza forte, e rappresentativa, del mondo delle

aziende trova riscontro in alcune caratteristiche del congresso, a cominciare da una notazione di carattere logistico. La scelta è caduta su Milano, capoluogo di un territorio dalla forte vocazione nei confronti della chimica, riconosciuto tra le prime quattro principali regioni chimiche in Europa, connotato da un significativo tessuto industriale, e che si presenta come un naturale luogo di incontro di tutte le più importanti aziende chimiche nazionali che parteciperanno all’evento. Significativa è anche la scelta, come sede del Congresso, del MICO, centro congressi all’avanguardia in Europa, dotato, tra le altre *facilities*, di una *exhibition hall* di grande capienza, dove sarà possibile allestire uno spazio espositivo in cui troveranno posto più di quaranta stand, di aziende e di fornitori (solo per rimanere a quelli già confermati ad oggi), con una partecipazione senza precedenti che dimostra l’interesse e la voglia di essere presenti del mondo delle imprese.

Il coinvolgimento del comparto industriale è dimostrato anche dalla presenza nel Comitato Organizzatore di Federchimica, che, in collaborazione con le Associazioni di categoria, quali Assolombarda, si è resa protagonista attiva e propositiva nella definizione del programma, in cui è prevista una giornata, in sessione plenaria, caratterizzata dalla sessione denominata “Industry focus” e da un’altra denominata “Career event”, alla cui organizzazione contribuisce proprio Federchimica, in collaborazione con il Gruppo Giovani della Società Chimica Italiana.

La sessione di “Industry focus”, che prevede un’introduzione sugli scenari macroeconomici nazionali ed internazionali, vedrà poi la partecipazione di relatori di alto profilo, provenienti da grandi industrie nazionali, che porteranno le loro esperienze e la loro visione sulle sfide più attuali, dagli aspetti di economia circolare alla necessità di coniugare competitività e sostenibilità. Le realtà produttive e le associazioni di categorie sono protagoniste anche nella sessione del “Career event”, in cui saranno affrontati argomenti quali i profili professionali richiesti oggi, e le competenze cercate dal-

le aziende in un’ottica *green* e di digitalizzazione, temi di interesse non solo per i giovani, ma anche per i docenti di scuole e università, che possono trarre utili spunti per modellare l’offerta formativa da proporre agli studenti. Infine, va ricordato che anche nella giornata di mercoledì, articolata in sessioni parallele, tra le 14 tematiche individuate, vi è anche “Industry and technology transfer”, in cui si discuterà non solo di trasferimento tecnologico, ma, con il fondamentale contributo del mondo produttivo e della ricerca privata, anche di temi quali formazione, disponibilità e ricerca di competenze nelle varie tecnologie, opportunità di *networking* pubblico-privato, ad esempio anche in ambito di progetti europei, di dottorato industriale.

Mai come in questa occasione la nostra comunità si presenta al Congresso Nazionale forte della partecipazione di tutte le sue componenti, inclusa la realtà delle industrie, della ricerca privata, delle grandi e delle piccole e medie imprese, con l’ambizione, e l’auspicio, di poter offrire un panorama completo di tutte le competenze che la comunità dei chimici può mettere a disposizione per affrontare con successo le grandi sfide della società di oggi.



La Chimica e l'Industria online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



SCARICA L'APP!!

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



SCI 2024

Chimica

ELEMENTI DI FUTURO



XXVIII Congresso Nazionale
MILANO, 26 - 30 Agosto 2024

CHAIRS

Alessandro Abbotto, Università degli Studi di Milano-Bicocca
Eleonora Aquilini, Presidente della Divisione Didattica Chimica (SCI)
Lidia Armelao, Direttore del Dipartimento di Scienze Chimiche e Tecnologie dei Materiali, CNR
Maurizio Benaglia, Università degli Studi di Milano
Cristiana Gaburri, Direttore Centrale Tecnico Scientifico, Federchimica
Pierangelo Metrangolo, Politecnico di Milano
Nausicaa Orlandi, Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici

Visita il sito www.sci2024.org per non perdere i prossimi aggiornamenti sull'evento.



Nicola Cardellicchio
IRSA-CNR, Taranto
Ferruccio Trifirò
Direttore onorario *La Chimica e l'Industria*

L'ACCIAIERIA DI TARANTO A RISCHIO DI CHIUSURA. NOTA 2: ABBATTIMENTO DELL'IMPATTO AMBIENTALE

In questa nota sono indicati gli interventi già effettuati e da effettuare nel prossimo futuro nell'attuale acciaieria di Taranto per migliorarne l'impatto ambientale, modernizzando i nastri trasportatori e le torri di caduta, gli impianti di agglomerazione, la cokeria, gli altiforni ed i convertitori o in alternativa, dopo la chiusura dell'attuale acciaieria, creare un'acciaieria all'arco elettrico, o un'acciaieria Corex o Finex, o un'acciaieria riduttiva, tutte a basso impatto ambientale.

Introduzione

Il 19 febbraio 2024, è arrivata la notizia che si salverà l'impianto siderurgico di Taranto, essendo passato in mano allo Stato successivamente alla pubblicazione della prima nota, in cui avevamo espresso preoccupazione per una sua chiusura. In tale nota era stata fatta una fotografia del suo impatto ambientale nel 2015 [1]. In questa seconda nota verranno esposti gli interventi già effettuati o da effettuare nel prossimo futuro per migliorarne l'impatto ambientale, con

l'abbattimento delle emissioni convogliate, fuggitive e diffuse [2] o la creazione di nuovi impianti a basso impatto ambientale, al posto di quelli già esistenti che dovranno essere chiusi [3].

Gli interventi dovrebbero riguardare l'abbattimento delle polveri da tutti i nastri trasportatori e delle torri di caduta e l'abbattimento degli inquinanti emessi dall'impianto di agglomerazione, dalla cokeria, dagli altiforni e dai convertitori [2, 4-6].

Copertura dei parchi minerali e di tutti i nastri trasportatori e delle torri di caduta

In questi ultimi anni è stata realizzata la copertura dei parchi minerali, dove sono stoccate le materie prime costituite essenzialmente da minerali di ferro, carboni e calcare (Fig. 1). È stata prevista anche la copertura completa di tutti nastri trasportatori e delle torri di caduta: l'adozione di tali presidi ha fatto sì che il computo delle emissioni di polvere venga stimato solo nella fase di carico e scarico e nelle cosiddette torri di smistamento in cui avviene lo scarico di un nastro sul successivo. Le prescrizioni AIA (prescrizione n. 6 del DPCM 29/09/2020)

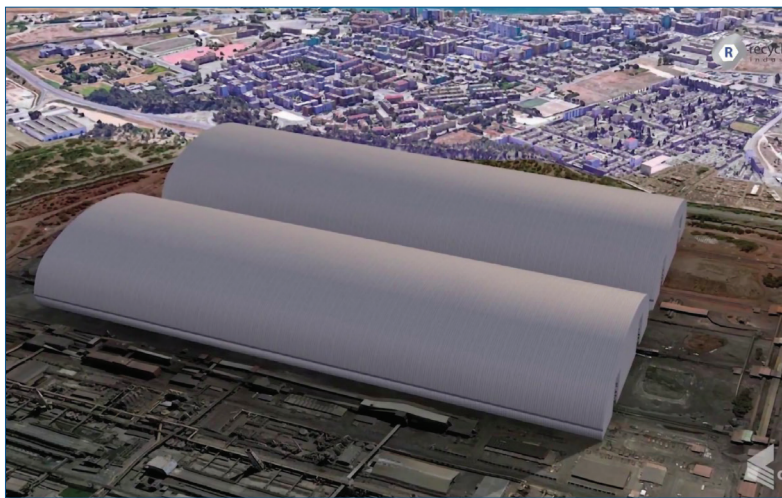


Fig. 1 - Impianto di copertura dei parchi minerali

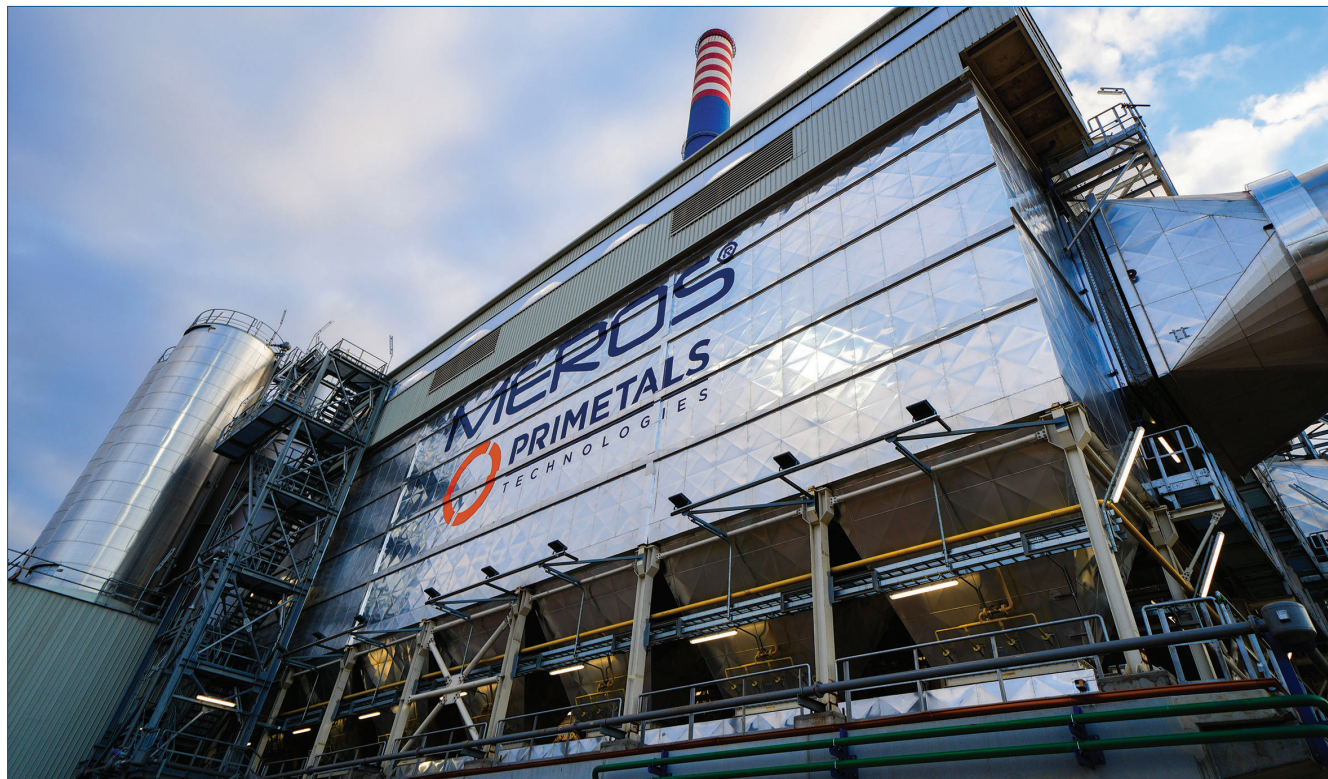


Fig. 2 - Impianto di abbattimento delle impurezze dei gas emessi all'aria

hanno previsto anche interventi di chiusura delle torri per limitare al minimo le emissioni di polveri. Questi interventi sono in fase di completamento e sono stati riportati in un documento dell'ISPRA [6].

Miglioramento dell'impianto di agglomerazione

L'impianto di agglomerazione è costituito da due linee di agglomerazione denominate rispettivamente Linea D ed E, i cui gas esausti di processo confluiscono ad un unico punto di emissione in atmosfera, codificato nell'Autorizzazione Integrata Ambientale (AIA) con il codice "E312". Gli impianti di abbattimento preesistenti erano costituiti, per ogni linea di agglomerazione, da filtri elettrostatici, in particolare, su ogni collettore di aspirazione fumi, erano installati in serie, a monte e a valle di ciascuna girante di processo, rispettivamente filtri elettrostatici di tipo tradizionale ESP (Electro Static Precipitator) e filtri elettrostatici di tipo dinamico MEEP (Moving Electrode Electrostatic Precipitator).

Nell'impianto di agglomerazione gli interventi previsti sono i seguenti: costruire un nuovo impianto di iniezione di carbone attivo per l'abbattimento della diossine e di altri inquinanti; adeguamento e copertura

del raffreddatore rotante dell'impianto di agglomerazione con il potenziamento del sistema di captazione e aspirazione delle polveri con una nuova cappa di aspirazione nel punto di entrata dell'agglomerato e di uscita; potenziamento dell'impianto di depolverazione secondaria per la captazione e la filtrazione delle polveri diffuse che si formano nei processi secondari di lavoro, di trasporto materiali e di vagliatura con l'inserimento di filtri a maniche.

L'adeguamento ambientale per garantire il rispetto secondo le tempistiche previste dal DPCM 29/09/2017, rispettivamente per le emissioni di polveri, pari a 10 mg/Nm^3 (come media giornaliera), e diossine, pari a $150 \text{ pg I-TEQ/Nm}^3$ (come media annuale), ha previsto l'installazione di filtri MEROS® (Fig. 2) in luogo dei filtri MEEP. È stato avviato di recente, nell'area agglomerazione dello stabilimento Acciaierie d'Italia di Taranto, il terzo impianto di filtri MEROS® (Massive Emission Reduction Of Sinter) fornito da Primetals Technologies. L'azienda siderurgica ha ordinato in totale sette impianti MEROS, di cui quattro per gli impianti di agglomerazione e tre per la centrale elettrica n. 2. Questi impianti sono costituiti da filtri a manica dalle prestazioni tecnolo-

giche avanzate: il processo MEROS comporta l'iniezione e la distribuzione accurata di agenti adsorbenti e desolforanti, quali carboni attivi e bicarbonato di sodio, all'interno del flusso dei fumi di scarico, legando e rimuovendo efficacemente metalli pesanti, componenti organici nocivi e pericolosi, anidride solforosa e altri gas acidi. L'impiego del bicarbonato di sodio per la riduzione della percentuale di anidride solforosa, inoltre, non richiede la presenza di un reattore. Il processo non prevede l'utilizzo di acqua evitando, quindi, fuoriuscite di vapore dai camini. Le particelle di polvere sono depositate in un filtro a maniche appositamente sviluppato, efficiente dal punto di vista energetico, adatto a temperature fino a 250 °C e a pressioni molto basse durante il processo di pulizia. La parte più consistente delle polveri rimosse dal precipitatore è ricircolata all'interno del flusso dei fumi di scarico per ottimizzare ulteriormente l'efficienza e il vantaggio economico prodotto dal processo di depurazione dei fumi. Tutti gli additivi inutilizzati rimanenti entrano nuovamente in contatto con i fumi di scarico, così da essere sfruttati quasi completamente.

Miglioramento della cokeria

Nelle molteplici operazioni della cokeria ci sono diversi tipi di emissione: polveri fini, idrocarburi policiclici aromatici (il più tossico è il benzo(a)pirene), benzene, NH_3 , H_2S , SO_2 , NO_x e CO. A tale proposito occorre effettuare diversi miglioramenti, di seguito riportati, per limitare le emissioni, anche quelle di tipo fuggitivo. Nella miscelazione dei diversi tipi di carboni fossili, si originano emissioni di polveri diffuse, per questo occorre arrivare ad un giusto livello di umidificazione delle polveri, captare le emissioni originate in queste manipolazioni e depolverizzarle con filtri a tessuto. Nel caricamento nelle batterie della miscela di carbone fossile occorre cambiare le cariatrici per evitare emissioni di polveri introducendo nuove cariatrici "smokeless" per limitarle. Nel processo di cokefazione (all'interno dei forni) è opportuno abbattere le emissioni fuggitive di particolato, di benzo(a)pirene e benzene derivanti dai trafiletti delle diverse parti dell'impianto (dalle porte dei forni, dai coperchi dei tubi e delle bocchette dell'aria). Nello sfornamento, ossia durante il trasferimento del coke dalla cella al carro di trasferimento all'altoforno, occorre captare tutte le polveri per aspirazione e depolverizzare con filtri a tessuto. Nello spegnimento e

raffreddamento del coke occorre abbattere le emissioni diffuse con torri di spegnimento ad umido dotate di setti per il trattenimento del particolato eventualmente trascinato dal flusso di vapore; inoltre, nella fase di trattamento del coke, quando questo viene frantumato, vagliato e le frazioni piccole vengono inviate all'agglomerazione, occorre umidificare adeguatamente per captare le emissioni diffuse di polveri, depolverizzando con filtri a tessuto. Inoltre, nella cokeria di Taranto alcune batterie di forni sono state fermate per il rifacimento dei refrattari e l'installazione di sistemi di regolazione della pressione dei forni ed è stata avviata la realizzazione di una nuova torre di spegnimento del coke.

Miglioramento degli altiforni

Negli altiforni è necessario realizzare i seguenti interventi: nella fase di caricamento delle materie prime, dopo vagliatura, occorre adottare sistemi di captazione delle emissioni di polveri e loro depolverazione mediante abbattimento ad umido con filtri a tessuto; nella fase di trattamento e colaggio della ghisa bisogna inserire sistemi di captazione delle emissioni mediante filtro a tessuto o elettrofiltro; nella granulazione della loppa è necessario realizzare un nuovo sistema di granulazione con relativo circuito ad acqua e condensazione dei vapori. Nel trattamento del gas di altoforno gli interventi da attuare sono la captazione e l'abbattimento delle emissioni nel colaggio dei prodotti fusi (ghisa e loppa), l'inserimento di filtri a tessuto (invece che a umido) per i siti di deposito dei materiali di carico (le stock-house), il miglioramento dell'efficienza di captazione dai campi di colata e la condensazione dei vapori derivanti dalla granulazione della loppa (sali di calcio, coprodotti della ghisa), che dovrà essere realizzata in ambiente chiuso per ridurre le emissioni di H_2S e SO_2 . Non dovranno più essere utilizzati come riducenti il pet-coke (petroleum coke) ed il catrame perché contengono sostanze tossiche.

Miglioramento dei convertitori

Gli interventi da realizzare nei convertitori sono i seguenti: depolverazione del gas di acciaieria aspirato oltre che con lavatori ad umido, con elettrofiltri a secco; chiusura del foro di ingresso della lancia ossigeno durante il soffiaggio o insufflaggio di gas inerte per limitare l'eventuale dispersione di gas e particolato; adozione di un sistema di captazione



delle emissioni durante le fasi di carica del convertitore e di spillaggio dell'acciaio e conseguente depolverazione dei fumi captati mediante l'utilizzo di filtri a tessuto o elettrofiltri a secco; realizzazione di un ricircolo delle acque utilizzate dal sistema di depolverizzazione ad umido del gas di acciaieria con coagulazione e sedimentazione dei solidi sospesi, assicurando un più elevato ricircolo attraverso l'iniezione di CO_2 nelle acque (primo stadio della sedimentazione) per favorire la precipitazione dei carbonati: miglioramenti al sistema ISDS (Intelligence Slopping Detection System) installato ai convertitori di ACC/1 e ACC/2 con applicazione della tecnologia RAMS (Reliability, Availability, Maintainability and Safety).

Come produrre acciaio con nuovi impianti per abbattere l'inquinamento ambientale

In questo paragrafo sono descritte tre tipologie di acciaieria per attuare un totale cambiamento di quella presente a Taranto [3], e abbattere sia gli inquinanti, sia le emissioni di CO_2 : 1) acciaieria all'arco elettrico (che utilizza rottami e/o preridotto provenienti da altri siti); 2) acciaieria Corex o Finex, che elimina la cokeria e l'agglomerazione, ma usa ancora carbone; 3) acciaieria da preridotto, che riduce i minerali di ferro *in situ* con gas naturale o idrogeno.

Acciaieria all'arco elettrico

In questa acciaieria viene realizzato un forno elettrico eliminando tutta la parte a caldo dell'attuale acciaieria di Taranto; questa soluzione ha però bisogno di grandi quantità di rottami metallici come materia prima ed energia elettrica a basso costo per essere competitiva [7]. La tecnologia impiega come materia prima rottami di ferro con aggiunta di piccole quantità di carbone o ghisa per fornire il carbonio necessa-

rio per produrre l'acciaio. Si potrebbe anche utilizzare ferro preridotto dai siti di estrazione di estrazione del materiale a base di ferro.

Acciaierie Corex o Finex

In queste acciaierie si utilizza ancora carbone come riducente, ma si eliminano l'impianto di agglomerazione e la cokeria e quindi la maggior parte delle emissioni inquinanti.

La differenza fra le tecnologie Corex e Finex [8, 9] è che la prima utilizza pellet di ossidi di ferro e di carbone, la seconda polvere fine delle due materie prime. Nel fusore/gassificatore entrano carbone e ossigeno per raggiungere una temperatura di 1.000°C e produrre un gas riducente (CO e H_2) che entra nel secondo reattore, dove viene immesso anche il minerale di ferro (ridotto per più dell'80%) con la fuoriuscita di gas combustibile. Il ferro ridotto entra nel rigassificatore dove fonde ed esce producendo ghisa fusa. Il gas combustibile coprodotto può essere reimpiegato per alimentare centrali elettriche a ciclo combinato. La tecnologia Finex utilizza polvere di ferro e di carbone: l'impianto di idrogenazione prevede un reattore a letto fluido, non a letto fisso come nella tecnologia Corex.

Acciaieria riduttiva

Questa acciaieria utilizza metano o idrogeno come riducente dei minerali di ferro, eliminando così la cokeria [10, 11]; questo cambiamento di tecnologia richiede però pesanti investimenti. Il preridotto è un ferro spugnoso (85% di ferro) ottenuto riducendo pellet di ossido di ferro con CO e H_2 prodotti per reforming di metano. Il preridotto può essere usato negli altiforni per utilizzare meno coke, o può essere immesso nei convertitori (dove si trasforma la ghisa in acciaio) senza utilizzare rottame, o può essere introdotto nei forni elettrici al posto del rottame per ottenere un acciaio più pulito. Con questa tecnologia si elimina la cokeria, ma anche i depositi di carbone nei parchi minerali.

Una delle prospettive dell'Acciaieria di Taranto è pertanto la sua trasformazione graduale in un moderno impianto ibrido con il progressivo abbandono degli altiforni a carbone e la sostituzione graduale con forni basati sulla tecnologia DRI (Direct Reduced Iron), alimentati nell'immediato a gas e, in un prossimo futuro, a idrogeno. Le tecnologie basate sull'uso del DRI [12] con forni a gas realizzati con brevetto ita-

liano, come quelli già in uso nelle acciaierie di Monterrey (Messico) e Louisiana (USA) garantirebbero elevata produzione di acciaio (fino a 2,5 milioni di tonnellate per forno) e un'alta qualità del prodotto finale, con ottime *performance* ambientali.

Il processo di riduzione diretta è ormai consolidato e fa capo principalmente a due processi: ENERGIRON (italiano) e MIDREX (statunitense). In altre parole, la possibilità di produrre grandi quantità di acciaio con queste nuove tecnologie dipenderebbe dalla disponibilità di gas naturale ed energia elettrica. La produzione dell'acciaio con tecnologie a idrogeno [13] è pensata in uno scenario a lungo termine in un'ottica di riduzione dell'impatto ambientale, nonché della riduzione delle emissioni di CO₂.

BIBLIOGRAFIA

- [1] N. Cardellicchio, F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria online*, 2024, **8**(1), 18.
- [2] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria web*, 2015, **2**(3).
- [3] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria web*, 2016, **3**(2).
- [4] **Autorizzazione Integrata Ambientale (AIA)**

- [5] | **Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica (mase.gov.it)**
https://www.fondazionevilupposostenibile.org/f/appuntamenti/2014/Edo_Ronchi_Relazione_ILVA_10_gennaio.pdf
- [6] https://www.isprambiente.gov.it/files2022/controlli-ambientali/relazione-ispra-controlli-stabilimento-ilva-anno-2022-semester_rev_2_fra.pdf
- [7] **Il ciclo industriale dell'acciaio da forno elettrico in Italia. Ispra**
- [8] **Siderlandia Produrre acciaio "pulito" è possibile. I processi Corex e Finex**
- [9] **COREX® - SMELTING REDUCTION PROCESS (primetals.com)**
- [10] <https://www.midrex.com/technology/midrex-process>
- [11] **The World Leader in Direct Reduction Technology | Midrex Technologies, Inc.**
- [12] **MIDREX H2: Ultimate Low CO₂ Ironmaking and its place in the new Hydrogen Economy - Midrex Technologies, Inc.**
- [13] **Midrex ironmaking technology for a sustainable steel industry**

Chemistry Europe Fact Sheet

16 chemical societies, **15** European countries.

Family of high-quality scholarly chemistry journals, covering a very broad range of disciplines.

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

Hub:
www.chemistry-europe.org

Societies:
www.chemistryviews.org/chemistry-europe-member-societies/

Association

Mission

3 per year, free

Newsletter

Chemistry Europe

Science news magazine

ChemistryViews

What is happening in the global chemistry community

www.chemistryviews.org/register/

www.chemistryviews.org

Fellows Program

Award

Recognizes members for their outstanding achievements.

Recognizes outstanding contributions to chemistry.

www.chemistryviews.org/fellows/

www.chemistryviews.org/chemistryeuropeaward/


@ChemEurope

Hub:
www.chemistry-europe.org


[linkedin.com/company/chemeurope/](https://www.linkedin.com/company/chemeurope/)



+ KELLER

HYDROGEN PRESSURE TRANSMITTERS

WE. DEVELOP. FUTURE.

H₂



23SY-Ei-H2

KELLER H2-PORTFOLIO

- Different accuracy classes depending on application
- Selected stainless steel alloy for minimal material embrittlement
- Gold-plated diaphragm to reduce H₂ diffusion
- Metal-to-metal seal process connection
- Fully welded construction, no elastomer in contact with the medium
- Excellent long-term stability and durability
- ATEX-certified

[keller-pressure.com](https://www.keller-pressure.com)



Stefania Albonetti
Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”
Alma Mater - Università di Bologna
stefania.albonetti@unibo.it

LAUREA PROFESSIONALIZZANTE IN METODOLOGIE CHIMICHE PER PRODOTTI E PROCESSI

Il corso di laurea in ‘Metodologie Chimiche per Prodotti Processi’, attivo presso l’Università di Bologna dal 2022, è una nuova tipologia di laurea caratterizzata da un approccio formativo strategico basato sulla stretta collaborazione con le imprese chimiche ed è stata progettata con l’obiettivo di favorire l’accesso all’istruzione terziaria a fasce di popolazione che solitamente non vengono intercettate dall’offerta formativa universitaria tradizionale 3+2.



Il corso di laurea “**Metodologie chimiche per Prodotti e Processi**” (CHIMPRO) appartiene alle nuove classi di laurea ad orientamento professionale disciplinate dal DM 446/2020 e rientra nella CLASSE LP-03 “Professioni tecniche Industriali e dell’Informazione”. Questa nuova tipologia di corsi è caratterizzata da un approccio strategico formativo basato sulla stretta collaborazione con il tessuto industriale territoriale, in cui professionisti provenienti dal mondo industriale si affiancano a docenti universitari, e da una netta differenziazione rispetto ai percorsi tradizionali 3+2. I corsi, infatti, sono stati progettati allo scopo di favorire l’accesso all’istruzione

terziaria a settori della popolazione che solitamente non viene intercettata dalle attuali offerte formative. CHIMPRO propone un percorso di studi consequenziale a quelli degli istituti di istruzione secondaria di secondo grado, in particolare degli istituti tecnici e dei licei scientifici, capace di fornire i contenuti e le competenze necessarie al fine di definire una figura di laureato con una spiccata vocazione operativa ed indirizzata ad un immediato ingresso nel mondo del lavoro, sia nel settore dei servizi sia in quello industriale.

Questa laurea si pone, infatti, in una posizione intermedia tra gli ITS di settore, che creano figure professionali caratterizzate da altissima operatività ma limitata capacità progettuale e di gestione della complessità, e le lauree triennali del settore L-27, che formano figure con ridotta capacità operativa e poca conoscenza delle realtà aziendali, a causa della modesta presenza di ore di lezione riservate ad attività caratterizzanti ed applicative ed a tirocini formativi (Fig. 1), ma con una già forte impostazione ad affrontare problematiche progettuali di media/alta complessità.

Questo corso di laurea si basa su una proposta didattica completamente diversa rispetto ai tradizionali corsi L-27 in quanto la didattica è ripartita equamente tra lezioni frontali, laboratori ed eser-

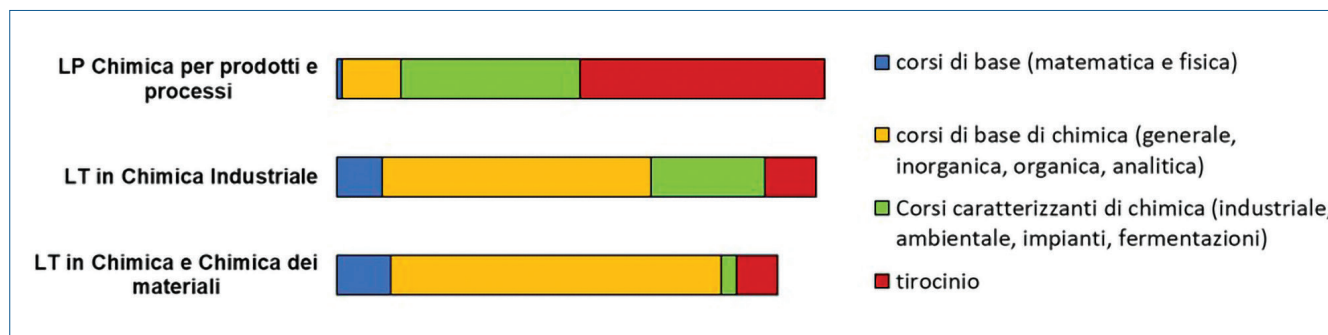


Fig. 1 - Confronto tra le ore di didattica dedicate ai diversi ambiti formativi per la laurea LP in Metodologie Chimiche per Prodotti e Processi e le due lauree triennali in chimica L-27 dettate dai Dipartimenti di Chimica Industriale e Chimica dell'Università di Bologna

citazioni, ed il tirocinio in azienda. Questi ultimi due aspetti sono predominanti, con un approccio educativo di tipo "learning by doing", come si può osservare dalla Fig. 2, con lo scopo di immediato inserimento nel mondo del lavoro.

Il corso è stato progettato in sinergia con il sistema produttivo e le aziende del territorio con l'obiettivo di creare professionisti altamente qualificati che possono essere rapidamente inseriti nel mondo del lavoro. Il profilo che verrà formato è quello di Tecnologo di prodotto, processo e per il controllo qualità, che si distingue per spiccate capacità operative nelle attività di produzione e trasformazione dei prodotti chimici e dei materiali ed elevata padronanza di tecniche chimiche e strumentali.

Le lauree a orientamento professionale

In Francia il 58% degli studenti nella formazione terziaria segue i corsi triennali degli Institut Universitaire de Technologie (IUT) o quelli biennali delle

Section de Technicien Supérieur (STS); in Germania, il 37% degli studenti è, invece, iscritto alle scuole universitarie professionali (Fachhochschulen) o alle Accademie professionali (Berufsakademie). Il sistema delle University of Applied Sciences (UAS) è diffuso in tutto il mondo con regolamentazioni e assetti organizzativi molto diversi da Paese a Paese. Le UAS erogano stabilmente corsi secondo un programma accademico ben definito al termine dei quali i partecipanti ricevono un titolo di studio di valore universitario. Le UAS hanno i seguenti tratti comuni:

- organizzano corsi di livello terziario;
- offrono titoli accademici (bachelor e master);
- hanno un forte orientamento professionale;
- il corpo docente è caratterizzato dalla presenza di professionisti che si dedicano all'insegnamento part-time.

Le UAS offrono corsi in campo tecnico-scientifico, economico e medico infermieristico e sono diffusi in

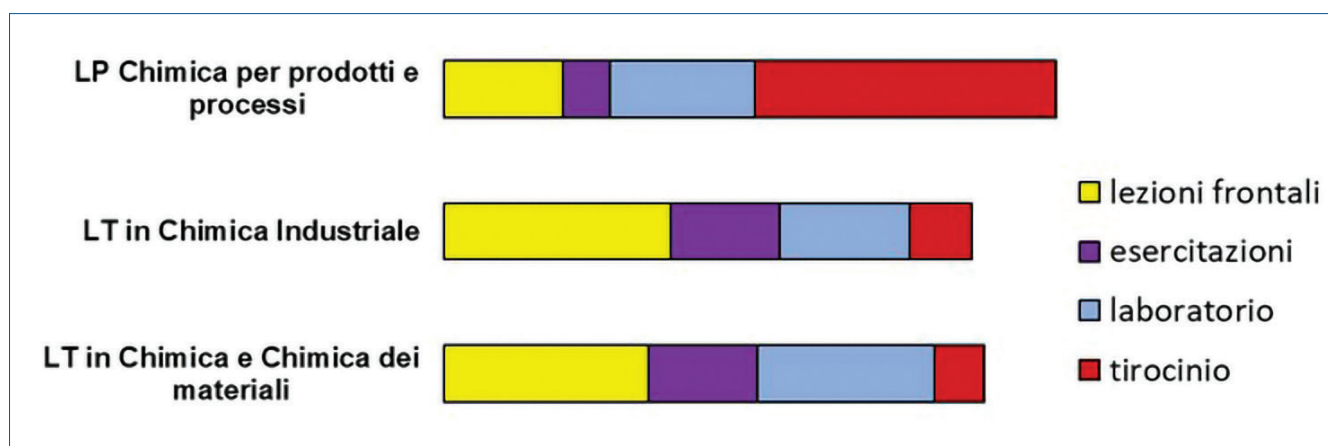


Fig. 2 - Confronto tra le ore di didattica dedicate alle lezioni frontali o ad attività esercitazionali (laboratori, esercitazioni e tirocinio) per la laurea LP in Metodologie Chimiche per Prodotti e Processi e le due lauree triennali in chimica L-27 dettate dai Dipartimenti di Chimica Industriale e Chimica dell'Università di Bologna

Germania, Svizzera, Austria, Finlandia, Olanda etc. In Italia, esistono quattro principali indirizzi nella scuola secondaria di secondo grado. Sommando tutti gli iscritti agli indirizzi tecnico-professionali italiani otteniamo che il 55% degli studenti segue questi percorsi: si tratta di una quota addirittura superiore a quella di Francia (40%) e Germania (46%). Lo scenario cambia radicalmente quando si passa all'istruzione terziaria: in Italia, infatti, meno dell'1% frequenta corsi professionalizzanti [cfr. A. Gavosto, M. Ghizzoni *et al.*, L'assenza di un canale di formazione terziaria professionalizzante in Italia: come porvi rimedio?, Milano University Press, 2020 (UNIMI 2040; 3)].

Le lauree a orientamento professionale italiane sono state istituite con il DM 446 del 12 agosto 2020 con l'intento di creare classi di laurea fortemente legate alle esigenze del territorio e con l'obiettivo di formare tecnici qualificati in tre ambiti professionali: Professioni Tecniche per l'Edilizia e il Territorio (classe di laurea LP01); Professioni Tecniche Agrarie, Alimentari e Forestali (LP02); Professioni Tecniche Industriali e dell'Informazione (LP03). Le lauree nascono su base prettamente triennale senza accesso diretto ad un percorso magistrale e si inseriscono in un'offerta formativa tecnica post diploma ad orientamento professionale che già comprende iniziative (non universitarie) ben radicate sul territorio e con un forte supporto economico pubblico, quali il sistema degli Istituti Tecnici Superiori (ITS). Sulla base della legge 163 dell'8 novembre 2021, relativa alle disposizioni in materia di titoli universitari abilitanti, le lauree LP sono state create, tra le altre cose, con l'obiettivo di fornire un titolo di studio necessario all'iscrizione ad ordini professionali.

Le lauree professionalizzanti italiane sono fortemente legate alle esigenze industriali del territorio e con il decisivo coinvolgimento dell'industria stessa sia nella fase di progettazione che di realizzazione dei corsi. Alla base del coinvolgimento industriale c'è la chiara necessità di avvicinare sempre più il profilo del laureato alle aspettative del mondo del lavoro in termini di ruoli operativi e di capacità operative, velocizzando il tempo in cui il laureato acquisisce competenze specialistiche e diviene operativo. Per quanto riguarda il corso di laurea CHIMIPRO, la consultazione delle aziende ha permesso di de-

finire abilità e caratteristiche attese per il profilo professionale specifico e queste informazioni sono state utilizzate come base su cui costruire l'offerta formativa, mirata a sviluppare spiccate capacità operative senza trascurare una buona preparazione di base in chimica.

Dai colloqui è infatti emerso come le imprese, per far fronte alle sfide tecnologiche e di mercato, sempre in evoluzione, debbano sempre più inserire giovani con cultura universitaria ma anche con una spiccata vocazione tecnico-pratica. Inoltre, è scaturito come vengano sempre più richieste conoscenze di formazione terziaria in chimica applicata per sbocchi professionali non prettamente tecnico-scientifici per i quali non è sufficiente un diploma, ma nello stesso tempo non è necessaria una laurea triennale o magistrale tradizionale. Questa figura professionale intermedia può trovare collocazione sia in grandi aziende sia in piccole/medie imprese, in siti produttivi come in laboratori di controllo qualità e certificazione e può occuparsi di rapporti con la pubblica amministrazione. Le aziende che possono occupare questa nuova figura non sono solo quelle prettamente chimiche, ma anche quelle impegnate nei settori a valle della chimica di base o che utilizzano materie prime chimiche per la formulazione di nuovi prodotti. Nel territorio emiliano-romagnolo esiste anche un grande numero di aziende meccaniche, che producono macchine per lavorazione, trasformazione o imballaggio di materiali e che necessitano di particolari competenze chimiche e di formulazione per i propri laboratori tecnologici di sviluppo e controllo qualità.

Il piano formativo di CHIMPRO è specificatamente progettato per creare una figura di questo tipo, grazie ad un percorso che prevede da un lato un buon livello di approfondimento delle materie di base della chimica, fondamentale per fornire agli studenti gli strumenti per affrontare problemi di media complessità, e, dall'altro, l'acquisizione di competenze fortemente caratterizzanti e rispondenti alle esigenze del tessuto industriale. Il piano formativo è, infine, caratterizzato da un elevato numero di crediti riservati ad attività laboratoriale e al tirocinio formativo in azienda, che forniranno allo studente un'elevata capacità operativa (Fig. 3).

L'analisi del tessuto industriale in ambito chimico e la consultazione di più di 50 aziende del territo-

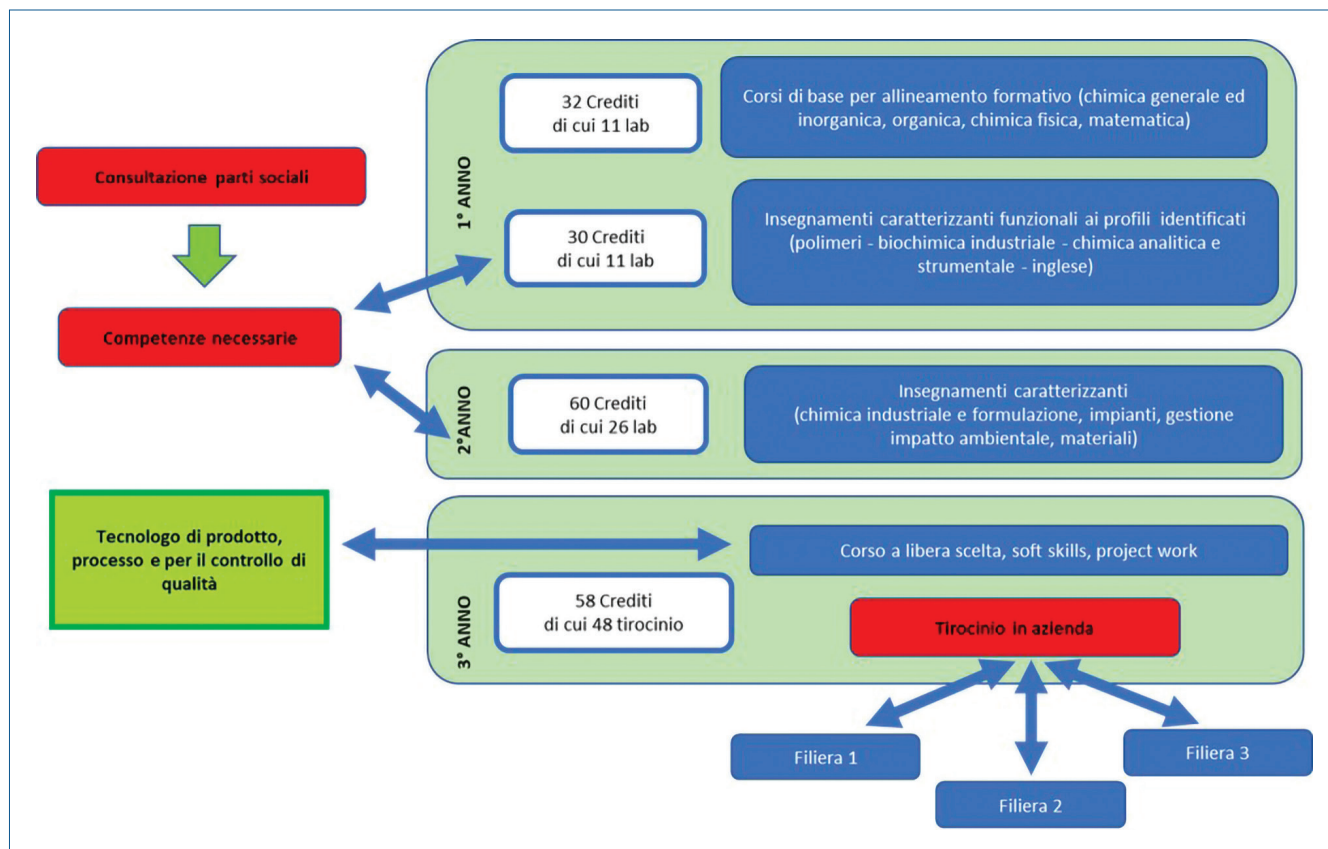


Fig. 3 - Schema offerta formativa e correlazione con la consultazione delle parti interessate

rio emiliano-romagnolo ha fatto emergere che nella regione sono presenti una molteplicità di *cluster* caratterizzati da una certa disomogeneità nella tipologia di processi e prodotti trattati. Tuttavia, tutte le aziende consultate, indipendentemente dalla filiera di riferimento, richiedono per un laureato triennale da Laurea Professionalizzante competenze trasversali a tutte le filiere e che comprendano in egual misura: conoscenze dei processi chimici e delle formulazioni, delle proprietà dei prodotti e una buona conoscenza delle tecniche analitiche e di come interpretare il dato.

Il corso CHIMPRO, come tutti i corsi ad orientamento professionale della regione Emilia-Romagna, è promosso e supportato dalla Scuola Universitaria per le Professioni Tecniche-Emilia Romagna (SUPER <https://super.unier.eu/it>). La Scuola SUPER, in collaborazione con la Scuola Politecnica ITS gestisce anche il Progetto FSE+ 2021/2027 "Azione di sistema per la valorizzazione e la crescita delle lauree a orientamento professionale degli Atenei dell'Emilia-Romagna" finanziato grazie ai

fondi europei della Regione Emilia-Romagna (<https://super.unier.eu/it/progetto-finanziato-dalla-regione-emilia-romagna>) che ha tra i suoi obiettivi il rafforzamento della collaborazione con le aziende, il miglioramento dell'orientamento e delle collaborazioni con le scuole secondarie e la formazione di un corpo docente con competenze approfondite sulla didattica innovativa.

Applied Science Degree in Chemical Methodology for Products and Processes

The 'Chemical Methodologies for Products and Processes' degree, active at the University of Bologna from 2022, is a new type of degree characterized by a strategic training approach based on close collaboration with the chemical companies and were designed with the aim of promoting access to tertiary education to sectors of the population who are usually not intercepted by the traditional university offers.



UNA START-UP TECNOLOGICAMENTE AVANZATA NEL CUORE VERDE D'ITALIA

Nell'articolo viene descritto il progetto di nascita di una start-up in Umbria, "cuore verde d'Italia", regione comunemente associata alla bellezza della natura, alla ricchezza culturale e alle prelibatezze eno-gastronomiche, con l'obiettivo di creare un centro di ricerche e servizi altamente tecnologico in cui il know-how di scienziati altamente qualificati sia usato a fini progettuali, di servizio e per innovazione in collaborazione con altre realtà regionali, nazionali e internazionali.

Molecular Horizon Srl (in seguito, più brevemente anche "MH") si costituisce nell'ottobre 2016 iscrivendosi presso il Registro delle Imprese di Perugia in qualità di Start-Up Innovativa. L'azienda stabilisce la sua sede nelle campagne umbre, in un luogo unico in cui tradizione e innovazione convivono sinergicamente. Nel 2022 MH raggiunge lo status di piccola-media impresa innovativa (PMI), superando le prospettive di vita media delle start-up in Italia.

Le principali attività di MH riguardano:

- 1) la progettazione di composti chimici, di materiali biochimici e biologici;
- 2) la ricerca e lo sviluppo di software per la progettazione e lo studio dell'impatto nell'uomo, negli animali e nell'ambiente di entità chimiche e biologiche;
- 3) la ricerca e consulenza nei settori della chemiometria, progettazione di farmaci, lipidomica e metabolomica.

L'attività di ricerca e sviluppo software si articola ulteriormente in due linee di ricerca, che verranno descritti nei prossimi paragrafi:

- sviluppo di software e di database integrati su cloud per dati sperimentali, modelli QSAR per predizioni *in silico*, metadati;
- progettazione e sviluppo di soluzioni IT per la lipidomica e metabolomica.



Il team di 10 dipendenti è composto in prevalenza da donne e da dottori di ricerca. Per realizzare queste attività, inoltre, MH si avvale della collaborazione con numerose università (prima fra tutte, la vicina Università degli Studi di Perugia, attraverso le collaborazioni di ricerca attualmente in atto con il Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie), con centri di ricerca e aziende leader in questi settori.

Unitamente alle attività di ricerca e sviluppo industriale, MH è attiva nell'organizzazione di workshop ed eventi di formazione per i giovani ricercatori e le giovani ricercatrici, non solo nell'ambito degli specifici settori di interesse, ma anche di *soft skills*, competenze trasversali, possibilità di carriera nel mondo delle start-up e PMI.



Strategie computazionali nella ricerca farmaceutica: identificazione e progettazione di molecole terapeutiche

Il processo di scoperta e sviluppo di un nuovo farmaco inizia comunemente con l'identificare il potenziale bersaglio farmacologico, cioè l'elemento o il meccanismo biologico su cui intervenire per modificare il corso di una malattia. Inoltre, è necessario individuare nuove molecole che siano attive sui bersagli biologici stessi, al fine di esercitare l'effetto terapeutico desiderato. Per questi scopi, l'industria farmaceutica si serve spesso di metodi computazionali per identificare e progettare molecole. L'utilizzo di strumenti di calcolo computazionale per la ricerca composti iniziali (*hits*) e l'ottimizzazione dei composti principali (*leads*) durante lo sviluppo di un farmaco è, infatti, cruciale per rendere queste fasi efficienti, specialmente in termini di rapporto costi-benefici.

Da sempre la protagonista indiscussa di questi processi è l'interazione farmaco-recettore, vista come l'evento molecolare iniziatore di una serie di eventi biochimici volti al miglioramento della malattia, o in caso contrario, all'insorgenza di un effetto collaterale o di una tossicità.

La Molecular Horizon affronta quotidianamente queste sfide servendosi di GRID [1], uno degli strumenti leader nel *drug design* per la valutazione del tipo, dell'energia e della direzione delle interazioni che una proteina target è in grado di realizzare con una molecola.

In questo modo, il team di MH ha creato un database interno di circa 1 milione di cavità, calcolate e caratterizzate a partire da tutte le strutture proteiche depositate nel Protein Data Bank [2]. Questo database di cavità è stato usato per svariati tipi di approcci sia di ricerca interna che al servizio di industrie farmaceutiche o alimentari. MH combina questi metodi con approcci statistici multivariati, intelligenza artificiale e simulazione al computer usando un cluster di *cloud computing* iperveloce, al servizio di diversi progetti di ricerca e sviluppo, in tutti gli aspetti della scoperta di farmaci e della tossicologia predittiva.

Ad esempio, in uno studio del 2019 [3] abbiamo applicato questo approccio per effettuare un confronto più ampio tra il bisfenolo A (BPA) (sostanza chimica per imballaggi alimentari e noto interferente

endocrino) e l'estrogeno endogeno 17β -estradiolo (EST), eseguendo uno screening *in silico* sull'intero proteoma. La forte correlazione tra le previsioni *in silico* e i dati *in vitro* disponibili dimostra l'elevato potere predittivo del metodo utilizzato. Il risultato più sorprendente, per esempio, è che il BPA può legarsi a molte più proteine di quelle già note, la maggior parte delle quali comuni alle EST, fornendo una nuova interpretazione della tossicità della molecola. Uno dei primi progetti messi in campo da MH è la "Piattaforma Integrata per la Ricerca e lo Sviluppo di Farmaci Innovativi per le Malattie Oncologiche e Metaboliche", un programma strategico presentato da un consorzio composto da MH e altre tre aziende. L'obiettivo è unire le diverse ma complementari competenze delle aziende partecipanti per sviluppare molecole innovative che possano aprire nuovi orizzonti terapeutici nel campo delle malattie oncologiche e metaboliche. Questo programma ha coinvolto tre aziende umbre: Molecular Horizon Srl, Sterling SpA e TES Pharma Srl, insieme all'esperienza e alla competenza di Dompé Farmaceutici SpA, che ha svolto il ruolo di coordinatore. La strategia di base del programma si focalizza sulla creazione di una Discovery Platform, una nuova ed efficiente piattaforma di comunicazione e di ricerca e sviluppo collaborativo. Questa piattaforma unisce

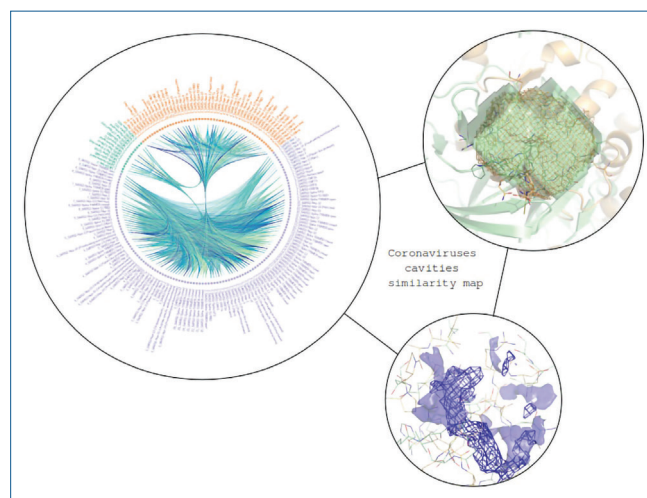


Fig. 1 - A sinistra, la mappa di relazioni incrociate tra pocket di proteine dei Coronavirus (MERS-CoV in verde, SARS-CoV in arancione, SARS-CoV-2 in viola). A destra, un esempio di similarità fra pocket di proteine riportato come campi di interazione molecolare (forma e accettori di legami ad idrogeno). Le proteine riportate sono SARS-CoV-2 M^{pro} e PL^{pro} che rappresentano un punto di partenza ottimale per lo sviluppo di terapie multi-target

le competenze dei partner per sviluppare nuove molecole farmacologicamente attive, per rispondere alle esigenze mediche legate al trattamento delle malattie oncologiche e metaboliche.

Nel 2020, invece, il progetto di ricerca PRO-CURA, promosso da Molecular Horizon Srl e supervisionato scientificamente da Lydia Siragusa, ha proposto un approccio innovativo e sinergico mirato a combattere le infezioni da coronavirus patogeni (CoVs, Fig. 1). Obiettivo principale del progetto è quello di sviluppare candidati farmaci innovativi e potenti anti-SARS-CoV-2 basati sulla tecnologia farmaceutica emergente PROTAC (PROteolytic TARgeting Chimeras) e dotati sia di attività anti-coronavirus ad ampio spettro che di un'elevata barriera contro l'insorgenza di potenziali resistenze ai farmaci. Nuovi farmaci PROTAC verranno sviluppati con lo scopo di distruggere le principali proteine virali come la proteasi (Mpro) e il complesso nsp12 della RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRP), partendo da una ricerca già effettuata nella nostra società mediante intelligenza artificiale, e che ha fornito dei risultati molto interessanti (alcuni PROTAC con dimostrate proprietà antivirali [4, 5]).

Questo studio sarà fondamentale per identificare le interazioni più conservate in diversi CoVs e garantire la progettazione di composti con effetto antivirale ad ampio spettro.

Negli ultimi anni, la MH ha anche lavorato nell'ambito del metabolismo di fase I e di fase II al fine di prevedere se avvengano reazioni di biotrasformazione, dove avvengono e per quale motivo strutturale avvengono. Il metodo è anche in grado di prevedere le regioni di una molecola che contribuiscono in larga misura all'esposizione di un determinato gruppo chimico nel centro reattivo dell'enzima considerato.

Competenze analitiche e computazionali per soluzioni innovative nel campo dell'analisi dati omici

La linea di ricerca e sviluppo in ambito di soluzioni IT per analisi dati *omici* nasce dall'incontro sinergico tra esperienza e competenza in ambito chemiometrico e chemioinformatico propri del team di MH e dalla collaborazione con il laboratorio sperimentale LC-MS/MS per la lipidomica e il metabolismo del Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Perugia.

Grazie all'incontro piuttosto unico di competenze analitiche e computazionali, rapidamente l'azienda

si è proposta sul mercato con soluzioni innovative e altamente funzionali. Tra queste, un software *vendor-neutral* ad alta produttività che supporta efficacemente sia la lipidomica LC-MS *targeted* che *untargeted*, implementando l'acquisizione dei dati grezzi, un'analisi multivariata *user-friendly* (utilizzata per la generazione di modelli e previsioni su nuovi campioni), e protocolli avanzati di identificazione dei lipidi e dei metaboliti dei farmaci (MetID), fondamentale nelle applicazioni di efficacia e sicurezza dei farmaci e negli studi traslazionali [6].

Tra i progetti di ricerca in cui MH è coinvolta, menzioniamo il progetto europeo CHOKO-AGE <https://chokoage.eu/> (ERA-NET Cofund ERA-HDHL, GA N° 696295 del Programma di Ricerca e Innovazione EU Horizon 2020). Utilizzando una combinazione di approcci multidisciplinari, CHOKO-AGE si impegna a comprendere i meccanismi biologici dell'invecchiamento e a sviluppare strategie innovative, come, ad esempio, l'integrazione di cioccolato arricchito con vitamina E e l'esercizio fisico mirato, per promuovere un invecchiamento sano [7].

Più recentemente, MH ha esteso i suoi interessi nella direzione delle *omiche* spaziali [8], cioè dei dati di lipidomica e metabolomica acquisiti tramite spettrometria di massa per immagini (MSI). Anche in questo caso, fondamentale è stata la capacità di MH di creare un network internazionale di partner sperimentali con cui lavorare per sviluppare soluzioni davvero efficaci ed innovative.

La MSI è una tecnica analitica avanzata che combina la potenza della spettrometria di massa con la capacità di mappare la distribuzione spaziale delle molecole all'interno di un campione. Questa tecnica è ampiamente utilizzata in vari settori, inclusi la ricerca farmaceutica, la biologia molecolare, la medicina forense e la scienza dei materiali. In un esperimento di MSI, il campione integro viene scansionato e analizzato pixel per pixel (fino a risoluzione subcellulare) e per ogni posizione viene acquisito uno spettro di massa. Questi spettri possono essere elaborati per generare mappe di distribuzione spaziale delle molecole di interesse all'interno del campione.

A grandi linee, la metodologia di ricerca utilizzata si basa su diversi algoritmi, dall'"Analisi d'immagini multivariata" (MIA) fino alle più recenti soluzioni di segmentazione interattiva che fanno uso di *deep learning* e intelligenza artificiale, e ha come obiettivo quello di estrapolare correlazioni spaziali tra *pixel* (o *voxel*), al fine di fornire informazioni utili per interpre-



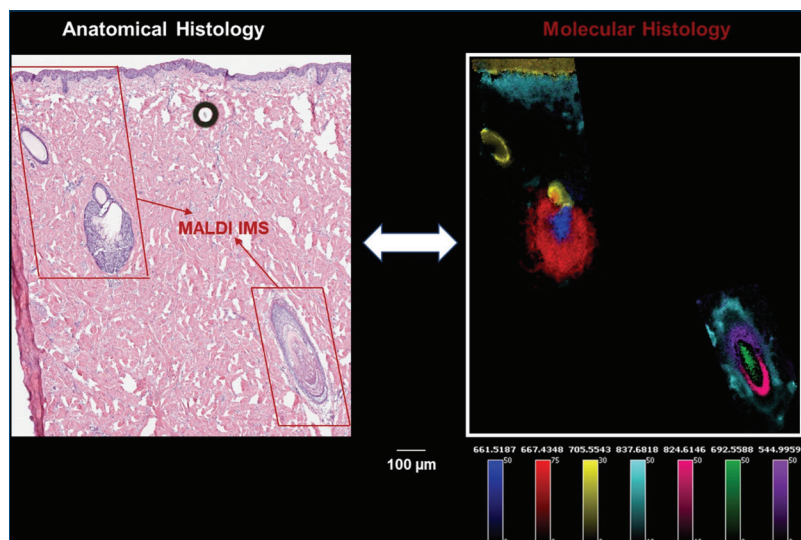


Fig. 2 - Esempio di analisi di spettrometria di massa per immagini (MALDI FT-ICR), tratto dal lavoro [9]. A sinistra, un'immagine di tessuto di pelle dopo colorazione istologica, dove si apprezzano follicoli e altre compartimentalizzazioni caratteristiche. A destra, una mappa molecolare che evidenzia la distribuzione di diversi lipidi nelle diverse strutture. Questi risultati forniscono una base per l'indagine dei percorsi biochimici così come dei meccanismi delle malattie e della farmacologia della pelle, che sono cruciali per la scoperta di farmaci e lo studio delle malattie di interesse dermatologico

tare l'immagine ed identificare regioni simili/dissimili a livello di composizione molecolare.

L'MSI ha una vasta gamma di applicazioni. Ad esempio, può essere utilizzata per mappare la distribuzione di farmaci all'interno di tessuti biologici, identificare biomolecole in campioni biologici, analizzare campioni ambientali per tracciare inquinanti, e molto altro ancora (Fig. 2, Fig. 3). La sua capacità di combinare informazioni spaziali e molecolari la rende una potente tecnica analitica per la caratterizzazione di una vasta gamma di campioni complessi.

Una delle applicazioni più originali a cui attualmente MH sta lavorando riguarda un progetto di ricerca in collaborazione con il gruppo della Prof.ssa Simona Francese della Sheffield Hallam University (UK), centrato sull'uso della tecnica MSI per analizzare le impronte digitali, consentendo una valutazione più dettagliata e approfondita rispetto alle tecniche convenzionali. In **questo TEDtalk** la Prof.ssa Francese spiega in maniera chiara i benefici e le potenzialità di questa ricerca.

Infine, per sottolineare nuovamente la versatilità e il carattere multidisciplinare che contraddistingue l'azienda, l'esperienza maturata nell'ambito di analisi multivariata di immagini hanno permesso a MH di proporre soluzioni innovative non solo nell'ambito delle scienze omiche, ma anche in quello della diagnostica per immagini.

Ne è un esempio il progetto AiD3 (Artificial Intelligence for 3D Digital medical imaging, POR FESR 2014-2020. Asse I Azione 1.3.1), supervisionato scientificamente dalla Dott.ssa Sara Tortorella, realizzato in collaborazione con i Dipartimenti di Ingegneria e di Medicina dell'Università degli Studi di Perugia.

Il progetto ha avuto come obiettivo la realizzazione di un software di Intelligenza Artificiale (AI) che permette di supportare, validare, velocizzare e quindi abbattere i costi del processo di interpretazione di file DICOM in medicina (Digital Imaging and COmmunications in Medicine, immagini e comunicazione digitali in medicina) quali TAC, RMI, Ecografie 3D, al fine di venire incontro alle necessità mediche legate alla diagnosi di varie patologie, nonché allo sfruttamento di innovative tecnologie digitali e stampa 3D in ambito medico che portano nei processi sanitari risparmi mi-

surabili e significativi, un outcome medico superiore e sono orientate verso la terapia personalizzata.

Hard e soft skills per il terziario

Lavorare in una start-up/PMI innovativa richiede una combinazione di *hard* e *soft skills*.

Tra le *hard skills*, sicuramente annoveriamo le competenze tecniche, le capacità di *problem solving* (essere in grado di identificare i problemi e proporre soluzioni innovative è essenziale per affrontare le sfide quotidiane), la conoscenza del settore, in quanto la comprensione approfondita del mercato in cui opera la start-up è fondamentale per guidare le decisioni strategiche.

Non possono poi mancare capacità di pianificare, organizzare e gestire progetti complessi per raggiungere obiettivi definiti. Strettamente legato a questo aspetto, menzioniamo le capacità finanziarie: comprendere i principi di base della gestione finanziaria e sapere come leggere bilanci, fare previsioni finanziarie e gestire le risorse finanziarie della start-up.

Per le *soft skills*, sulla base della nostra esperienza, sono fondamentali:

- creatività: essere in grado di pensare in modo creativo e innovativo per generare nuove idee e soluzioni;
- adattabilità: le start-up possono essere dinamiche e in rapida evoluzione, quindi è importante essere flessibili e adattabili ai cambiamenti;

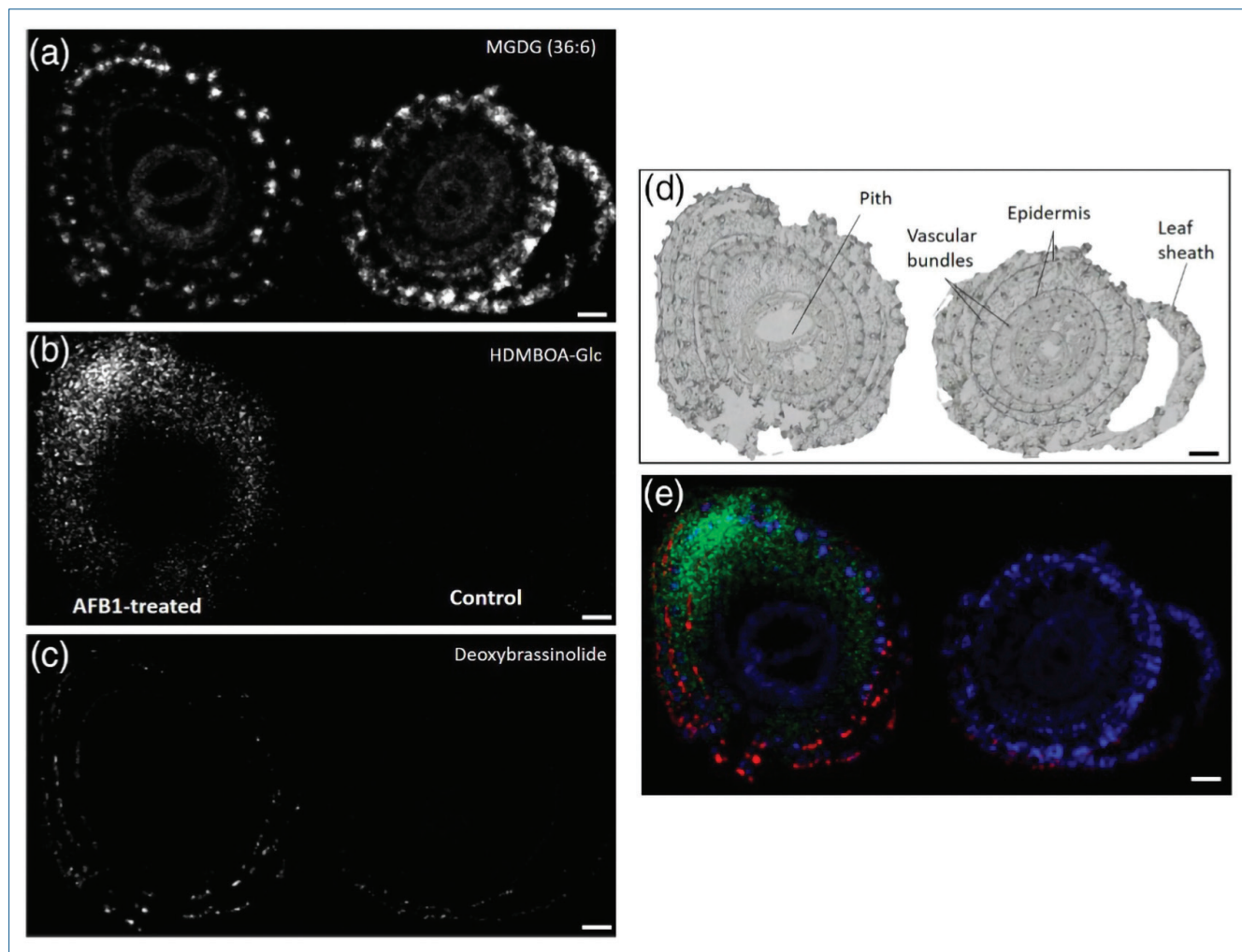


Fig. 3 - Analisi AP-SMALDI di metaboliti correlati alla difesa indotti da AFB1 nel fusto di mais, dall'articolo [10]. Alcuni metaboliti sono risultati diffusi sia nei fusti di controllo (a destra) che nei fusti trattati (a sinistra) (a). Altri sono stati trovati solo nella guaina esterna del fusto trattato (b, c). d) Immagine ottica delle sezioni del fusto di mais trattato con AFB1 rispetto al controllo, con le principali caratteristiche morfologiche etichettate. (e-f) Immagine sovrapposta di MGDG (36:6), m/z 813,4914 (blu), HDMBOA-Glc [M + H]⁺, m/z 388,1234 (verde), e deoxybrassinolide [M + K]⁺, m/z 503,3133 (rosso)

- spirito imprenditoriale: avere una mentalità imprenditoriale, essere orientati ai risultati e disposti a assumersi rischi;
- capacità di comunicazione: essere in grado di comunicare in modo chiaro ed efficace con il team interno, i clienti, gli investitori e altri stakeholder;
- spirito di collaborazione: lavorare bene in team e avere la capacità di collaborare con persone provenienti da diverse aree di competenza.

La domanda è: come maturare le *soft skills* necessarie?

Sara Tortorella: "La mia carriera accademica è stata caratterizzata da numerose esperienze all'estero presso gruppi di ricerca di eccellenza, tra cui la Northwestern University (US), l'University of York (UK), il Barcellona Biomedical Research Park (ES), la Gla-

xoSmithKline (US) e la Wageningen University and Research (NL). Grazie alle mie esperienze di ricerca internazionale, ho sviluppato competenze nella divulgazione della scienza e della ricerca, che mi hanno portato a collaborare con enti pubblici, privati, associazioni culturali e di volontariato.

Condivido questo excursus perché non ho alcuna difficoltà ad ammettere che gran parte delle competenze, soprattutto quelle di natura *soft*, che mi consentono oggi di svolgere serenamente e con successo il mio ruolo in MH, sono state acquisite attraverso percorsi ed esperienze di apprendimento non formali e informali, al di fuori dei tradizionali canali di formazione. Sebbene la formazione accademica ricevuta durante i corsi di laurea in chimica sia stata indispensabile, essa da sola non sarebbe stata sufficiente. Da



un lato, mi auguro che, in futuro, questi corsi evolvano nella direzione di una maggiore diversificazione dell'offerta formativa, includendo discipline non strettamente legate alla chimica e alla ricerca accademica. Dall'altro, vorrei incoraggiare tutti i/le giovani a coltivare le proprie passioni, anche quando sembrano distanti dalla formazione accademica che si è scelto di seguire: non si sa mai che un giorno questi due mondi si incontrino...e magari sarete proprio voi a immaginare come!

Sono profondamente convinta che la chimica sia la scienza chiave per affrontare le sfide complesse della modernità, ma per farlo è essenziale essere dotati di un bagaglio più ampio di competenze e di una visione multidisciplinare. Esistono numerose opportunità di successo per i giovani chimici e le giovani chimiche, che attendono solo di essere colte. Siate pronti e coraggiosi!”

E come si arriva a lavorare in un contesto così multidisciplinare? C'è un percorso lineare da seguire, oppure...?

Lydia Siragusa: “Posso affermare con certezza che la mia storia in questo ambito inizia molti anni fa durante il corso universitario di Chimica Farmaceutica. Il professore ordinario era assente e al suo posto arrivò un ricercatore che, anziché proseguire con le lezioni del programma, ci parlò di chimica computazionale, di topografia del sito attivo di proteine, di docking e di approcci di drug design basati sui ligandi. Tutti concetti che allora non erano così noti come oggi, e soprattutto non erano parte dei percorsi di studio canonici. Mi innamorai di quella lezione e, contrastando dubbi e incertezze della maggior parte di amici e professori del corso universitario, decisi di preparare la mia tesi di laurea sperimentale proprio in chimica computazionale, con quel ricercatore. Durante quel periodo ho letto un libro sui campi di interazione molecolare, una tecnica che tutt'oggi utilizzo nei miei studi. Anche in quel caso me ne innamorai e cercai sul web dove poter incontrare l'autore del libro. Scoprii con grande gioia che era un professore che teneva lezioni in un master universitario. Così, utilizzando i fondi della Regione Puglia che permettevano agli studenti di seguire percorsi di formazione in altre regioni, sono partita. Il tirocinio pratico del master era però previsto in realtà lavorative che a me interessavano meno e, dunque, ho dovuto insistere affinché potessi farlo proprio con il professore per cui ero andata lì, che peraltro si era mostrato molto disponibile. E poi la mia carriera da ballerina classi-

ca e contemporanea ha aggiunto il giusto pizzico di disciplina e creatività. Grazie a perseveranza e a una forte convinzione, ho ottenuto quello che era il mio obiettivo, che mi ha portato oggi a lavorare nella realtà in cui sono e a collaborare con molte università e aziende private fra cui Università di Trieste, Università “La Sapienza”, Università di Bari, Technologie Servier - Orleans (France), Institute for Research for Biomedicine (IRB) - Barcelona (Spain), Nestlé - Chemical Food Safety - Lausanne (Switzerland), Sosei Heptares (UK), HotSpot Therapeutics (US).

Morale della favola: è necessario innamorarsi di quello che si fa, e battersi per ottenerlo, anche se ci porta al di fuori dei percorsi canonici.”

BIBLIOGRAFIA

- [1] P.J. Goodford, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 849.
- [2] H.M. Berman, J. Westbrook et al., *Nucleic Acids Research*, 2000, **28**, 235.
- [3] E. Lo Piparo, L. Siragusa et al., *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*, 2020, **37**, 85.
- [4] L. Siragusa, G. Menna et al., *J. Chem. Inf. Model.*, 2022, **62**, 2901.
- [5] J. Desantis, B. Mercorelli et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **226**, 113814.
- [6] L. Goracci, S. Tortorella et al., *Analytical Chemistry*, 2017, **89**, 6257.
- [7] A. Pedrinolla, M. Isanejad et al., *BMJ Open*, 2023, **13**, e072291.
- [8] S. Tortorella, P. Tiberi et al., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2020, **31**, 155.
- [9] F. Xie, M.R. Groseclose et al., *Pharmaceuticals*, 2022, **15**, 411.
- [10] L. Righetti, D.R. Bhandari et al., *Plant J.*, 2021, **106**, 185.

A Technologically Advanced Start-Up in the Green Heart of Italy

The article describes the project for the birth of a start-up in Umbria, the “green heart of Italy”, a region commonly associated with the beauty of nature, cultural richness and food and wine delicacies, with the aim of creating a highly technological research and service center in which the know-how of highly qualified scientists is used for design, service and innovation purposes in collaboration with other regional, national and international entities.



Tiziano Bandiera
IIT, Genova
tiziano.bandiera@iit.it

DOTTORATO DI RICERCA: FORMAZIONE ED OPPORTUNITÀ

Ritornare in università per un corso di Dottorato di Ricerca dopo alcuni anni di lavoro in azienda: una scelta inconsueta. Abbiamo intervistato Alessandro Andreani, che a breve discuterà la sua tesi di dottorato svolta presso l'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova, per farci raccontare le motivazioni che lo hanno spinto a questa scelta e la valutazione di questa esperienza.

Alessandro, ci racconti il tuo percorso di formazione in Chimica?

Mi sono laureato in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (CTF) a Milano nel 2015. Durante quegli studi ho capito di essere particolarmente interessato alla chimica organica ed ai composti naturali; sono riuscito quindi a svolgere un periodo di ricerca per la tesi di laurea in università a Liverpool dove ho potuto combinare le due tematiche, in ambito di *Drug Discovery*. L'azienda farmaceutica dove sono stato assunto subito dopo la laurea mi ha permesso di lavorare ancora su composti naturali, oltre che di sintesi, anche in ambito di chimica di processo. Ricordo questo come un periodo fortemente formativo, sia in chimica in senso lato, sia per cominciare ad entrare in contatto con le dinamiche aziendali di R&D sulla preparazione di *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs) e derivati, che fino a quel momento non avevo mai visto in prima persona. Tutto ciò era però chiaramente molto lontano dalla ricerca di base: ed era proprio quest'ultima che sentivo di voler esplorare, come in una volontà di completamento formativo sul "ciclo del farmaco", anche se in senso inverso - ovvero avendo visto prima lo sviluppo, poi la scoperta.

Dunque, hai iniziato a pensare a qualcos'altro...

Sì, pensavo che dopo essermi laureato in CTF, che mi aveva tanto entusiasmato come corso di studi, fosse stimolante provare almeno ad entrare in un progetto inerente la fase di scoperta di una *nuova*

sostanza attiva. Il Dottorato mi avrebbe dato questa possibilità, oltre a quella di arrivare ad ottenere un importante titolo accademico, spendibile in vari ambiti.

Ma per accedere al Dottorato di ricerca occorre lasciare il posto in azienda

È stato difficile lasciare il posto di lavoro, a trent'anni, specialmente per i legami umani che avevo sviluppato; ma una volta avuto l'esito positivo del bando di Dottorato con l'Università di Bologna (UniBO), con possibilità di lavorare presso l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), sapevo che non mi sarei tirato indietro. E non sono stato l'unico ad avere avuto questa idea: tralasciando ad esempio gli USA, dove in moltissimi svolgono un periodo lavorativo post-laurea prima di ritornare a formarsi col Dottorato, nel mio stesso anno di immatricolazione ad UniBO eravamo un terzo degli iscritti a quel corso di PhD ad essere coetanei, e con un percorso alle spalle molto simile.



Oltre al desiderio di vedere come possa nascere un potenziale farmaco nel processo di discovery, quali altri fattori hanno contribuito alla decisione di lasciare l'azienda?

Altro punto essenziale nella mia decisione è stato di certo il desiderio di vedere molta reattività chimica diversa in poco tempo, evento più probabile in un progetto di farmaceutica che in quello della chimica di processo. Oltre alla possibilità di dinamicità chimica, ne desideravo anche una geografica, con il trasfe-



rimento in un'altra città e considerando eventuali periodi di ricerca all'estero. Insomma potrei riassumere con un desiderio di contrastare quel sentimento di immobilità in cui alle volte mi trovavo, sia da un punto di vista lavorativo che anche di vita personale, la quale gioca sempre un ruolo fondamentale nelle decisioni importanti.

Il Dottorato di ricerca prevede anche corsi teorici su argomenti specifici: hanno arricchito la tua formazione di base?

In fin dei conti, sì. In un ambito multidisciplinare come quello della chimica farmaceutica, penso sia indispensabile avere a che fare coi vari settori che la costituiscono - biologia, farmacologia, tecniche innovative in questi ambiti, ecc. - oltre alla parte prettamente sintetica di preparazione dei composti per il progetto in corso. Alcuni incontri organizzati dal nostro ateneo venivano tenuti da esperti internazionali su argomenti specifici: il Coordinatore del Dottorato è stato molto presente anche in questo senso. Molto interessanti ho ritenuto essere quegli incontri tenuti da ex-studenti dello stesso ateneo che ora ricoprono diverse posizioni (sia in Italia che all'estero) in vari settori del farmaco.

La componente a cui sono più interessato della chimica farmaceutica, però, ed in cui ho sempre lavorato direttamente - ovvero la sintesi - nei corsi formativi erogati dal nostro Dottorato era lasciata in posizione molto marginale. Il Dottorato che ho frequentato, infatti, comprendeva più settori, dalle scienze bio-computazionali alla chimica farmaceutica, perciò la formazione è stata fatta primariamente in quegli ambiti. Per fortuna - e questo a mio avviso è un grosso vantaggio - le ore di didattica da totalizzare durante gli anni prevedevano, oltre a corsi con obbligo di frequenza erogati dall'Università di afferenza, anche la possibilità di personalizzare il percorso per acquisire i necessari crediti formativi, con la scelta di seminari e congressi di interesse personale - nel mio caso, tematiche di sintesi organica.

Durante il corso di Dottorato hai lavorato ad un progetto di ricerca finalizzato alla scoperta di potenziali nuovi farmaci: come si è sviluppato il progetto e come valuti questa esperienza?

Benché affiliato all'Università di Bologna, ho svolto il mio periodo di ricerca presso l'IIT di Genova nel gruppo di Marco De Vivo. Il progetto era appena nato da una collaborazione di De Vivo con Marco Marcia (EMBL, Francia) e verteva sullo studio di nuovi tar-

gets, dei ribozimi noti come introni di gruppo II, che operano la maturazione di mRNA (*splicing*) in batteri e funghi. All'inizio del progetto, in letteratura era presente una sola pubblicazione [1] in termini di chimica farmaceutica su questi *targets*; noi abbiamo avanzato questo lavoro fondamentale, chiarendo degli elementi (essenziali) mancanti, quali il sito esatto di legame e meccanismo d'azione dei composti [2]. Il successivo sviluppo di una piattaforma di *drug discovery*, che unisce chimica computazionale, saggi *in vitro*, studi cristallografici e sintesi, ha portato alla scoperta di una nuova classe più potente di *small molecules*, oggetto di domanda di brevetto, con capacità legante nei confronti degli introni di gruppo II. Viste le similitudini strutturali tra introni e la loro controparte evoluta nell'uomo (lo spliceosoma), questo lavoro potrebbe quindi condurre non solo al potenziale sviluppo di farmaci antimicrobici, ma estendersi a composti con implicazioni importantissime in malattie genetiche e cancro.

Nonostante le difficoltà iniziali, inevitabili con l'assemblaggio di una nuova piattaforma di chimica farmaceutica, a distanza di tre anni posso dire di aver visto nascere e fiorire un progetto che ha permesso di fondare una solida base per la scoperta di nuovi composti attivi, sempre più potenti, e con maggiore bacino di bersagli tra le macchine di *splicing*. Mi pare un gran risultato.

Dunque il corso di Dottorato di Ricerca è stata un'esperienza positiva?

Sì. Era esattamente quello che cercavo nel momento in cui mi sono iscritto al bando per il Dottorato: volevo partecipare ad un progetto di chimica farmaceutica, e farlo su un nuovo *target* è significato avere davvero la possibilità di veder nascere qualcosa praticamente da zero e di vederlo evolvere. Mi sono pure trovato in un ambiente con una filosofia diversa rispetto a quella accademica che avevo respirato negli anni dello studio universitario, simile per sue dinamiche - ad esempio attenzione alla proprietà intellettuale - a quello aziendale a cui ero già abituato; lo svolgersi del tutto all'IIT è stato un evento che reputo più che fortunato.

La scelta di lasciare l'azienda perciò non è stata rimpianta. Hai potuto partecipare in prima persona ad un progetto di Drug Discovery. Oltre a questo ci sono altri aspetti che meritano di essere citati? L'esperienza ha soddisfatto le tue aspettative?

Mi reputo soddisfatto di tutte le scelte fatte sinora, inclusa anche questa più recente del Dottorato: lo rifarei di certo. Anzi, tornassi indietro seguirei proprio lo stesso ordine di eventi: l'esperienza di laboratorio che avevo alle spalle quando ho iniziato questo percorso mi ha permesso di godere appieno del progetto, più di quanto avrei potuto fare da neolaureato. Sono anche stato fortunato ad entrare in un progetto che reputo interessante e nel quale ripongo molta fiducia, specialmente ora dopo i dati più recenti che penso possano compensare le difficoltà dei primi mesi. Il tutto sarebbe stato impossibile senza la lungimiranza di Marco (De Vivo) ed alla sua forza trainante, instancabilmente motivazionale. Altro concetto molto importante che vorrei far emergere è quello del lavoro in *team*, che in un ambito multidisciplinare come quello della chimica farmaceutica si percepisce appieno. Il risultato non è mai del singolo, ma del gruppo - che approfittino per ringraziare [3]. Da ricordare penso sia anche l'acquisizione di quelle *soft skills* di cui il Dottorato è stato, per me, il massimo artefice. Ad esempio, la presentazione orale dei propri risultati: mi sono trovato ad effettuare in questi anni innumerevoli presentazioni, a meeting di progetto, per gli esami di passaggio e metà anno, per *journal clubs* ecc. Con tutte queste occasioni sono certo di aver migliorato le capacità espositive e di comunicazione dei dati, le quali dovrebbero avvenire in maniera sempre personalizzata in base dei vari tipi di audience - situazione che difficilmente mi sarebbe capitata nel mio precedente lavoro. Altro punto a mio avviso importantissimo è stata la possibilità di collaborare con un eccellente Istituto internazionale (EMBL), con il Team di Marco Marcia, tra i massimi esperti mondiali del settore su cui era centrato il progetto. Ho anche avuto il privilegio di essere stato accettato a lavorare per un periodo presso Harvard University, dal Prof. Andy Myers, uno dei massimi esponenti della sintesi totale e della scoperta di nuovi antibiotici, uno di quelli che studiavo sui libri di chimica - un sogno diventato realtà. Questo periodo mi ha dato la possibilità di imparare molto e di entrare in contatto con persone che sicuramente potranno essermi di aiuto per eventuali rapporti di lavoro futuri (*networking*). Ed anche queste opzioni, sarebbero state pressoché impossibili nel contesto lavorativo dove mi trovavo in precedenza.

Il Dottorato è stato anche un'occasione di crescita personale oltre che scientifica? Cosa farai dopo?

Gli obiettivi possono sempre cambiare nel corso della vita. Non ho personalmente considerato il de-

naro come uno di questi ad oggi, dando assoluta priorità all'aspetto formativo. Questo fatto, unito al ragionamento che questi anni (i miei 30) fossero ancora quelli dove si ha la possibilità di accrescere le proprie esperienze scientifiche e personali, per avere una maggiore possibilità di scelta nel futuro, mi ha spinto a cercare di sfruttarli appieno. Dovrei tornare a breve negli USA, per continuare con un lavoro all'Università e poter vedere una tipologia di chimica diversa da quella di questi ultimi anni, sempre legata ai composti naturali in cui ripongo molta fiducia in senso farmaceutico; l'obiettivo successivo sarebbe quello di ritornare nel mondo aziendale, ancora più arricchito. Percepisco di avere ora più possibilità di scelta, grazie al concatenarsi di studi, conoscenza di persone ed eventi di questi anni, esperienze incredibili sotto un aspetto anche personale, nemmeno immaginabili se fossi rimasto "fermo" nel mio primo posto di lavoro. Sono sicuro di avere più mezzi per capire dove orientarmi in ambito lavorativo nel settore chimico, dando al contempo un contributo maggiore rispetto a quello che avrei potuto approfondire senza l'esperienza del Dottorato. Di conseguenza, anche l'aspetto economico remunerativo dovrebbe andare a giovare in futuro.

Per tutti i punti affrontati in precedenza, direi a chiunque si sentisse appassionato e volenteroso di continuare la propria formazione - e di aprirsi conseguentemente altre opportunità - di non demordere, anche in età che potrebbero apparire "fuori tempo" ai più. Se la motivazione è forte, si possono ottenere grosse soddisfazioni. *Ad maiora, semper.*

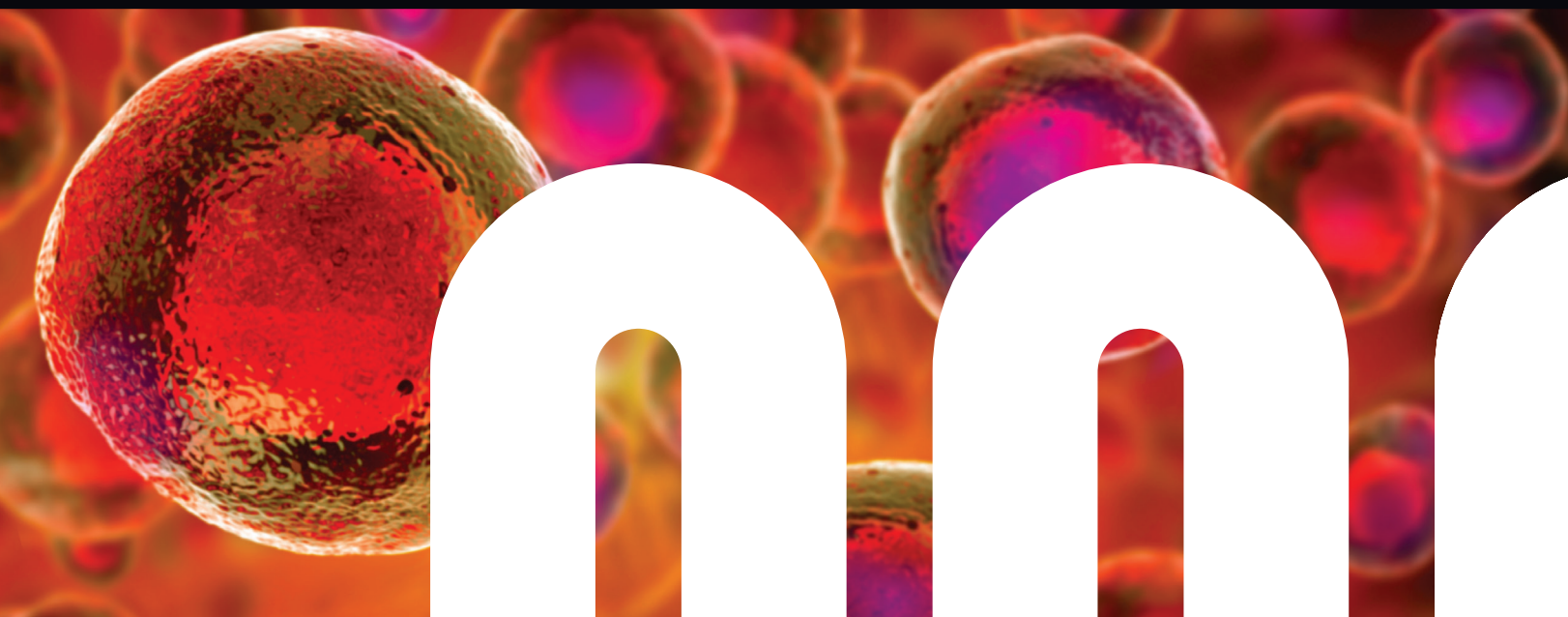
BIBLIOGRAFIA

- [1] O. Fedorova *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2018, **14**, 1073.
- [2] I. Silvestri, *et al.*, *bioRxiv*, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.06.21.545906>.
- [3] Il nostro Team per il Gruppo De Vivo è stato costituito da Nicoletta Brindani, Ilaria Silvestri, Jacopo Manigrasso, Michela Nigro, Mara Di Filippo, Enrico Bergamaschi, Gianfranco Martino.

PhD Course: Education and Opportunities

Back to University for a PhD course after a few years spent in a company: an uncommon choice. An interview to Alessandro Andreani, who will soon defend his PhD thesis, carried out at Istituto Italiano di Tecnologia of Genoa. We asked Alessandro the reasons behind his choice and if it was a good one.

Your research is important and needs to be shared with the world



Benefit from the Chemistry Europe Open Access Advantage

- Articles published open access have higher readership
- Articles are cited more often than comparable subscription-based articles
- All articles freely available to read, download and share.

Submit your paper today.



www.chemistry-europe.org



NUOVI FARMACI APPROVATI DA EMA NEL 2023

Nel 2023, la European Medicines Agency (EMA) ha dato parere favorevole alla Commissione Europea affinché venissero autorizzati all'immissione in commercio 77 nuovi farmaci, di cui 39 contenenti un principio attivo mai autorizzato prima in Europa. Di questi 39 farmaci, 22 sono costituiti da piccole molecole e 9 da anticorpi. EMA ha dato parere favorevole alla prima terapia genica che utilizza la tecnologia CRISPR/Cas9.

Nel 2023, la European Medicines Agency (EMA) ha dato parere favorevole (recommendation) a che 77 nuovi farmaci venissero autorizzati dalla Commissione Europea per l'utilizzo in Europa [1].

Le nuove medicine possono essere raggruppate in diverse categorie [1], così come riportato in Tab. 1, dipendentemente dalla tipologia di farmaco e dalla procedura che ha portato alla loro raccomandazione per l'approvazione. Nel numero complessivo di raccomandazioni (77) sono presenti anche farmaci che contengono un principio attivo già approvato precedentemente e per il quale viene dato parere favorevole, ad esempio, al suo uso come generico oppure per una diversa indicazione.

Come mostrato in Tab. 1, EMA ha dato parere favorevole all'approvazione di 39 medicine che contengono un nuovo principio attivo mai approvato prima in Europa. A queste si aggiungono 8 "biosimilars", vale a dire farmaci biologici molto simili ad altri precedentemente approvati. Esempi tipici di farmaci "biosimilars" possono essere proteine ottenute per via ricombinante o anticorpi monoclonali. Accanto a questi, sono stati raccomandati per l'approvazione anche 14 farmaci generici, tipicamente costituiti da piccole molecole. L'autorizzazione alla

commercializzazione sia di biosimilars sia di generici viene concessa solo dopo che sono scaduti i brevetti che rivendicano tali farmaci e il loro uso. Lo scorso anno, EMA ha espresso parere favorevole all'approvazione di un "Advanced therapy medicinal product". Si tratta di Hemgenix, un medicinale per terapia genica per il trattamento dell'emofilia B con deficit congenito del fattore IX, una proteina della cascata di coagulazione del sangue. Il principio attivo di Hemgenix è una copia del gene del fattore IX che viene portato nelle cellule del fegato ad opera di un virus, innocuo per l'uomo, che serve come vettore. Ciò consente al fegato di produrre il fattore IX e di aumentarne i livelli nel sangue, aiutando così la coagulazione e prevenendo o riducendo gli episodi di sanguinamento.

Tra i farmaci raccomandati per l'approvazione, 17 hanno lo status di "medicine orfane". Tali medicine sono destinate al trattamento di pazienti con patologie rare, ovvero di malattie la cui prevalenza in Europa non sia superiore a cinque pazienti ogni 10.000 persone. Circa il 50% di questi 17 farmaci sono per il trattamento di rare forme tumorali, mentre il 23% è indicato per malattie neurologiche [1]. Nel processo che porta alla raccomandazione di un nuovo

Medicines/Recommendation process	Number
New Active Substances	39
Biosimilars	8
Generics	14
Advanced therapy medicinal products	1
Orphan medicines	17
PRIME	3
Accelerated assessment	3
Conditional marketing authorization	8
Approval under exceptional circumstances	1

Tab. 1 - Tipologie di nuove medicine e procedura per la raccomandazione all'approvazione [1]



farmaco, EMA ha istituito delle “corsie preferenziali” atte ad accorciare i tempi per arrivare ad un parere riguardo l’approvazione o meno di un farmaco e renderlo quindi disponibile ai malati nel più breve tempo possibile. Analoghe procedure sono attive anche presso la Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Tali corsie preferenziali sono riservate a farmaci per il trattamento di malattie per le quali non esistono terapie oppure quelle esistenti non sono particolarmente efficaci (*unmet medical need*). Nel caso delle Priority Medicines (PRIME), di cui hanno beneficiato 3 farmaci nel 2023 (Tab. 1), EMA offre un supporto alla pianificazione e all’ottimizzazione degli studi clinici così da facilitare la generazione di dati robusti riguardo a benefici e rischi del farmaco e rendere pertanto possibile una più veloce valutazione dei risultati degli studi. Dei tre farmaci che hanno beneficiato della procedura PRIME, due sono anticorpi per il trattamento del mieloma multiplo recidivante e/o poco sensibile ai farmaci, elranatamab e talquetamab. Il terzo è la prima terapia genica che utilizza la tecnologia CRISPR/Cas9, le cui scopritrici, Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier, hanno ricevuto il premio Nobel per la Chimica nel 2020. Il farmaco (nome commerciale Casgevy) viene utilizzato per il trattamento della beta-talassemia e dell’anemia falciforme e consiste in una popolazione di cellule staminali ematopoietiche CD34⁺ autologhe (ovvero del paziente) modificate *ex vivo* mediante la tecnologia CRISPR/Cas9 in una regione del gene BCL11A. Quando sono reinfuse nel paziente, la modifica riduce l’espressione di BCL11A nelle cellule eritroidi aumentando l’espressione di γ -globina e di emoglobina fetale, migliorando così la qualità della vita dei pazienti con beta-talassemia e anemia falciforme [2]. La procedura di “Accelerated assessment” è riservata a farmaci per malattie per le quali ci sia un chiaro “unmet medical need”. L’iter di valutazione per farmaci con tale designazione viene completato in un massimo di 150 giorni rispetto ai 210 della procedura standard. Fra i tre farmaci che hanno beneficiato dell’Accelerated assessment, uno è un anticorpo per il trattamento del mieloma multiplo che era nel novero delle Priority Medicines (talquetamab), mentre gli altri due sono vaccini, Abrysvo e Arexvy, per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori ad opera del virus respiratorio sinciziale. Medicine per malattie molto gravi o che possono mettere a rischio la vita dei pazienti, ad esempio anche nel caso di pandemie, possono ricevere una

“Conditional marketing authorization”. Tale autorizzazione viene concessa anche in presenza di un complesso di dati clinici inferiore a quello normalmente richiesto se si ritiene che i benefici derivanti dalla disponibilità precoce della medicina siano superiori al rischio che si corre nel non avere a disposizione dati clinici esaustivi. Tale autorizzazione è, però, subordinata all’obbligo dello sponsor di produrre, entro un tempo definito, tutti i dati clinici normalmente richiesti. Nel 2023, hanno beneficiato della Conditional marketing authorization 7 farmaci antitumorali e il farmaco per la terapia genica della beta-talassemia e dell’anemia falciforme (Casgevy). Una procedura particolare è quella che porta ad “Approval under exceptional circumstances”. Questa si applica quando non sia possibile raccogliere dati clinici esaustivi, ad esempio perché ci sono pochi pazienti con una determinata malattia, come nel caso di patologie molto rare, oppure perché tale raccolta sarebbe non etica in quanto richiederebbe tempi di attesa eccessivamente lunghi per i pazienti, oppure quando le limitate conoscenze scientifiche sull’eziologia della malattia non permettono una valutazione esaustiva del farmaco in clinica. Anche per questa procedura, come per la Conditional marketing authorization, l’autorizzazione è subordinata all’obbligo dello sponsor di produrre, entro un tempo definito, ulteriori dati clinici a conferma dell’efficacia e della sicurezza del farmaco. Lo scorso anno, tale procedura è stata utilizzata per l’approvazione di un farmaco (pegzilarginase) per il trattamento della iper-argininemia, una malattia che provoca danni al sistema nervoso centrale con conseguenti convulsioni e rigidità degli arti inferiori.

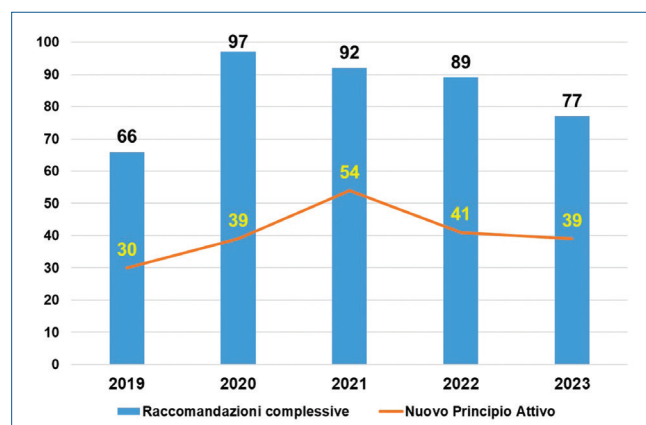


Fig. 1 - Numero complessivo di raccomandazioni di nuove medicine da parte di EMA nel periodo 2019-2023. In giallo è riportato il numero di medicine contenenti un nuovo principio attivo mai approvato prima in Europa [3]

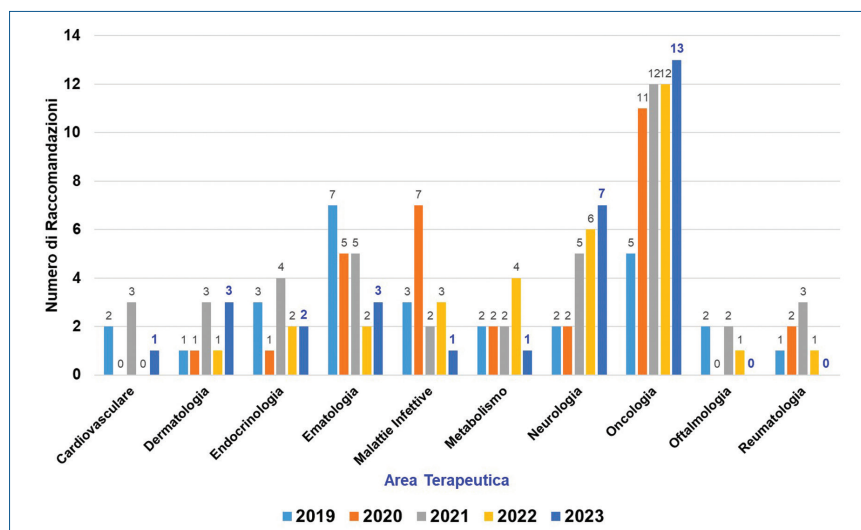


Fig. 2 - Numero di farmaci contenenti un nuovo principio attivo raccomandati per l'approvazione nel periodo 2019-2023 suddivisi per area terapeutica [3]

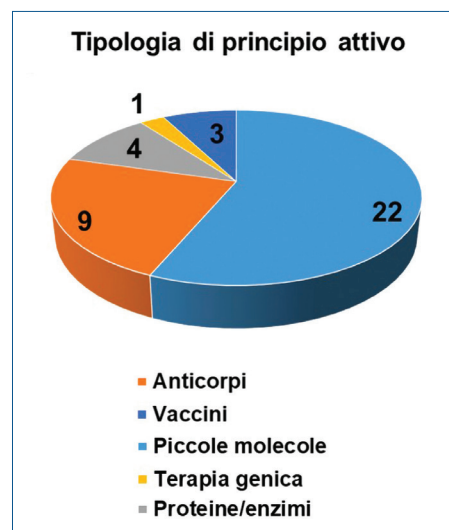


Fig. 3 - Tipologia dei principi attivi mai approvati prima in Europa nel 2023 [4]

Il numero di medicine per cui, nel 2023, è stato espresso parere favorevole all'utilizzo ha visto un calo di circa il 13% rispetto al 2022, quando EMA raccomandò 89 medicine per l'approvazione da parte della Commissione Europea (Fig. 1).

Con riferimento agli ultimi cinque anni, la diminuzione nel numero di raccomandazioni per l'approvazione di nuove medicine nel 2023 continua, ed accentua, un trend iniziato nel 2021, dopo il numero record di raccomandazioni da parte di EMA nel 2020 [3]. Anche nel caso delle medicine che contengono un nuovo principio attivo, nel 2023 si osserva una diminuzione delle raccomandazioni all'approvazione rispetto al 2022, benché tale diminuzione si attesti ad un modesto 5%. Analizzando le aree terapeutiche per le quali sono

stati raccomandati i farmaci che contengono un nuovo principio attivo (Fig. 2), si osserva che l'oncologia è quella con il maggior numero di raccomandazioni (13), seguita dalla neurologia (7) e dall'ematologia e dermatologia (3). È interessante notare come l'oncologia sia l'area terapeutica nella quale si è avuto il maggior numero di raccomandazioni negli ultimi 4 anni.

Entrando nel dettaglio della tipologia dei principi attivi mai approvati prima in Europa (nel 2023), si osserva come le piccole molecole rappresentino la percentuale più elevata, con 22 farmaci, pari al 56,4% del totale, come riportato in Fig. 3, seguite dagli anticorpi con 9 farmaci (23%) e da proteine/enzimi con 4 farmaci, pari al 12,2% del totale [4]. Rispetto ai farmaci con un nuovo principio attivo

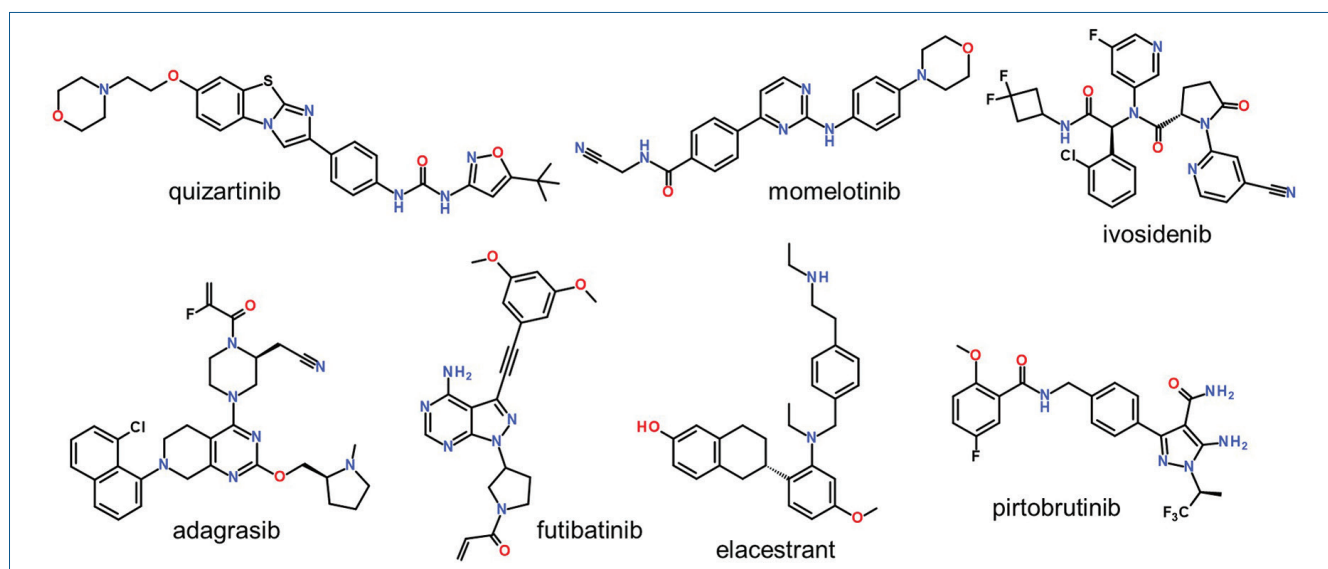


Fig. 4 - Struttura di alcune piccole molecole raccomandate da EMA per l'approvazione come anti-tumorali

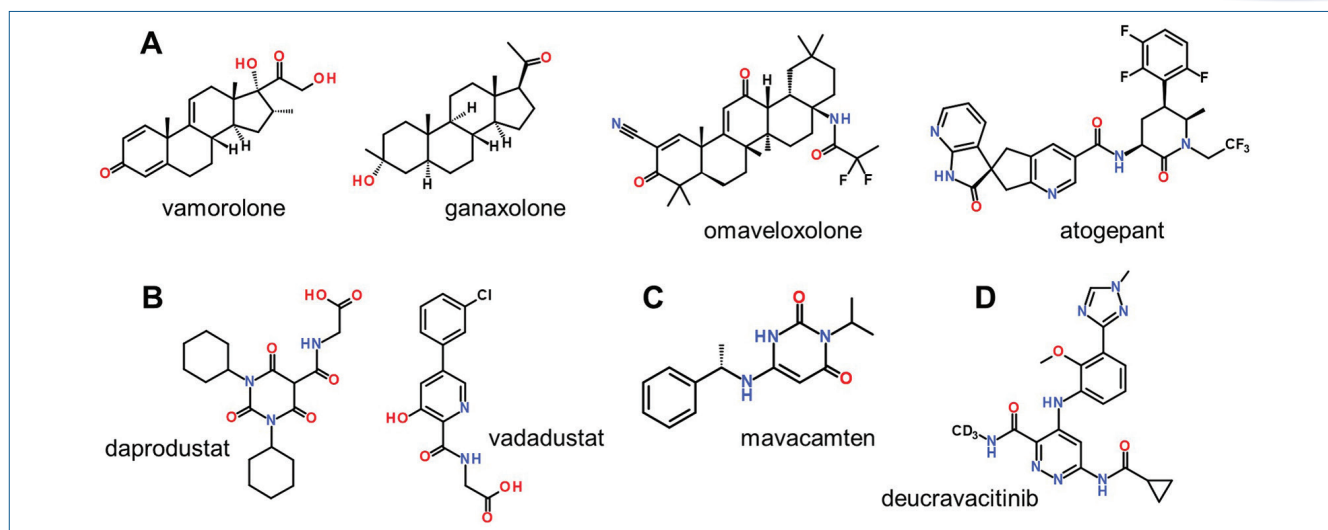


Fig. 5 - Struttura di alcune piccole molecole raccomandate da EMA per l'approvazione negli ambiti terapeutici neurologia (A), ematologia (B), cardiologia (C) e dermatologia (D)

raccomandati per l'approvazione da EMA nel 2022 [5], nel 2023 le piccole molecole tornano ad avere un ruolo largamente preponderante. Infatti, nel 2022 il numero più elevato di nuovi principi attivi era costituito da anticorpi, con 13 nuovi farmaci, pari a circa il 32% del totale, seguito dalle piccole molecole, con 12 farmaci, ovvero il 29% del totale. In Fig. 4 sono riportate le strutture di alcune delle piccole molecole raccomandate da EMA per l'approvazione come anti-tumorali. Si noti che 4 delle 7 molecole riportate sono inibitori di proteine chinasi (quizaritinib, momelotinib, futibatatinib e pirtobrutinib). Le strutture di una selezione di altre piccole molecole raccomandate da EMA sono riportate in Fig. 5. I composti riportati hanno ricevuto parere favorevole per il trattamento di patologie nell'ambito terapeutico neurologia (A), ematologia (B), cardiologia (C) e dermatologia (D).

Nel 2023, EMA ha espresso parere negativo riguardo a tre medicine per cui era stata richiesta la raccomandazione per l'approvazione. In questi casi, gli sponsor possono richiedere un riesame entro 15 giorni dal ricevimento del parere negativo [1].

L'attività di EMA non si limita a valutare le richieste di raccomandazione per l'autorizzazione all'utilizzo di nuovi farmaci, ma si estende anche al monitoraggio della sicurezza e del rapporto rischio-beneficio dei farmaci già immessi in commercio, così come avviene per tutte le agenzie regolatorie. Sempre nel 2023, EMA ha pubblicato diverse raccomandazioni finalizzate a limitare l'utilizzo o a prestare particolare attenzione ad alcuni effetti collaterali di farmaci presenti sul mercato [1]. Inoltre, ha sollecitato la sospensione dell'autorizzazione alla vendita per oltre

350 farmaci generici prodotti da un'azienda indiana poiché l'ispezione per verificare la compliance con le "Good Clinical Practice" ha mostrato la mancanza o l'insufficienza dei dati relativi alla bioequivalenza per tali farmaci [1].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Human Medicines Highlights 2023. European Medicines Agency 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2023>
- [2] E.B. Esrick, L.E. Lehmann *et al.*, *New England Journal of Medicine* 2021, **384**(3), 205
- [3] Elaborazione dei dati contenuti negli Human Medicines Highlights di EMA per gli anni 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023.
- [4] Elaborazione dei dati riportati in "Human Medicines Highlights 2023. European Medicines Agency 2024".
- [5] Human Medicines Highlights 2022. European Medicines Agency 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2022>

New Medicines Approved by EMA in 2023

In 2023, the European Medicines Agency (EMA) recommended to the European Commission the authorization of 77 new medicines, of which 39 contain a new active substance never approved before in the EU. Out of the 39 new drugs, 22 are small molecules and 9 are antibodies. Of note, EMA recommended the authorization of the first gene therapy that makes use of the CRISPR/Cas9 technology.



STUDI STRUTTURALI E FUNZIONALI DEL RECETTORE CD93

CD93 è una proteina transmembrana espressa prevalentemente sulle cellule endoteliali. Recentemente è stato dimostrato che l'inibizione della funzione di CD93 è una strategia utile per trattamenti anti-angiogenici e oncoterapia. I nostri studi hanno chiarito la struttura 3D di CD93 e dimostrato che la proteina in forma di dimero aumenta il suo legame per la matrice extracellulare.

Introduzione

CD93 è una proteina transmembrana del gruppo 14 della superfamiglia C-type lectin-like domain (CTLD), che include anche endosialin/CD248, trombomodulina e CLEC14A [1]. CD93, dall'N- al C-terminale, è costituita da un dominio CTLD, un dominio sushi, cinque domini EGF-like, una regione mucin-like fortemente glicosilata, un dominio transmembrana e un breve dominio citoplasmatico (Fig. 1) [2].

CD93 svolge un ruolo chiave nel regolare la funzione delle cellule endoteliali e, di conseguenza,

l'angiogenesi [3-5]. CD93 regola una via di segnalazione che promuove selettivamente il rimodellamento del citoscheletro e la migrazione delle cellule endoteliali [6, 7]. Questo recettore è inoltre iper-espresso nei vasi tumorali ma non nei vasi quiescenti dei tessuti sani [4, 8, 9]. Pertanto, bloccare l'attivazione del segnale mediata dal CD93 è una strategia potenzialmente sfruttabile in trattamenti anti-angiogenici e in oncoterapia [10-13].

CD93 interagisce con la glicoproteina Multimerin-2 della matrice extracellulare e questa interazione promuove la migrazione delle cellule endoteliali e il rimodellamento vascolare [2, 10, 14-16]. Tuttavia, i meccanismi molecolari con cui CD93 interagisce con la matrice extracellulare attivando le vie di segnalazione coinvolte nell'angiogenesi non sono stati ancora completamente chiariti. I nostri studi si sono focalizzati sulla struttura 3D di CD93 e hanno dimostrato che nelle cellule endoteliali CD93 forma un dimero che è funzionale all'interazione con la proteina Multimerin-2 [17]. Inoltre è stata descritta per la prima volta la struttura della regione CTLD-sushi di CD93 e valutato il ruolo fondamentale di questi domini nella dimerizzazione [17].

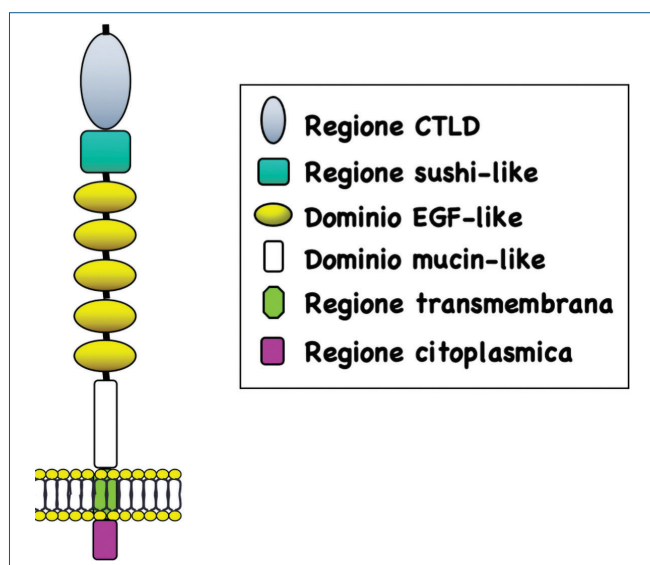


Fig. 1 - Struttura schematica dei domini di CD93

Dimerizzazione di CD93 ed interazione con Multimerin-2

Alcuni membri della superfamiglia CTLD sono in grado di formare dimeri funzionali attraverso l'interazione delle loro regioni CTLD [1]. Il processo

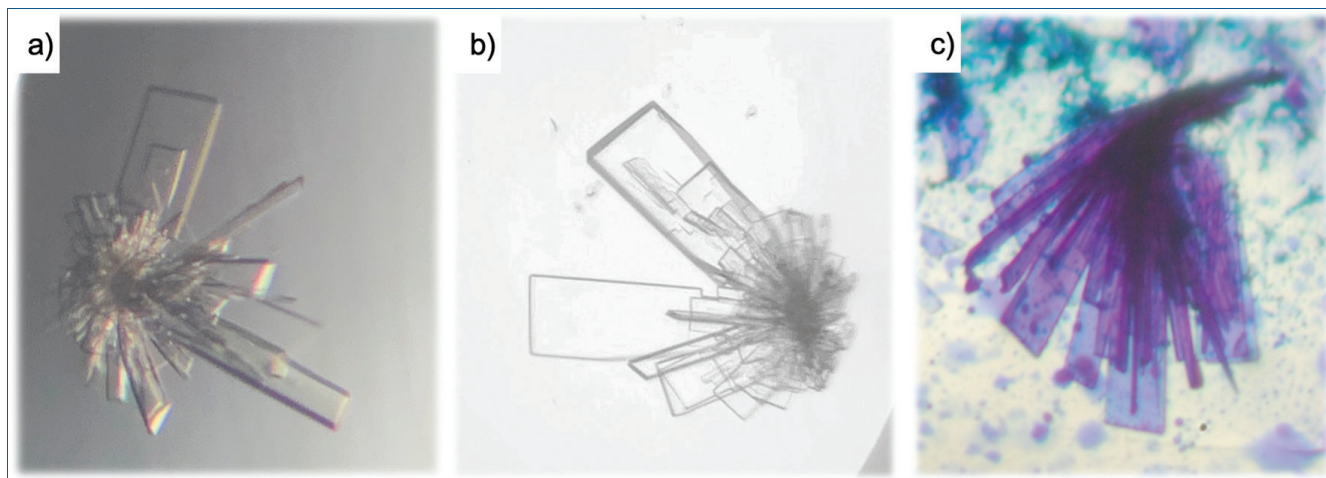


Fig. 2 - a,b) Cristalli della proteina ricombinante D1X-pr; c) cristalli sottoposti a colorazione con IZIT (Hampton Research), colorante selettivo per cristalli di macromolecole biologiche

di dimerizzazione e il suo ruolo funzionale è stato quindi valutato anche per il recettore CD93 [2, 17]. In particolare, i nostri studi hanno dimostrato che CD93 è in grado di formare dimeri sulla superficie delle cellule endoteliali, funzionali all'interazione con la proteina Multimerin-2 [17]. Analisi di Western blotting hanno infatti mostrato che CD93 forma dimeri e che la regione CTLD è necessaria per la dimerizzazione in quanto, in seguito alla sua delezione, i mutanti perdono completamente la capacità di dimerizzare. Questi risultati sono stati anche confermati da analisi di FRET che hanno dimostrato che CD93 forma dimeri non solo in soluzione ma anche sulla superficie delle cellule endoteliali [17]. Poiché l'interazione fra CD93 e Multimerin-2 è fondamentale per la corretta migrazione delle cellule endoteliali [2], il nostro studio si è focalizzato sulla caratterizzazione del ruolo della dimerizzazione di CD93 e l'interazione con Multimerin-2 [17]. La regione extracellulare di CD93 è stata prodotta in cellule eucariotiche e purificata mediante cromatografia di affinità a metalli (IMAC) e cromatografia ad esclusione dimensionale (SEC), ottenendo un'efficace separazione di monomeri e dimeri. I nostri studi hanno quindi dimostrato che i dimeri di CD93 hanno un'affinità molto più elevata per Multimerin-2 rispetto alla forma monomerica.

Produzione delle regioni CTLD-sushi di CD93 in cellule procariotiche

Per ottenere maggiori informazioni strutturali e funzionali su CD93 e sul processo di dimerizzazione,

la sequenza codificante per le regioni funzionali CTLD-sushi è stata espressa in cellule batteriche (D1X-pr) e grandi quantità di proteina ricombinante pura e omogenea sono state ottenute dalle successive fasi di purificazione mediante IMAC e SEC [17]. L'analisi Western blotting, utilizzando un anticorpo che riconosce un epitopo conformazionale, ha dimostrato che D1X-pr assume la stessa struttura della proteina espressa in cellule eucariotiche (D1X-His). Inoltre, è stato osservato che entrambe le proteine D1X formano strutture dimeriche e, mediante co-immunoprecipitazione, è stato confermato il riconoscimento di Multimerin-2 da parte di D1X-pr, soprattutto nella sua forma dimerica, analogamente a quanto mostrato dalla proteina espressa in cellule eucariotiche (D1X-His). I risultati di questi studi hanno permesso di validare l'utilizzo della proteina ricombinante D1X-pr per studi strutturali.

Caratterizzazione strutturale della regione CTLD-sushi di CD93

La proteina ricombinante D1X-pr è stata impiegata per studi strutturali che ci hanno permesso di descrivere per la prima volta la struttura della regione CTLD-sushi di CD93 [17]. D1X-pr è stata cristallizzata a temperatura ambiente con il metodo di diffusione di vapore (sitting drop), utilizzando ammonio e litio solfato come agenti precipitanti [17]. I cristalli ottenuti (Fig. 2), sono stati sottoposti ad esperimenti di diffrazione a raggi X presso il sincrotrone Diamond Light Source (UK).

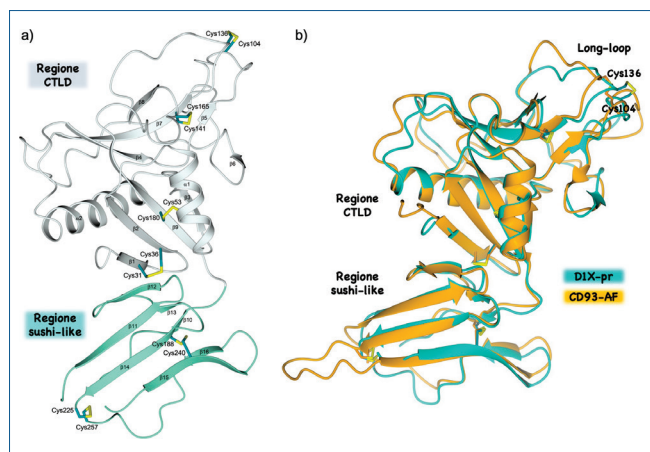


Fig. 3 - a) Struttura cristallografica di D1x-pr (codice PDB: 8A59 [17]). La regione CTLD è colorata in grigio e la regione sushi in azzurro. I residui di cisteina responsabili della formazione di quattro ponti disolfuro nella regione CTLD e due nella regione sushi sono evidenziati in sticks; b) confronto strutturale fra la struttura cristallografica di D1x-pr e il modello predetto da AlphaFold2 (CD93-AF) [19, 20]. La regione con maggiori differenze è il long-loop, che svolge un ruolo chiave nell'interazione con Multimerin-2. La conformazione del long-loop è stabilizzata dal ponte disolfuro C104-C136

La struttura di D1X-pr è stata determinata ad una risoluzione di 1,92 Å [17], attraverso la suite CCP4 [18]. La mancanza di modelli strutturali omologhi a CD93 (nessuna struttura di proteine del gruppo 14 era stata precedentemente riportata in letteratura) è stata superata mediante un approccio alternativo basato sull'utilizzo del modello strutturale di CD93 previsto da AlphaFold2 (codice: AF-Q9NPY3-F1) [19, 20]. La struttura ottenuta è stata infine affinata e validata ed è pubblicamente accessibile attraverso il Protein Data Bank (PDB; www.rcsb.org), codice 8A59 [17]. L'analisi cristallografica mostra che l'unità asimmetrica cristallina (ASU) contiene una singola catena di D1X-pr, completamente ricostruita dall'amminoacido 26 al 257, ad eccezione dei segmenti 193-196 e 226-234 che sono altamente flessibili (Fig. 3a). La regione CTLD (residui 1-186) si ripiega in due foglietti- β antiparalleli e due alfa-eliche, presentando la struttura tipica di questi domini [1] (Fig. 3a). La regione sushi (residui 187-257) ha una struttura interamente β , ripiegata in due foglietti β (Fig. 3a). La struttura di D1X-pr è caratterizzata da sei ponti disolfuro intramolecolari distribuiti su entrambi i domini della proteina. Nella regione CTLD sono presenti sei residui di cisteina che formano tre ponti disolfuro altamente conservati (C31-C36, C53-C180 e C141-C165). La re-

gione CTLD di CD93 è inoltre caratterizzata da un quarto ponte disolfuro, formato dai residui C104 e C136, che blocca la porzione apicale del long-loop fra i filamenti $\beta 5$, $\beta 6$ e $\beta 7$ (Fig. 3a). La regione sushi include i rimanenti quattro residui di cisteina che formano due ponti disolfuro (C188-C240 e C225-C257) peculiari di questo dominio (Fig. 3a). La struttura cristallografica di D1x-pr è stata successivamente confrontata con il modello strutturale della regione CTLD-sushi predetto da AlphaFold2 (CD93-AF) [19, 20]. Il confronto mostra che il modello predetto è abbastanza coerente con l'osservazione strutturale (Fig. 3c), anche se differenze rilevanti sono state osservate nella conformazione del *long-loop* che collega i filamenti $\beta 5$, $\beta 6$ e $\beta 7$ (Fig. 3b). Il *long-loop* è una regione caratterizzante le proteine di classe 14 e svolge un ruolo fondamentale nell'interazione con la proteina Multimerin-2.

Evidenze strutturali della dimerizzazione di CD93

L'analisi strutturale mostra che D1X-pr acquisisce una struttura dimerica, generata da simmetria binaria (Fig. 4a) [17]. Le metà del dimero sono disposte in modo antiparallelo con il CTLD di una subunità rivolto verso la regione sushi della partner (Fig. 4a). L'area di contatto fra le subunità si estende sull'intera struttura di D1X-pr, creando un'interfaccia di $\sim 1003 \text{ \AA}^2$ caratterizzata da aree esterne di natura idrofobica e da una regione centrale idrofila (Fig. 4a).

Per convalidare la rilevanza funzionale dell'assemblaggio dimerico osservato nella struttura cristallografica, abbiamo costruito un potenziale modello del dimero dell'intero dominio extracellulare di CD93, utilizzando la struttura predetta da AlphaFold2 [19, 20], CD93-AF (Fig. 4b). Il modello CD93-AF ha una buona confidenza di predizione nelle regioni CTLD-sushi e nei cinque domini EGF-like, mentre la successiva regione mucin-like ha scarsa confidenza e non è stata pertanto considerata. Il modello del dimero di CD93-AF è stato costruito sovrapponendo due unità proteiche alla struttura cristallografica del dimero di D1X-pr (Fig. 4b). Il modello risultante evidenzia che la regione extracellulare di CD93 può generare un dimero mediante l'interazione antiparallela tra il CTLD e la

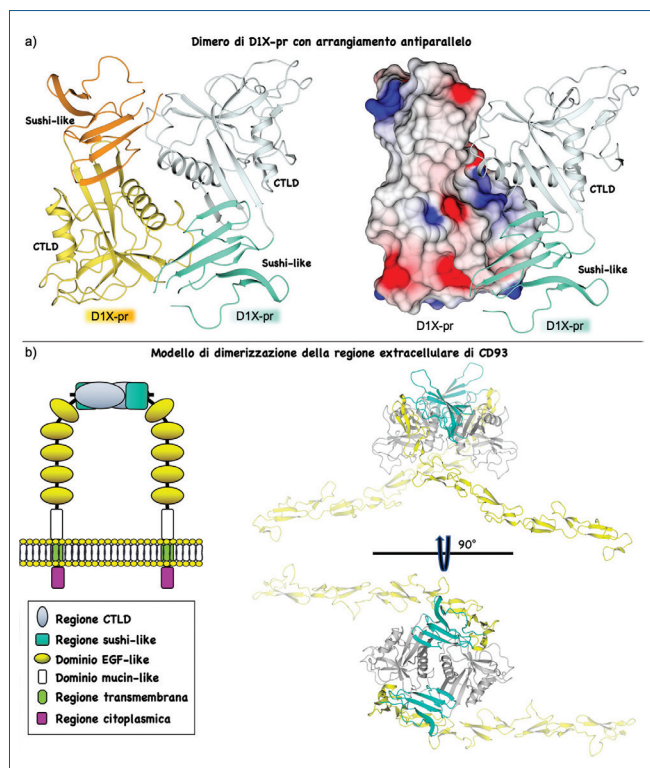


Fig. 4 - a) Struttura dimerica di D1X-pr con arrangiamento antiparallelo delle subunità: il CTLD di una subunità (in grigio e giallo) è rivolto verso la regione sushi (in azzurro e arancione) della partner. L'interfaccia è caratterizzata da aree esterne di natura idrofobica e da una regione centrale idrofila; b) modello di dimerizzazione dell'intero dominio extracellulare di CD93. Il modello strutturale dimerico è stato costruito sovrapponendo due unità proteiche del dominio extracellulare del modello predetto da AlphaFold2 (CD93-AF) [19, 20] alla struttura cristallografica del dimero di D1X-pr (codice PDB: 8A59 [17]), avente arrangiamento antiparallelo delle subunità. Il modello del dominio extracellulare include solo le regioni CTLD-sushi e i cinque domini EGF-like, aventi buona confidenza di predizione

regione sushi di due unità adiacenti (Fig. 4b), consolidando il ruolo funzionale del dimero osservato nella struttura cristallografica di D1X-pr. I risultati ottenuti forniscono pertanto nuove informazioni chiave per la caratterizzazione funzionale di CD93 e per la futura progettazione di nuovi farmaci che possano bloccare la funzione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A.N. Zelensky, J.E. Gready, *FEBS J.*, 2005, **272**, 6179.
- [2] F. Galvagni, F. Nardi *et al.*, *Matrix Biol.*, 2017, **64**, 112.
- [3] K.A. Khan, J.L. McMurray *et al.*, *FEBS J.*, 2019, **286**, 3299.

- [4] E. Langenkamp, L. Zhang *et al.*, *Cancer Res.*, 2015, **75**, 4504.
- [5] M. Orlandini, F. Galvagni *et al.*, *Oncotarget*, 2014, **5**, 2750.
- [6] S. Barbera, R. Lugano *et al.*, *Matrix Biol.*, 2021, **99**, 1.
- [7] S. Barbera, L. Raucci *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 12417.
- [8] R.S. Olsen, M. Lindh *et al.*, *Int. J. Colorectal Dis.*, 2015, **30**, 883.
- [9] L. Bao, M. Tang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, **476**, 467.
- [10] Y. Sun, W. Chen *et al.*, *Sci. Transl. Med.*, 2021, **13**, eabc8922.
- [11] W. Tong, G. Wang *et al.*, *Front. Mol. Biosci.*, 2022, **8**, 793445.
- [12] Z. Zhang, M. Zheng *et al.*, *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2022, **10**, 817965.
- [13] G.M. Tosi, E. Caldi *et al.*, *J. Cell. Physiol.*, 2017, **232**, 1767.
- [14] K.A. Khan, A.J. Naylor *et al.*, *Oncogene*, 2017, **36**, 6097.
- [15] R. Pellicani, E. Poletto *et al.*, *Matrix Biol.*, 2020, **87**, 11.
- [16] R. Lugano, K. Vemuri *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2018, **128**, 3280.
- [17] S. Barbera, L. Raucci *et al.*, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, **224**, 453.
- [18] Collaborative Computational Project, Number 4, *Acta Crystallogr. D Biol Crystallogr.*, 1994, **50**, 760.
- [19] J. Jumper, R. Evans *et al.*, *Nature*, 2021, **596**, 583.
- [20] M. Varadi, S. Anyango *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 2022, **50**, D439.

Structural and Functional Studies of the Receptor CD93

CD93 is a transmembrane protein preferentially expressed on the surface of endothelial cells. Recently, it has been demonstrated that blocking the signal activation by CD93 is a useful tool in antiangiogenic treatment and oncotherapy. Our studies unveil the 3D structure of CD93 and demonstrate that CD93, arranged as dimer, increases its binding to the extracellular matrix.



DRY REFORMING DEL METANO ACCOPPIATO A FUEL CELLS

La tesi premiata mirava a sviluppare catalizzatori attivi e stabili per condurre la reazione di reforming a secco del metano all'interno del compartimento anodico di una SOFC. Sono stati testati e caratterizzati due tipi di catalizzatori, supportati e perovskiti. I risultati ottimali si sono ottenuti per i primi, con l'aggiunta di V come promotore.

Quali alternative abbiamo a livello industriale per riconvertire in ottica *green* la produzione di idrogeno? Come possiamo utilizzarlo in sicurezza come vettore energetico? Tali domande sono state il focus del lavoro di tesi qui presentato.

L'appena conclusosi 2023 ci ha lasciato con una notizia sconcertante ma non inaspettata. Infatti, è stato l'anno più caldo mai registrato, con una temperatura media globale di 14,98 °C: 0,6 °C più alta rispetto al record segnato nel 2016. Da diversi anni si stanno ormai attuando, a livello globale, delle politiche mirate a mitigare quello che è l'effetto serra, responsabile dell'innalzamento delle temperature e dovuto alla presenza di gas serra nell'atmosfera. Per quanto riguarda l'industria e quindi anche la chimica industriale, l'obiettivo che traina ormai la ricerca è uno comune, ovvero riconvertire le attuali produzioni in ottica *net-zero*. Una delle maggiori industrie è quella del syngas, miscela reagente di H₂ e CO fondamentale a una serie di processi industriali di interesse rilevante, quali Fischer-Tropsch, NH₃, CH₃OH e molti altri. Attualmente, il 95% dell'idrogeno prodotto a livello mondiale deriva da risorsa fossile e il principale processo per la sua produzione è lo Steam Reforming del Metano (SRM) [1]. Secondo l'ingegnere chimico R. Rapier, responsabile della sezione energia di Forbes, 28 m³ di idrogeno prodotto tramite SRM ci costano 19 ton di CO₂ da smaltire [2]. Tuttavia, l'idrogeno potrebbe essere prodotto anche utilizzando la CO₂ come agente ossidante al posto del vapore acqueo. Il Dry Reforming del Metano (DRM) è una reazione largamente studiata in quanto consenti-

rebbe di convertire il metano a idrogeno e CO avvalendosi dell'utilizzo della CO₂. In questo modo, il bilancio di CO₂ è stimato essere di -0,44 kg di CO₂/kg di syngas, contro i 0,45 kg di CO₂/kg syngas da SRM [3]. A livello industriale, tuttavia, tale reazione non è impiegabile per un principale motivo: non è disponibile un catalizzatore attivo e stabile al punto da rendere economicamente vantaggioso produrre idrogeno sfruttando il DRM. Il nichel è il metallo non nobile principalmente utilizzato per tale reazione, ma le condizioni utilizzate, tipicamente attorno ai 700-800 °C, portano a una facile sinterizzazione dello stesso e alla presenza di reazioni secondarie che depositano carbon coke sulla fase attiva catalitica.

Ma esistono delle soluzioni per sviluppare dei catalizzatori attivi e resistenti?

Esistono altri modi di poter sfruttare una reazione che si inserisce alla perfezione nell'ottica di Carbon Capture and Utilization (CCU)? Nonostante a livello industriale sia ancora difficilmente competitivo, esistono altri modi di valorizzare il DRM, ad esempio sfruttarlo per alimentare una fuel cell, in particolare una ad ossidi solidi (SOFC). Una SOFC è una tipologia di fuel cell che per l'esotermicità delle reazioni generate dal suo funzionamento raggiunge spontaneamente gli 800 °C [4]. Tuttavia, una delle problematiche principali risiede nella sua alimentazione. Infatti, l'anodo andrebbe alimentato a H₂ mentre il catodo ad ossigeno (aria). Perciò, le questioni di sicurezza legate allo stoccaggio dell'idrogeno sono una delle ragioni che limitano la commercializzazione delle SOFC come dispositivo pensato per sco-

A Giulia Da Pian è stato conferito il premio 'Miglior tesi di Laurea Magistrale' 2023 dalla Divisione di Chimica industriale della SCI.

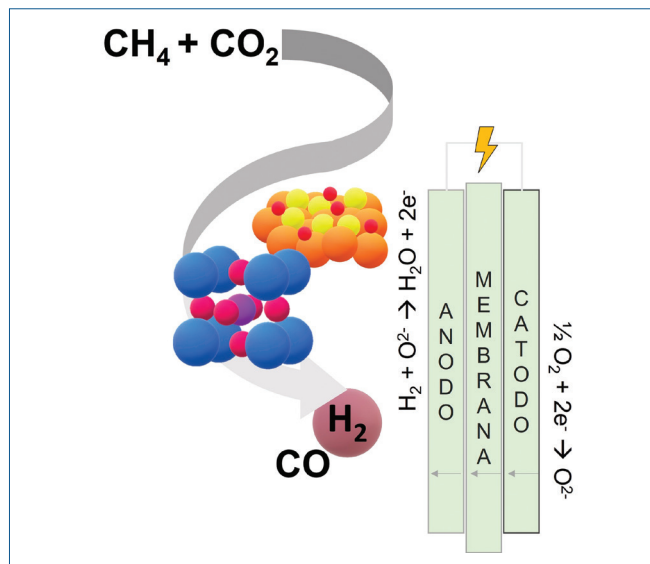


Fig. 1 - Graphical abstract

pi residenziali. Ma se l'idrogeno lo producessimo *in situ*? Il lavoro di tesi premiato si è basato sullo studio di diverse tipologie di catalizzatori, che possano essere depositati all'anodo di tale dispositivo elettrochimico, adatto alla produzione di corrente a zero emissioni. Lo scopo di questa tesi è stato, infatti, quello di sviluppare un materiale catalitico attivo e stabile per il DRM, che andrebbe svolto all'interno di una SOFC, che spontaneamente fornisce l'apporto energetico necessario alla reazione. In questo modo, la cella verrebbe alimentata a metano e CO₂ e non più a H₂, che verrebbe prodotto e direttamente consumato nel comparto anodico (Fig. 1). I catalizzatori considerati sono a base di nichel e sono stati di due

Catalizzatore	Conversione CO ₂ inizio (%)	Conversione CO ₂ a 100 h (%)	Resa H ₂ inizio (%)	Resa H ₂ a 100 h (%)
Ni/ Al ₂ O ₃	87	79	42	37
Ni-V/Al ₂ O ₃	88	83	46	46
Ni-V-Ca/Al ₂ O ₃	90	87	44	44

Tab. 1 - Catalizzatori supportati sintetizzati e valori di conversione e resa percentuali di CO₂ e H₂, all'inizio e dopo 100 h di reazione

tipologie, per primi i supportati su allumina, dopati con vanadio e calcio, per seconde delle perovskiti. Tutti i campioni sono stati testati e caratterizzati tramite diverse tecniche come TPR, TPO, fisisorbimento di azoto, XRD, SEM, EDX e TEM.

I catalizzatori supportati sono quelli che hanno dimostrato le attività e stabilità migliori. Vanadio e calcio sono stati scelti come elementi promotori, in quanto entrambi sono in grado di favorire la rimozione del carbon coke dalla fase attiva [5, 6]. In particolare, il vanadio risulta essere effettivo nella dispersione del nichel, prevenendo la sinterizzazione, aumentando l'attività e la capacità del catalizzatore di adsorbire e dissociare la CO₂ [7]. Inoltre, sull'applicazione del vanadio per tale reazione, solamente due lavori erano presenti in letteratura. Sono stati quindi sintetizzati tre catalizzatori supportati su γ -allumina commerciale (Ni/Al₂O₃, Ni-V/Al₂O₃, Ni-V-Ca/Al₂O₃), mediante impregnazione a secco, per ottenere Ni 10 wt.%, V 1 wt.% e Ca 10 wt.%. I catalizzatori migliori si sono dimostrati essere proprio quelli promossi, come si può notare dai valori di conversione della CO₂ e di resa di H₂ dopo 100 h di reazione (Tab. 1).

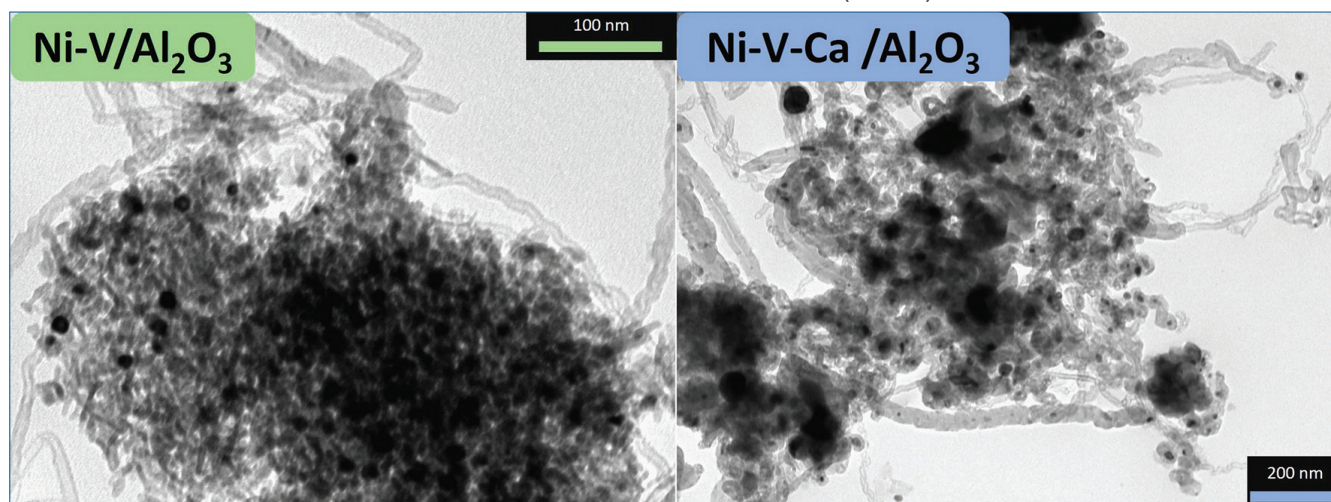


Fig. 2 - Immagini TEM dei campioni promossi con V e Ca dopo essere stati testati per il DRM

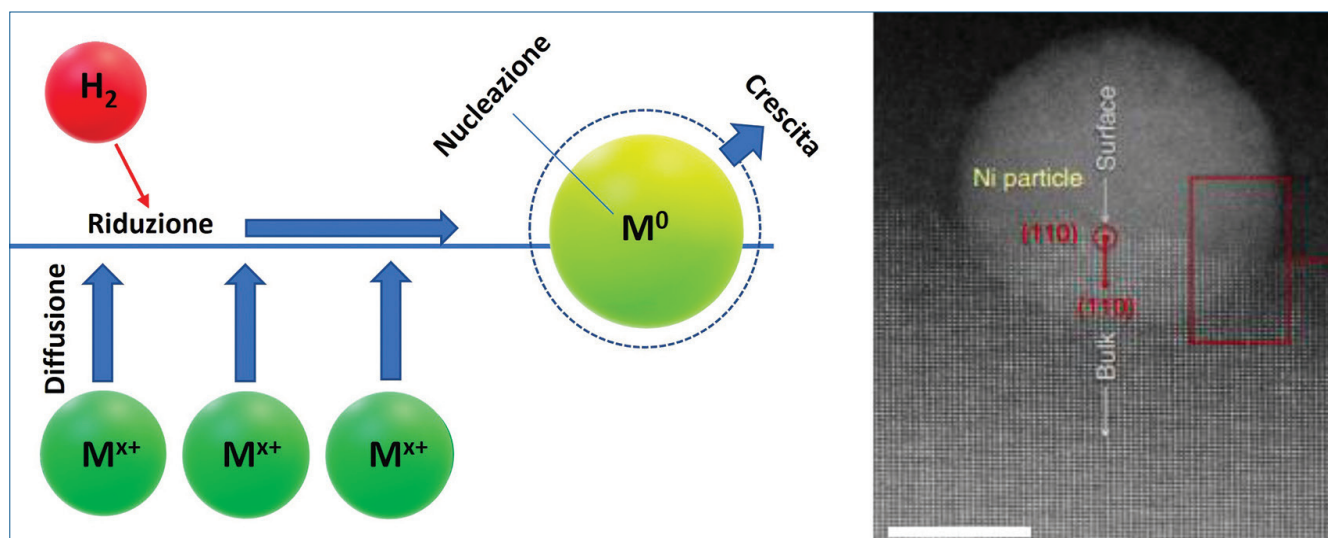


Fig. 3 - Illustrazione schematica del processo di *exsolution* e immagine TEM di una nanoparticella estratta [10]

In particolare, è stata rilevata essere più resistente alla deposizione di carbon coke, soprattutto la tipologia a nanotubi, che non ricoprono la superficie ma sembrano crescere principalmente ai bordi, come visibile nelle immagini TEM (Fig. 2). Anche questo è un interessante riscontro, in quanto la crescita di nanotubi sulla superficie catalitica può comportare il distacco di particelle di Ni, inglobate negli stessi, portando a una perdita di fase attiva e quindi attività [8].

La caratterizzazione TPR (Riduzione in Temperatura Programmata) ha permesso di osservare come l'introduzione del V abbassi la temperatura di riduzione di alcune specie di NiO. Questo rende più semplice l'attivazione del catalizzatore per riduzione, prima di effettuare la reazione, limitando quello che è il fenomeno di sinterizzazione della fase attiva catalitica.

Visti gli ottimi risultati ottenuti con i catalizzatori supportati, si è deciso di testare anche un'altra categoria di solidi, particolarmente indicati per un utilizzo all'interno di una fuel cell, data la loro conducibilità e resistenza termica e chimica: le perovskiti. Negli ultimi anni in letteratura c'è stato un incremento di articoli relativi all'impiego dell'*exsolution* [9], un trattamento termico riducente che porta alla formazione di una fase attiva ben ancorata e dispersa sulla superficie perovskitica. La fase attiva sarebbe costituita da elementi contenuti nel bulk della perovskite, che grazie all'*exsolution* verrebbero in parte estratti in superficie, formando nanoparticelle ben ancorate,

in quanto parte del materiale stesso (Fig. 3). Si è scelto di indagare una perovskite del tipo $\text{La}_{0,8}\text{Ce}_{0,2}\text{Fe}_{0,7}\text{Ni}_{0,3}\text{O}_3$, nella quale il Ni rappresenta la fase attiva, mentre gli altri elementi possono incrementare la resistenza alla deposizione di coke. Le perovskiti sono state sintetizzate mediante sintesi sol-gel e poi calcinate. Dopo la conferma all'XRD dell'ottenimento della struttura desiderata, si è proceduto con l'*exsolution*. Il trattamento termico riducente è stato condotto in un forno orizzontale. Per valutare come le condizioni operative influenzano sulla formazione della fase attiva, è stata variata la velocità di riscaldamento e il momento in cui la miscela riducente di H_2 /inerte viene inserita. È stato osservato che tali variazioni influenzano notevolmente l'attività catalitica. In particolare, una rampa di riscaldamento più lenta, condotta in miscela riducente, permette di ottenere la prestazione ottimale. Tuttavia, nessuno dei catalizzatori è risultato possedere una buona stabilità.

Il vantaggio maggiore osservato dall'impiego di questi catalizzatori, è stata la presenza di solamente una tipologia di carbone depositato al termine della reazione, ossidabile a temperature di circa $400\text{ }^\circ\text{C}$, che è dunque facile da rimuovere. Rispetto ai catalizzatori supportati, le perovskiti presentano quindi una maggior facilità di rigenerazione. Inoltre, si è dimostrato come sia possibile modulare le caratteristiche della fase attiva agendo sui parametri di *exsolution*, influenzando in maniera significativa l'attività del catalizzatore.



In conclusione, il lavoro ha permesso di dimostrare come sia possibile preparare catalizzatori attivi con un approccio scalabile e relativamente economico per l'impiego del DRM in fuel cells. Anche se si tratta di risultati assolutamente preliminari, essi possono costituire un sicuro avanzamento nello stato dell'arte del DRM, per applicazioni sia su scala industriale che ridotta. Il miglior catalizzatore sviluppato è risultato essere un supportato, che seppur con una minima quantità di V come promotore (1 wt.%) si è dimostrato essere più attivo e più stabile rispetto a un semplice $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Tuttavia, si è visto come esistano diverse altre tipologie di materiali adatti agli scopi del *Dry Reforming*, che nonostante non ancora industrialmente applicato può essere valorizzato in altri campi, come le fuel cells, aiutando in quella che è la transizione energetica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Nikolaidis, A. Poullikkas, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **67**, 597.
- [2] R. Rapier, *Forbes Business*, 2020.
- [3] H. Er-rbib, C. Bouallou, F. Werkoff, *Chem. Eng. Trans.*, 2012, **29**, 163.
- [4] F. Cheng, J. Cui *et al.*, *Int. J. Hydrogen Energy*, 2017, **42**, 12477.
- [5] M. Pizzolato, G. Da Pian *et al.*, *Cat. Today*, 2023, **418**, 114041.
- [6] O. el Samrout, L. Karam *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2020, **10**, 6910.
- [7] Y. Lu, D. Guo, Y. Zhao *et al.*, *ACS Catal.*, 2021, **11**, 8749.
- [8] V. Pawar, S. Appari *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2017, **56**, 8448.
- [9] L. Lindenthal, R. Buchinger *et al.*, *Encyclopedia*, 2021, **1**, 249.
- [10] D. Neagu, TS. Oh *et al.*, *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 8120.

Methane Dry Reforming Coupled to Fuel Cells

The winning thesis aimed to develop active and stable catalysts to conduct the Methane Dry Reforming reaction within the anode compartment of a SOFC. Two types of catalysts, supported and perovskites, were tested and characterized. The optimal results were obtained for the first ones, with the addition of V as promoter.

NUOVA
ENERGIA PER LA
TUA AZIENDA

 **AGICOM** S.r.l.
CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ PER QUESTA RIVISTA
www.agicom.it





NUOVE STRATEGIE PER LA BIORAFFINERIA

Nel contesto della bioraffineria, la trasformazione di bioetanolo a carburanti e prodotti per l'industria è un argomento di forte interesse e qui vengono presentate tre possibili strategie per realizzare tale obiettivo. Tramite l'utilizzo della catalisi omogenea ed eterogenea sono stati ottenuti alcoli superiori utili come emollienti e lubrificanti, miscele nel range jet-fuel, e acetaldeide con alta selettività.

Negli ultimi secoli, lo sfruttamento delle risorse fossili, distribuite in maniera geograficamente disomogenea, ha portato a una massiccia emissione di gas serra e ha scatenato conflitti internazionali. Nell'era dell'Antropocene, le nostre azioni giocano un ruolo fondamentale nel condurci verso una gestione sostenibile delle risorse o verso una possibile catastrofe ambientale e geopolitica.

In questo contesto, la bioraffineria [1] rappresenta un approccio prezioso per sviluppare un'economia circolare e frammentare la produzione di combustibili e prodotti chimici. Di seguito vengono presentate tre strategie per valorizzare il bioetanolo (bio-EtOH), importante materia prima ricavabile da biomassa, e ampliare così il dominio dei prodotti della bioraffineria.

Nella prima parte viene esaminata l'attività catalitica di due complessi a base di rutenio (Fig. 1) nella reazione di Guerbet in fase liquida. L'indagine è stata condotta nel gruppo di chimica organometallica (Prof. Rita Mazzoni) del Dipartimento di Chimica In-

dustriale “Toso Montanari”, Università di Bologna. La reazione di Guerbet fornisce un meccanismo ideale per l'omologazione dell'EtOH a butanolo e alcoli superiori lineari e ramificati con eccellenti proprietà combustibili e lubrificanti [2]. Nel caso della catalisi omogenea, l'attività sinergica di un complesso metallico e una base inorganica, tipicamente NaOEt, è fondamentale per consentire il meccanismo di reazione.

Nel complesso ionico RuIm (a sinistra in Fig. 1) [3], la carica negativa conferita dallo iodio è bilanciata dal catione imidazolio, mentre il complesso neutro Ru(NHC) (a destra in Fig. 1) lega un carbene N-eterociclico ottenuto dalla deprotonazione dello stesso derivato imidazolico.

Il catalizzatore Ru(NHC) fresco è in grado di promuovere una conversione del 43% accompagnata da una resa del 30% in alcoli superiori nelle condizioni della Fig. 2, anche impiegando teste e code della distillazione dell'EtOH (bio-EtOH di scarto) come materia prima.

Dopo una diminuzione delle prestazioni durante il primo ciclo di riciclo, il catalizzatore Ru(NHC) ha mostrato una buona riciclabilità e prestazioni stabili per tre cicli consecutivi.

Aggiungere il 1,4-benzoquinone (BQ), che funge da mediatore redox e permette l'utilizzo di matrici conte-

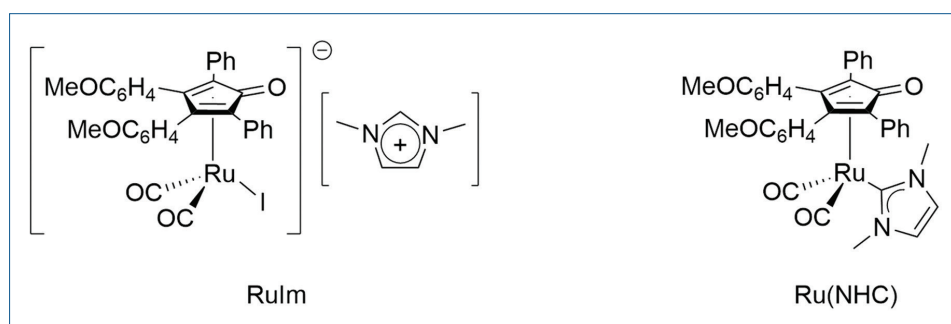


Fig. 1 - Confronto tra il complesso ionico RuIm e quello neutro Ru(NHC)

Ad Anna Gagliardi è stato conferito il premio 'Miglior tesi di Dottorato' 2023 dalla Divisione di Chimica industriale della SCI.

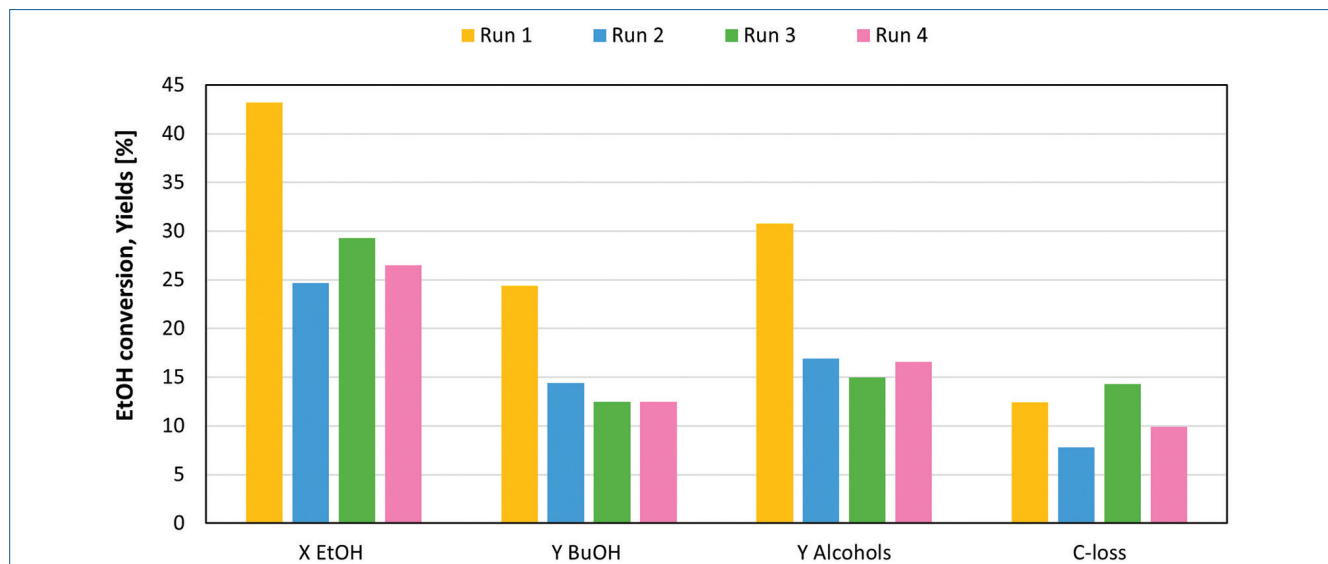


Fig. 2 - Test di riciclo. Condizioni Ru(NHC) 0,2 mol% vs EtOH, NaOEt (5 mol%), 4 h, 150 °C, p autogena

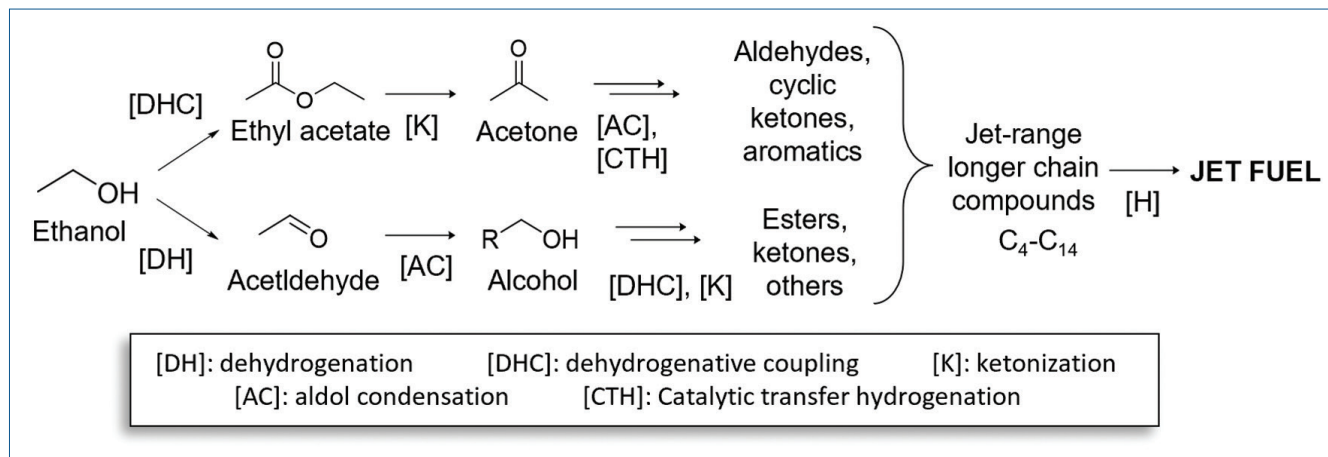
nenti fino al 30% di acqua, ha portato a conversioni di EtOH fino al 88%, con una selettività complessiva del 97% per gli alcoli superiori [4].

Un secondo progetto ha coinvolto l'upgrading catalitico di EtOH (in continuo, in fase gassosa) a composti più pesanti nel range jet fuel [5]. La ricerca è stata realizzata nel gruppo di sviluppo processi del Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari" dell'Università di Bologna (prof. Fabrizio Cavani, dott. Tommaso Tabanelli).

Il Green Deal dell'UE pone l'obiettivo di ridurre le emissioni nette di gas serra di almeno il 55% rispetto ai livelli del 1990 entro il 2030, e la proposta include il piano "ReFuelEU" Aviation per il trasporto aereo [6]. Sono in corso studi su processi innovati-

vi, che, in alcuni casi, hanno già trovato sbocco nel mercato, per ottenere Sustainable Aviation Fuels (SAFs) a partire da fonti rinnovabili.

Nel nostro lavoro, l'impiego di sistemi catalitici multifunzionali contenenti nanoparticelle di rame su supporti non innocenti a base di zirconio e lantanio ha permesso di promuovere un complesso schema di reazione one-pot basato su un meccanismo a cascata. Le reazioni coinvolte comprendono la deidrogenazione degli alcoli in aldeidi, l'accoppiamento diretto degli alcoli agli esteri attraverso il *dehydrogenative coupling* [7], la chetonizzazione, che può trasformare quegli esteri in chetoni [8], la condensazione aldolica consecutiva di esteri/chetoni con acetaldeide e altre aldeidi più lunghe e l'*hydrogen transfer* (Schema 1).



Schema 1 - Schema di reazione a cascata

Questo approccio ha portato alla produzione di una miscela multicomponente C_{6+} contenente esteri lineari e ramificati, chetoni lineari, ramificati e ciclici, alcoli e aldeidi lineari e ramificati, aromatici, fenoli e idrocarburi alifatici. L'analisi chimico-fisica di una miscela di reazione ha mostrato una promettente vicinanza alle proprietà di Jet A e A-1, che sono gli standard di jet fuel più diffusi a livello mondiale.

L'utilizzo di zirconia tetragonale come supporto ha permesso una selettività del 31% per la frazione C_{6+} con una conversione dell'EtOH del 90% durante le prime due ore di attività, sebbene seguita da un'evidente disattivazione. La modifica del supporto ha consentito un miglior controllo sulla stabilità del sistema. Utilizzando zirconia monoclinica, la selettività per la frazione C_{6+} è stata mantenuta tra il 35 e il 30% durante le prime 6 ore di attività, con una conversione mai inferiore al 95%. Risultati analoghi sono stati ottenuti utilizzando come supporto un ossido misto La-Zr-O. Il desorbimento di CO_2 in programmata di temperatura (TPD) dei supporti ha rivelato il trend di basicità: $m-ZrO_2 > La-Zr-O > t-ZrO_2$. È stata poi osservata una correlazione positiva tra la basicità e la frazione molare di chetoni nella miscela C_{6+} .

I siti basici sono fondamentali per la chetonizzazione, che contribuisce a spostare l'equilibrio verso pesi molecolari più elevati, aumentando così la selettività per la frazione C_{6+} , diminuendo la selettività per l'acetaldeide e aumentando la stabilità. Abbiamo, infatti, constatato che limitare la selettività per l'acetaldeide limita la disattivazione, poiché la sua polimerizzazione sulla superficie del catalizzatore è stata suggerita come precursore della formazione di coke. Si ipotizza che un'altra causa di disattivazione sia la progressiva riossidazione della fase

attiva Cu alla meno attiva CuO nelle condizioni di reazione. La co-alimentazione di idrogeno molecolare durante i test catalitici si è dimostrata un modo efficace per ridurre tali fenomeni, promuovendo una selettività stabile al 40% per la frazione C_{6+} durante le prime 13 ore di attività, con una conversione mai inferiore all'85%. Le condizioni di reazione ottimizzate sono costituite da $T = 300\text{ }^\circ\text{C}$, tempo di contatto $\tau = 2\text{ s}$ ($\tau = V_{cat}/flusso_{tot}$), EtOH 10% nel gas carrier (He oppure $He:H_2 = 1:1$).

Infine, viene riportato uno studio sull'ossidazione catalitica in continuo in fase gassosa di EtOH ad acetaldeide in condizioni aerobiche. Lo studio è stato condotto nei laboratori dell'Istituto di Tecnologia Chimica (Istituto de Tecnología Química, ITQ) a Valencia, Spagna (prof. José Manuel López Nieto). L'acetaldeide è un intermedio utilizzato per ottenere una varietà di prodotti chimici industriali e la sua produzione attuale si basa quasi esclusivamente su etilene fossile.

Nel 2017, il gruppo di ricerca guidato dal Professor J.M. López Nieto ha riportato l'uso di bronzi esagonali di tungsteno (W-V-O) per la trasformazione aerobica in continuo, in fase gassosa, di EtOH in acetaldeide. Tuttavia, i prodotti di catalisi acida (etilene e dietilene) causavano una bassa selettività in acetaldeide [9].

I bronzi di tungsteno sono composti non-stoichiometrici con formula generale $M_xW_{1-x}O_3$, dove $0 < x < 1$ e M può essere un catione di varia natura che promuove lo stato di valenza misto di W^{6+} e W^{5+} . La struttura dei bronzi di tungsteno è composta da ottaedri WO_6 (Fig. 3) uniti da un vertice comune che creano delle cavità. Il tungsteno può essere parzialmente sostituito con altri metalli e il vanadio si è dimostrato essere un ele-

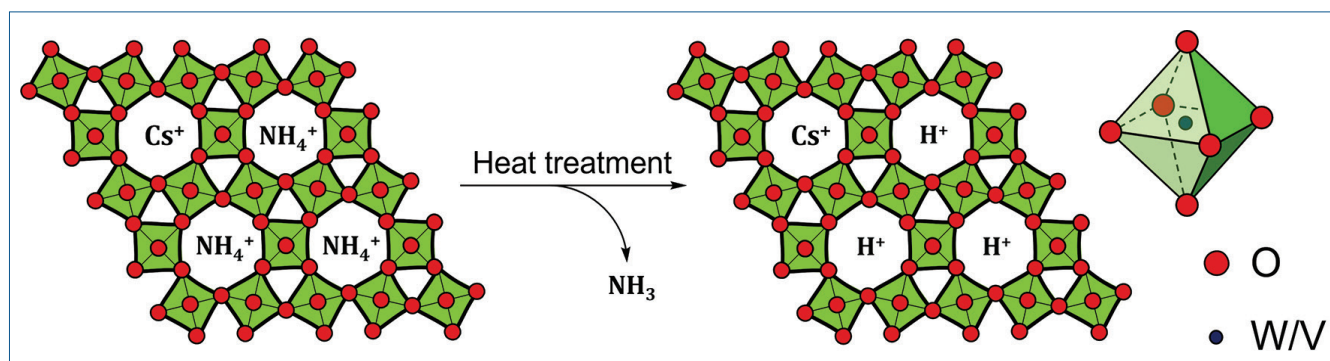


Fig. 3 - NH_4^+ e Cs^+ sono incorporati nello scheletro di $Cs_x-W-V-O$ durante la sintesi idrotermale. In seguito, il trattamento termico causa l'allontanamento di NH_3 e si originano i centri acidi di Brønsted nei canali esagonali

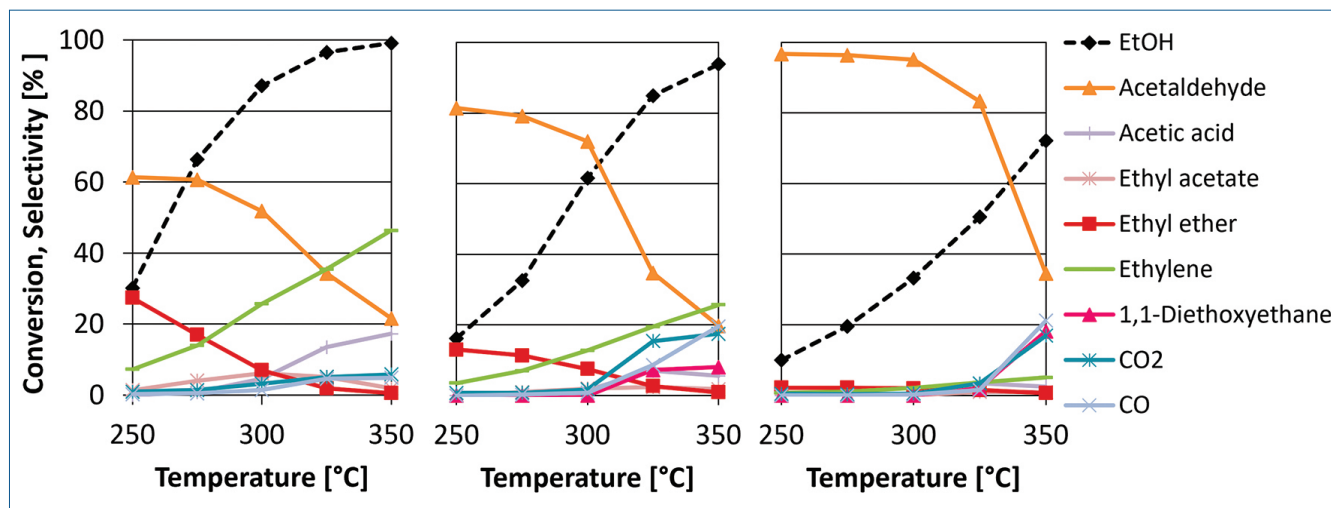


Fig. 4 - Distribuzione di prodotti con l'aumentare del contenuto di Cs. Da sinistra, Cs_{0,1}-W-V-O, Cs_{0,2}-W-V-O, Cs_{0,3}-W-V-O. Condizioni: WHSV 3 h⁻¹, EtOH 5%, O₂ 10%, N₂ 85%

mento con proprietà redox molto efficace quando inserito nello scheletro dei bronzi.

Nello studio qui riportato, nel tentativo di limitare l'acidità del catalizzatore, è stata sintetizzata e testata una serie di materiali W-V-O con struttura esagonale drogati con Cs⁺ come catione interstiziale, per l'upgrading in continuo in fase gassosa di EtOH ad acetaldeide in condizioni aerobiche. I materiali così ottenuti, con formula generale Cs_x-W-V-O, dove x = Cs/(W+V), hanno mostrato un'acidità ridotta rispetto a W-V-O, a causa della parziale sostituzione dei centri acidi di Brønsted, ottenuti per decomposizione dei cationi NH₄⁺ derivanti dal precursore di W (meta tungstato d'ammonio idrato), con cationi Cs⁺ (Fig. 3). Ciò ha permesso di eliminare progressivamente i prodotti della catalisi acida, etilene ed etere etilico, e aumentare la selettività per l'acetaldeide (Fig. 4) fino al 97%.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S.K. Maity, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 2015, **43**, 1427, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2014.11.092>
- [2] A. Messori, A. Gagliardi *et al.*, *Catal. Today*, 2023, **423**, 114003, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2023.01.010>
- [3] R. Mazzoni, C. Cesari *et al.*, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2019, **7**(1), 224, DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b02959>
- [4] a) C. Cesari, A. Gagliardi *et al.*, *J. Catal.*, 2022, **405**, 47, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2021.11.027>; b) F. Cavani, V. Zanotti *et al.*,

WO2019193079A1, 2019, assigned to Alma Mater Studiorum - Università di Bologna.

- [5] T. Tabanelli, F. Cavani *et al.*, WO2023157041A1, 2023, assigned to Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Gst Gestioni Servizi Tecnologie Srl, Ig Operation And Maintenance SpA.
- [6] ReFuelEU Aviation initiative: Sustainable aviation fuels and the fit for 55 package | Think Tank | European Parliament, [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_BRI\(2022\)698900](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_BRI(2022)698900)
- [7] N. Scotti, F. Zaccheria, *et al.*, *Catal. Sci. Tech.*, 2017, **7**(6), 1386, DOI: <https://doi.org/10.1039/C6CY02670B>
- [8] J. De Maron, L. Bellotti *et al.*, *Sustain. Chem.*, 2022, **3**(1), 58, DOI: <https://doi.org/10.3390/suschem3010005>
- [9] N. La Salvia, D. Delgado *et al.*, *Catal. Today*, 2017, **296**, 2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.04.009>

New Strategies for Biorefinery

In the context of biorefinery, the transformation of bioethanol into fuels and chemicals is a topic of strong interest, and here three possible strategies are presented to achieve this goal. Homogeneous and heterogeneous catalysis allowed for the production of valuable higher alcohols, used as emollients and lubricants, mixtures in the jet fuel range, and acetaldehyde with high selectivity.



FOTORIDUZIONE DI CO₂: UN NUOVO APPROCCIO

La tesi premiata ha riguardato l'utilizzo di un innovativo foto-reattore per la riduzione di CO₂ operante ad alta pressione. Il lavoro si è focalizzato sullo studio di hole scavengers alternativi e rinnovabili, test di nuovi catalizzatori e lo sviluppo di catalizzatori supportati tramite l'aiuto di stampa 3D.

Nell'ultimo secolo, e in particolare negli ultimi due decenni, la temperatura della superficie terrestre è aumentata costantemente. L'emissione di CO₂ causata dall'uso di combustibili fossili è stata ampiamente considerata come il principale responsabile antropico dell'aumento della temperatura. Tuttavia, l'economia mondiale si basa ancora oggi sull'uso di fonti fossili come vettore energetico; ad esempio appena il 10-15% del petrolio estratto e raffinato viene utilizzato nel settore chimico [1]. Una fonte rinnovabile che può essere considerata teoricamente infinita e che non produce anidride carbonica quando viene sfruttata è la luce solare che colpisce ogni giorno il nostro pianeta. Attualmente l'energia solare viene sfruttata principalmente attraverso l'uso di pannelli fotovoltaici ma, nell'ultimo decennio, la fotocatalisi ha guadagnato sempre più attenzione [2]. In particolare, la fotoriduzione del CO₂ è uno dei modi più promettenti per immagazzinare l'energia solare e convertire questo gas di scarto in prodotti a più elevato valore aggiunto, il tutto in condizioni blande e utilizzando acqua come solvente, con un basso

impatto ambientale. I catalizzatori impiegati sono semiconduttori, che, quando colpiti da un fotone di lunghezza d'onda appropriata, sono in grado di promuovere un elettrone dalla banda di valenza (E_v) alla banda di conduzione (E_c), lasciando dietro di sé una buca. Quest'ultima può favorire una reazione di foto-ossidazione (H₂O) mentre l'elettrone eccitato può dar luogo ad una reazione di foto-riduzione, nel caso specifico di CO₂, che può essere convertito in acido formico, formaldeide, metanolo o metano. Il cuore del processo è un innovativo fotoreattore ad alta pressione (riportato in Fig. 1) che consente di eseguire la reazione in fase acquosa fino a 20 bar. Per generare la radiazione UV viene utilizzata una lampada a 2 bulbi da 125 W cad. a vapori di

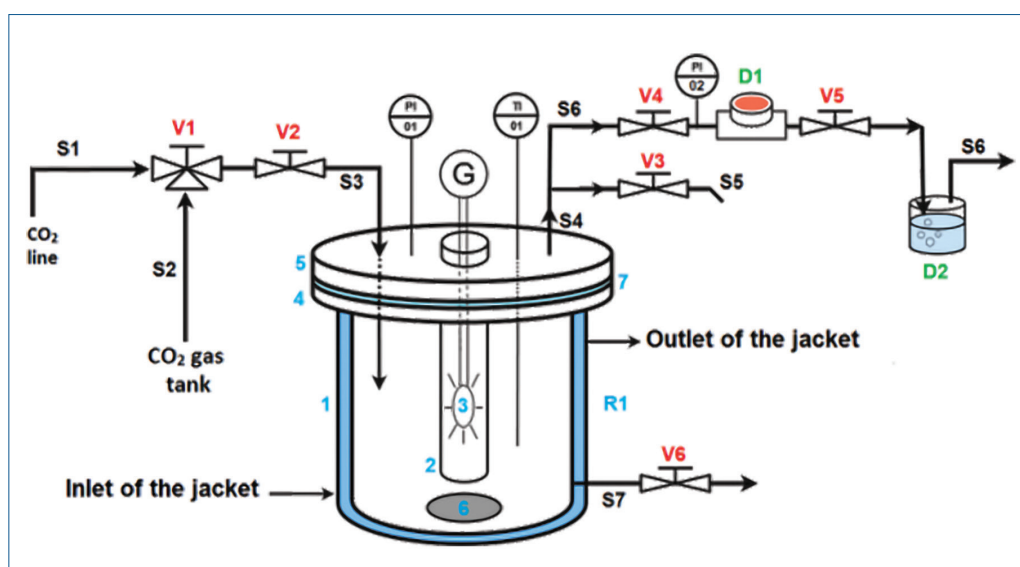


Fig. 1 - Schema del fotoreattore batch operante ad alta pressione

A Matteo Tommasi è stato conferito il premio 'Miglior tesi di Laurea Magistrale' 2023 dalla Divisione di Chimica industriale della SCI.

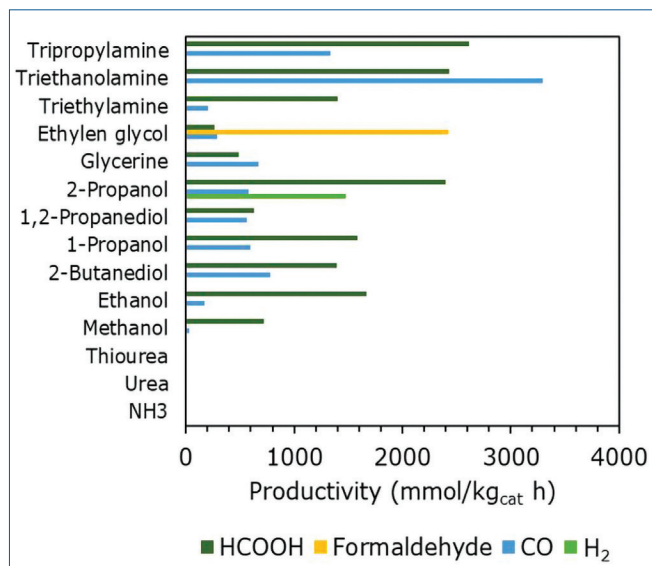


Fig. 2 - Produttività di diversi HS - P25 a pH 14, 80 °C e 8 bar per 6 h. Da [4]

Hg a media pressione. HPLC e GC completano il setup, permettendo la quantificazione, rispettivamente, dei prodotti liquidi e di eventuali gas ottenuti. Una scelta oculata del pH di lavoro permette di massimizzare la produzione di HCOOH, ad esempio operando a pH 14. Quando la fotoreduzione del CO₂ viene effettuata in fase liquida, un ruolo fondamentale è svolto dall'*hole-scavenger* (HS). Quest'ultimo non è altro che un composto capace di donare elettroni alla banda di valenza del semiconduttore per ridurre il tasso di ricombinazione di e⁻/h⁺, aumentando di conseguenza la velocità di reazione. L'HS inorganico usato per il confronto delle produttività dei diversi catalizzatori è il solfito di sodio (Na₂SO₃), che consente di raggiungere elevatissime produttività se confrontate con la letteratura. Tuttavia, nel corso di questo lavoro una parte è stata dedicata allo studio dell'influenza di diversi *hole-scavengers* organici. Oltre all'influenza di HS alternativi sono state investigate le produttività di nuovi catalizzatori e la relativa procedura di immobilizzazione su supporti vetrosi. Innanzitutto, sono stati condotti diversi test utilizzando come catalizzatore la titania P25 (Evonik), un noto benchmark, in combinazione con vari HS organici e inorganici. L'obiettivo era quello di identificare un composto di origine rinnovabile o proveniente da rifiuti come alternativa al solfito di sodio. I risultati ottenuti hanno mostrato che la

scelta dell'HS non è semplice e hanno sottolineato la difficoltà di trovare alternative rinnovabili al solfito di sodio attualmente in uso (Fig. 2). Le prove sono state eseguite a pH 14 per massimizzare la solubilità del CO₂ e la selettività dell'acido formico, ottenuto come unico prodotto. La concentrazione di catalizzatore utilizzata è stata pari a 0,031 g/L mentre le moli di HS utilizzate sono rimaste costanti. Tra le alternative testate, l'ammoniaca non ha mostrato alcuna attività, probabilmente a causa della combinazione dell'ammoniaca con il radicale ossidrilico generato dalla luce UV anziché con le buche fotogenerate. Le produttività dell'acido formico, quando si utilizzano gli alcoli, variano notevolmente a seconda dell'HS utilizzato. In particolare, il 2-propanolo ha mostrato notevoli produttività in HCOOH e H₂ rispettivamente di 2,4 mol/kg_{cat} h e 1,5 mol/kg_{cat} h, mostrando anche una certa selettività per l'acido acetico. Ulteriori test hanno dimostrato che la presenza di acido acetico è legata all'ossidazione dell'acetone formatosi. Come suggerito da alcuni autori, l'acetone può essere adsorbito sulla superficie del biossido di titanio e può portare alla formazione di un intermedio chetonico che subisce un processo di espulsione di un radicale metile, lasciando un acetato adsorbito che può essere ulteriormente ossidato ad acido acetico [3].

Riguardo alla sintesi e ai test di catalizzatori diversi per questa applicazione, TiO₂ e WO₃ puri e un composito di WO₃/TiO₂ sono stati prodotti tramite l'utilizzo di un apparato di Flame-Spray-Pyrolysis (FSP) utilizzando DMF come solvente. La produttività è stata confrontata con quella del TiO₂ P25 commerciale. Il WO₃ ha mostrato un valore di produttività molto simile a quello degli altri ossidi puri, mentre il composito WO₃/TiO₂ ha mostrato una produttività 2,5 volte maggiore verso l'acido formico. L'aumento di attività del catalizzatore è dovuto alla formazione di una etero-giunzione Z-scheme in grado di ridurre la ricombinazione di carica dei singoli catalizzatori. Come ulteriore materiale sensibile nel campo visibile, il graphitic carbon nitride (g-C₃N₄) è stato preparato mediante decomposizione termica utilizzando la melammina come precursore. Il g-C₃N₄, ottenuto a 550 °C e 120 W come potenza di esfoliazione, mostra una produttività di HCOOH e H₂ rispettivamente di 8,2 mol/kg_{cat} h e

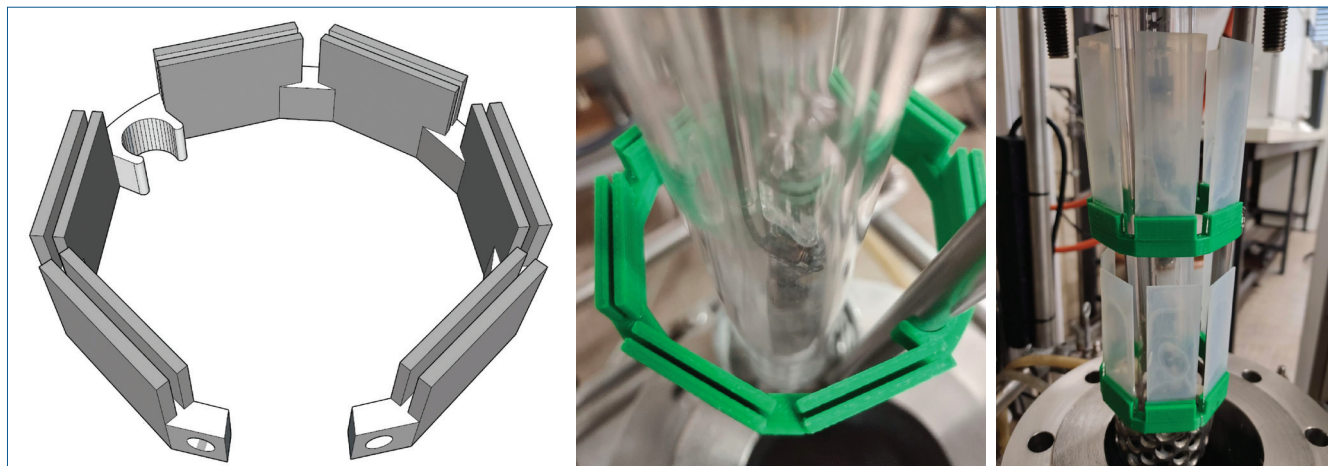


Fig. 3 - Supporto 3D per lastre: a) modello 3D; b) dettaglio della clip; c) setup completo. Riprodotto da [5] (CC BY 4.0)

3,52 mol/kg_{cat} h, risultando più attivo del P25 nelle stesse condizioni. Dopo il trattamento di sonicazione con ultrasuoni (US) al fine di delaminare la struttura 2D, è stato testato a diversi tempi di reazione per studiare l'effetto della concentrazione di HS sui prodotti. Il test ha confermato che la produttività dell'acido formico ha iniziato a diminuire quando la conversione dell'HS ha iniziato ad avvicinarsi al 100% ed è iniziato il foto-reforming dell'acido formico prodotto, con conseguente aumento della produzione di H₂. Il g-C₃N₄ è stato poi utilizzato per sintetizzare diversi catalizzatori secondo un concetto Z-scheme mediante accoppiamento con triossido di tungsteno. I catalizzatori composti sintetizzati non hanno mostrato chiari vantaggi rispetto al g-C₃N₄ esfoliato. Confrontando l'energia totale immagazzinata nei prodotti ottenuti con g-C₃N₄ o con diversi composti, è possibile notare che il g-C₃N₄ esfoliato con US a 120 W ha mostrato prestazioni migliori rispetto a tutti i composti.

Infine, una serie di catalizzatori sintetizzati all'Università Ca' Foscari Venezia, tra i quali titanato di bario e ossido di zinco, eventualmente addizionati con nanoparticelle (NPs) di CuO, sono stati testati ad alta pressione. La deposizione di NPs di CuO non ha mostrato effetti positivi sulla produttività dell'acido formico, con il BaTiO₃ che, con una produttività di 36,87 mol/kg_{cat} h ha mostrato le migliori prestazioni.

L'utilizzo di un catalizzatore in polvere disperso in soluzione rappresenta uno degli ostacoli principali al funzionamento in continuo dell'impianto o per

il passaggio alla fase gas. Sebbene la tecnologia di foto-riduzione non abbia ancora un elevato livello di maturità, lo sviluppo di un metodo di deposizione economico, semplice e scalabile, come il dip-coating, rappresenta il primo passo verso il funzionamento in continuo e l'implementazione industriale e risulta di grande interesse applicativo. Delle lastre per microscopio in vetro sono state utilizzate come supporto per depositare biossido di titanio in polvere (P25). Le strutture di supporto delle lastre sono state appositamente progettate tramite software di design 3D e successivamente realizzate in diversi materiali (PET, ABS, PP, acciaio) attraverso l'uso della tecnologia di stampa 3D. In Fig. 3 è possibile osservare: a) il modello finale, b) dettaglio della clip di aggancio della struttura di supporto intorno alla camicia in quarzo e c) supporto montato con 12 vetrini alloggiati davanti ai bulbi della lampada UV. Il biossido di titanio (P25) depositato su lastre è stato modificato tramite deposizione di Ag (0,01 M AgNO₃) ed è stato testato per la fotoreduzione di CO₂. La produttività a 24 h dell'acido formico ottenuta con il catalizzatore depositato Ag/P25 è risultata circa tre volte quella ottenuta con P25 disperso, con una produttività di acido formico pari a ca. 20 mol/kg_{cat} h e 6 mol/kg_{cat} h, rispettivamente. Il catalizzatore depositato ha mostrato anche una produttività di idrogeno pari a un sesto di quella registrata con il P25 disperso. Nonostante ciò risulta importante sottolineare come il catalizzatore depositato eviti il problema della separazione della polvere di ca-



talizzatore dalla miscela liquida e rappresenta un punto di partenza per l'operazione in continuo [5].

Ringraziamenti

Ringrazio vivamente la Divisione di Chimica Industriale per aver premiato il mio lavoro di tesi. I lavori in oggetto sono stati svolti presso l'Università degli Studi di Milano, nel gruppo della Prof.ssa Ilenia Rossetti, che ringrazio sentitamente. Ringrazio inoltre il prof. Federico Galli per la parte di lavoro che ho avuto modo di svolgere in Canada presso l'Università di Shèrbrooke (QC).

Gli autori sono grati per il contributo finanziario di Fondazione Cariplo attraverso il finanziamento 2021-0855 - "SCORE - Solar Energy for Circular CO₂ Photoconversion and Chemicals Regeneration", finanziato nell'ambito del bando Circular Economy 2021 ed inoltre il MUR per il finanziamento del progetto "P20227LB45 - SCORE2 - Solar-driven CONveRision of CO₂ with HP-HT photorEactor" nell'ambito del PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR) Missione 4 "Istruzione e Ricerca" - Componente C2 Investimento 1.1, "Fondo per il programma nazionale di ricerca e per i progetti di rilevante interesse nazionale (PRIN)".

BIBLIOGRAFIA

- [1] A.H. Tullio, *C&EN Glob. Enterp.*, 2019, **97**, 26.
- [2] K. Li *et al*, *Catal. Today*, 2014, **224**, 3.
- [3] M.A. Henderson, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 12062.
- [4] M. Tommasi *et al*, *DGMK Tagungsbericht*, 2022, **3**, 134.
- [5] M. Tommasi *et al.*, *Energies*, 2023, **16**, 4990.

A Novel approach to CO₂ photoreduction

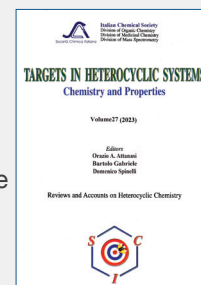
The activity related to the "Best MSc Thesis 2023" award sponsored by the Italian Division of Industrial Chemistry involved the use of an innovative photo-reactor for CO₂ reduction operating at high pressure. The work involved the study of alternative and renewable hole scavengers, the testing of new catalysts, and the development of catalysts supported through the help of 3D printing.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 27

È disponibile il 27° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele e Domenico Spinelli

https://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_27_2023



Sono disponibili anche i volumi 1-26 della serie.

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

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

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

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

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



CICLODESTRINE E FARMACI IN TERAPIE INNOVATIVE

Le ciclodestrine sono anelli di glucosio idrofilici e biocompatibili, utilizzati in ambito farmaceutico per solubilizzare in acqua, proteggere e trasportare farmaci idrofobici, in seguito alla formazione di complessi supramolecolari. Il loro utilizzo è stato dimostrato efficace sia per ri-potenziare antibiotici attualmente in uso che per lo sviluppo di nuove terapie mirate per il cancro.

Le ciclodestrine (CD) sono oligosaccaridi macrociclici, idrofilici e biocompatibili, industrialmente prodotti per via enzimatica da amido naturale [1]. Esse sono costituite da molteplici unità di α -D-glucopiranosio (glucosio) collegate da legami α (1-4) glicosidici a formare anelli a forma di tronco di cono (Fig. 1A). L'apertura più stretta è contraddistinta dalla presenza di gruppi ossidrilici (-OH) primari (uno per glucosio, posizione 6), mentre l'apertura più larga è caratterizzata da -OH secondari (due per glucosio, posizioni 2 e 3), che creano una rete di legami a idrogeno fra loro conferendo rigidità all'anello e mantenendo la cavità aperta. I derivati maggiormente noti di CD sono costituiti da 6, 7 o 8 molecole di glucosio e sono denominati rispettivamente α CD, β CD e γ CD. La presenza di numerosi gruppi ossidrilici conferisce alle molecole un'ottima solubilità in acqua e la rende un substrato molto versatile dal punto di vista sintetico. Grazie alla reattività specifi-

ca di ciascun -OH, con opportuno design sintetico è possibile modificare selettivamente le proprietà chimico-fisiche delle molecole quali solubilità, carica elettrostatica, flessibilità e dimensione della cavità. Quest'ultima, inoltre, nonostante la generale idrofilia delle CD, presenta uno spiccato carattere idrofobico, per via dei numerosi legami C-H che la popolano. E proprio in questa caratteristica risiede la peculiarità delle CD: molecole idrofobiche di dimensioni idonee possono interagire supramolecolarmente con l'interno della cavità, formando dei complessi *host-guest* in grado di solubilizzare in acqua, proteggere e trasportare numerosi target idrofobici (Fig. 1B). Questa capacità di formare complessi non covalenti, ha permesso alle CD di essere impiegate in diverse tecnologie, ma, grazie al loro profilo altamente biocompatibile e non tossico, le CD hanno espresso il massimo potenziale in ambito farmaceutico. Infatti, derivati di questa famiglia sono stati approvati

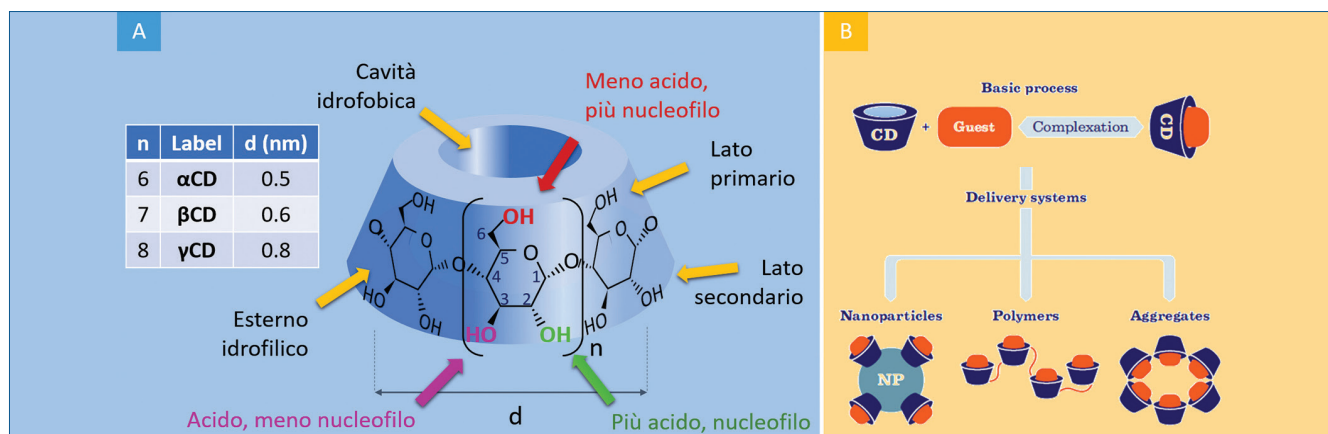


Fig. 1 - A) Struttura chimica e caratteristiche principali di α CD, β CD e γ CD; B) processo base di complessazione *host-guest* supramolecolare fra CD (*host*) e molecole idrofobiche (*guest*)

A Marco Agnes è stato conferito il premio 'Chimica organica per le scienze dalla vita junior' 2023 dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

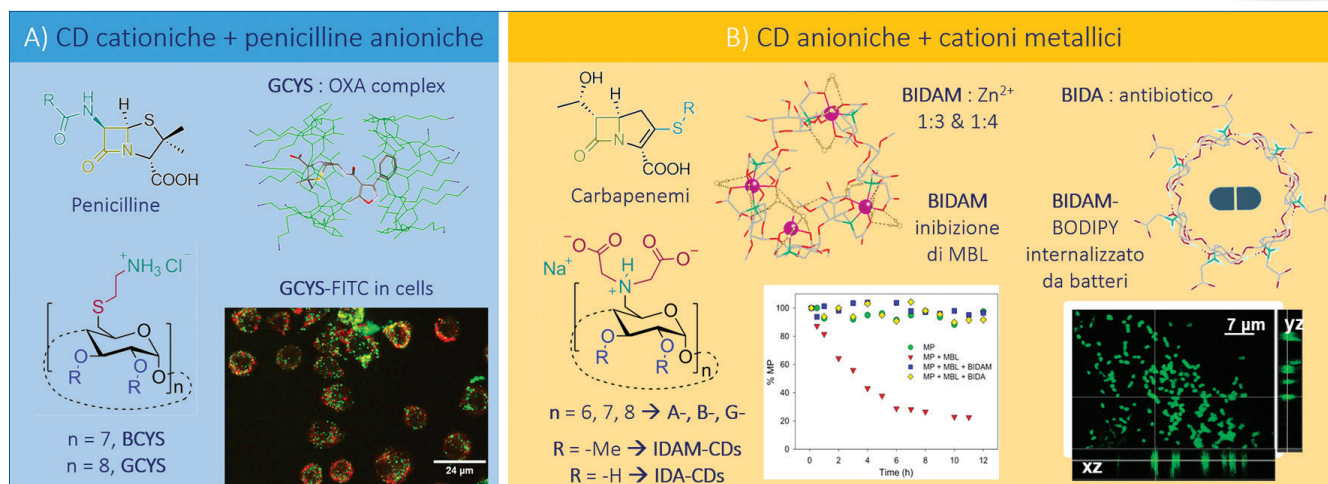


Fig. 2 - A) Struttura chimica di penicilline e BCYS/GCYS, modello di complesso 1:2, OXA:GCYS e immagine confocale di GCYS-FITC fluorescente internalizzata da macrofagi; B) struttura chimica di carbapenemi e A-, B-, G-IDAM-CD/IDA-CD; struttura ottimizzata di complesso 1:4, BIDAM:Zn²⁺ e BIDA:antibiotico; immagine confocale di BIDAM-BODIPY fluorescente internalizzata da cellule batteriche: nel grafico si può osservare l'efficacia delle CD nel contrastare l'azione idrolitica di MBL su carbapenemi

da diverse farmacopee (USA, Giappone, Europa) e sono stati formulati e commercializzati sia come eccipienti di farmaci instabili e insolubili in acqua, sia come veri e propri agenti terapeutici. Di seguito, verranno descritti alcuni esempi di come queste molecole duttili ed innocue possano essere ingegnerizzate *ad hoc* per lo sviluppo di terapie mirate ed efficaci.

Nell'ambito del progetto **Cyclon Hit**, un consorzio europeo composto da enti pubblici e privati finanziato dalla Commissione Europea (CE) per poco meno di 4 milioni di euro nel periodo 2014-2018, diversi derivati di CD sono stati preparati e testati come possibili rinforzi per il trattamento di infezioni batteriche. L'abuso di trattamenti antibiotici in ambito umano, veterinario e agricolo ha indotto lo sviluppo e il proliferare di ceppi batterici resistenti ai più comuni farmaci, con la conseguenza che, ad oggi, non esistono formulazioni che non ne soffrano. La tragicità di questa situazione è stata sottolineata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel **2016** prima e poi nel **2021** avviando delle *Call for Action* per sollecitare il mondo della ricerca a dedicarsi a questo problema. In tutta risposta, buona parte di questo progetto si è focalizzata sugli antibiotici β-lattamici e, in particolare, nelle due sotto-classi Penicilline e Carbapenemi.

Penicilline [2]

Le penicilline sono la prima classe di antibiotici scoperti e quella tuttora maggiormente presente sul mercato. Il meccanismo di resistenza più specifico sviluppato nei loro confronti consiste nella produzione da parte dei batteri di enzimi chiamati β-latt-

amasi (BL) che disattivano la molecola idrolizzando l'anello β-lattamico caratteristico di queste molecole. Sono state quindi prodotte delle CD cariche positivamente grazie a catene cisteaminiche opportunamente funzionalizzate sul lato primario di βCD (BCYS) e γCD (GCYS) (Fig. 2A). Dopo averne valutato le proprietà chimico-fisiche con spettroscopia NMR (grado di protonazione e conformazione delle catene laterali in soluzioni acquose neutre), si sono studiate le interazioni fra CD e diverse penicilline, utilizzando sia NMR che Calorimetria Isotermica di Titolazione (ITC). I parametri termodinamici hanno mostrato una forte interazione fra oxacillina (OXA) e GCYS e il complesso si è dimostrato efficace nello stabilizzare OXA in presenza di BL (*oxa-1*) riuscendo anche a penetrare in cellule sane senza essere tossico.

Carbapenemi [3]

I carbapenemi sono antibiotici β-lattamici ad ampio spettro, efficaci anche contro molti batteri resistenti ad altri trattamenti. Sono però suscettibili ad alcuni enzimi specifici, le metallo-β-lattamasi (MBL) che riescono ad agire grazie alla presenza nel loro sito attivo di due cationi metallici di Zn²⁺. È stato quindi ottimizzato un processo per produrre CD funzionalizzate con gruppi imminodiacetici in grado di legare (*chelare*) i cationi metallici e disattivare le MBL (Fig. 2B). Le CD-chelanti sono state prodotte sia con gruppi metossilici in posizione 2 e 3, aumentando la flessibilità della molecola, ma compromettendone le capacità di complessazione *host-guest*, sia lasciando i gruppi ossidrilici sul lato secondario, mantenendo le molecole più rigide, ma in grado di

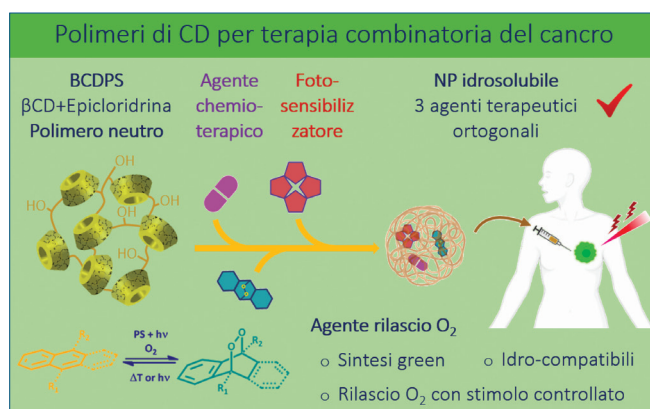


Fig. 3 - Schematica rappresentazione dell'idea sviluppata all'interno del progetto HypoCyclo

ospitare molecole idrofobiche all'interno della cavità. Questo set di molecole è stato testato sia *in vitro*, dando risultati molto promettenti come inibitori di MBL, sia *in vivo*, dimostrando assoluta biocompatibilità e atossicità. Queste CD sono state brevettate e in attesa di sviluppo futuro.

Antitumorali

Il progetto Europeo **HypoCyclo** (2020-2023) era indirizzato allo sviluppo di nuove terapie tumorali. I trattamenti attualmente in uso sono invasivi e spesso non risolutivi e sia la **CE** che l'**OMS** hanno lanciato programmi di sviluppo per cure nuove e mirate. In questo progetto è stato utilizzato un polimero altamente idrosolubile costituito da diverse CD connesse tra loro da catene idrossipropiliche (BCDPS) [4] e in grado di formare nanoparticelle (NP) in acqua per lo sviluppo di terapie combinatoriali selettive [5]. L'obiettivo era di ottenere delle NP che potessero combinare un agente chemioterapico con un fotosensibilizzatore che permettesse di effettuare la terapia fotodinamica quando irraggiato con luce rossa in grado di penetrare l'epidermide. Essendo però noto che queste terapie riducono la loro efficacia in condizioni di ipossia (mancanza di ossigeno molecolare, O₂, tissutale), caratteristica dei tumori solidi, si è lavorato per aggiungere un terzo agente terapeutico che avesse lo scopo di rilasciare O₂ in maniera controllata (Fig. 3). Il progetto ha sviluppato degli endoperossidi aromatici ottimizzando un processo di sintesi *green* [6] in grado di rilasciare O₂ per termolisi. La complessazione all'interno di BCDPS è stata dimostrata spettroscopicamente per tutti e tre gli agenti anche in combinazione fra loro, risultando possibile senza impattare sulle proprietà chimico-fisiche di ciascun componente. Attualmente sono in corso test biologici per valutarne tossicità ed efficacia dei dosaggi.

Conclusioni

I risultati delle ricerche fin qui presentati descrivono il grande potenziale delle CD nell'ambito dello sviluppo di terapie efficaci e mirate e della medicina personalizzata. Il futuro di queste molecole è ancora da scrivere, ma la loro estrema versatilità lascia presagire il grande impatto multidisciplinare che avranno in vari ambiti di ricerca.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato finanziato dai progetti europei CyclonHit (#608407) e HypoCyclo (#894942), mentre il lavoro attuale di MA è finanziato da MUR, PNRR e UE (NextGenerationEU) all'interno del progetto **Eco-sister**. L'autore ringrazia la Società Chimica Italiana e, in particolare, il Presidente e tutto il Direttivo della Divisione di Chimica Organica per il **Premio alla Ricerca Junior** conferito nel 2023 nell'ambito della Chimica Organica per le Scienze della Vita. Si ringrazia la Dr.ssa E. Bandini per la candidatura e il Dr. N. Armaroli, la Dr.ssa I. Manet, il Dr. P. Dambruoso, il Prof. D. Pasini e il prof. M. Calvaresi per il sostegno. Inoltre, l'autore ringrazia il Dr. M. Malanga e la Dr.ssa K. Yannakopoulou per le proficue supervisioni e collaborazioni, oltre a tutti i membri del gruppo di ricerca PHEEL dell'istituto ISOF-CNR di Bologna.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Crini, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 21, 10940, DOI: <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- [2] M. Agnes *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 2017, **531**(2), 480, DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.04.080](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.080)
- [3] a) M. Agnes *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, 2023, **321**, 121323, DOI: [10.1016/j.carbpol.2023.121323](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121323);
b) M. Agnes *et al.*, *European Patent*, **EP3714904A1**, 2023.
- [4] M. Agnes *et al.*, *Macromol. Biosci.*, 2022, **22**, 2200090, DOI: [10.1002/mabi.202200090](https://doi.org/10.1002/mabi.202200090)
- [5] E. Pancani *et al.*, *RSC Adv.*, 2023, **13**, 10923, DOI: [10.1039/D3RA01782F](https://doi.org/10.1039/D3RA01782F)
- [6] M. Agnes *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2023, e202300511, DOI: [10.1002/chem.202300511](https://doi.org/10.1002/chem.202300511)

Cyclodextrins and Drugs As Innovative Therapies

Cyclodextrins are hydrophilic, biocompatible macrocycles consisting of glucose units, used in the pharmaceutical field to solubilize in water, protect and deliver hydrophobic drugs upon formation of supramolecular complexes. Their use has been demonstrated to be effective both in the re-activation of current antibiotic formulations and in the development of novel combinatorial cancer therapies.



RADICALI LIBERI E MATERIALI MOLECOLARI

I radicali liberi inerti sono tra le specie organiche più promettenti per lo sviluppo di materiali molecolari multifunzionali. Hanno trovato impiego in svariati settori, spaziando dal magnetismo molecolare all'optoelettronica organica. Recentemente abbiamo impiegato tali specie a valenza aperta anche nel campo del bio-imaging e del bio-sensing, estendendo il ventaglio di possibili applicazioni per queste affascinanti specie chimiche.

Nel 1900, il chimico ucraino (allora Impero Russo) Moses Gomberg gettava le fondamenta della chimica dei radicali liberi con il suo lavoro intitolato "An Instance of Trivalent Carbon: Triphenylmethyl" [1]. Nel tentativo di sintetizzare l'esafeniletano, egli aveva involontariamente ottenuto il radicale del trifenilmetano (o radicale tritilico) (Fig. 1), una specie sufficientemente stabile da poter essere isolata in atmosfera inerte. Tale evidenza sfidava la convinzione che il carbonio dovesse necessariamente formare quattro legami e per questo venne inizialmente accolta da un certo scetticismo [2]. Tuttavia, già negli anni Trenta i radicali erano divenuti un argomento che potremmo definire *mainstream* nell'ambito della chimica fisica organica. Fu però alla fine degli anni Sessanta, grazie al chimico spagnolo Manuel Ballester, che vennero gettate le basi per trasformare i radicali tritilici in materiali molecolari multifunzionali. Utilizzando le reazioni di

perclorurazione da lui precedentemente sviluppate, Ballester sintetizzò dapprima il perclorotifenilmetano, che, una volta trattato con base forte e successivamente ossidato, dà la formazione del perclorotrifenilmetil radicale (PTM) (Fig. 1) [3].

Il PTM a differenza del radicale tritilico è una specie totalmente inerte, sia in soluzione che in presenza di ossigeno, nonostante abbia un elettrone spaiato (valenza aperta) su un atomo di carbonio. Si stima che il tempo di dimezzamento del PTM sia dell'ordine delle centinaia di anni. Tale inerzia chimica è dovuta principalmente alla presenza dei sei atomi di cloro nelle posizioni orto, i quali esercitano una duplice azione:

- costringono la molecola ad assumere una forma ad elica, inducendo una torsione dei sostituenti fenilici che limita la delocalizzazione dell'elettrone spaiato su di essi;
- una volta confinato sul carbonio metilico, l'elettrone spaiato è protetto da una "gabbia" di alogeni, che impediscono anche a piccole molecole come l'ossigeno di potervi reagire.

Il risultato è una specie puramente organica e paramagnetica, che ha sin da subito affascinato numerosi ricercatori nell'ambito del magnetismo molecolare e non solo, viste le interessanti proprietà elettroniche e ottiche. Tra queste,

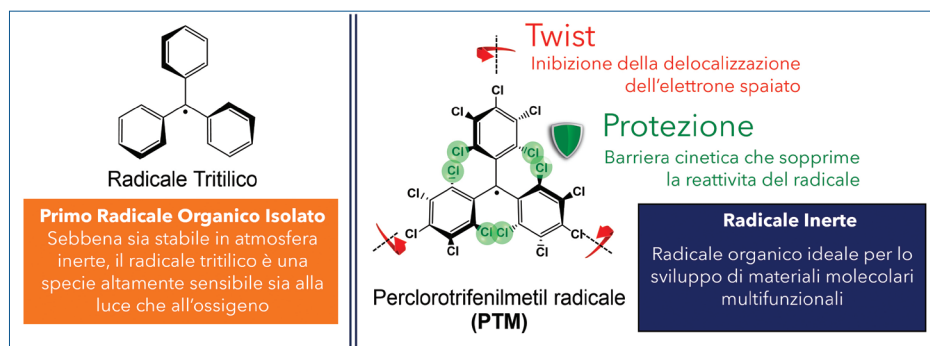


Fig. 1 - Strutture molecolari del radicale tritilico (sinistra), e del suo analogo inerte PTM (destra). La presenza di sei atomi di cloro nelle posizioni orto sono alla base della sua straordinaria stabilità

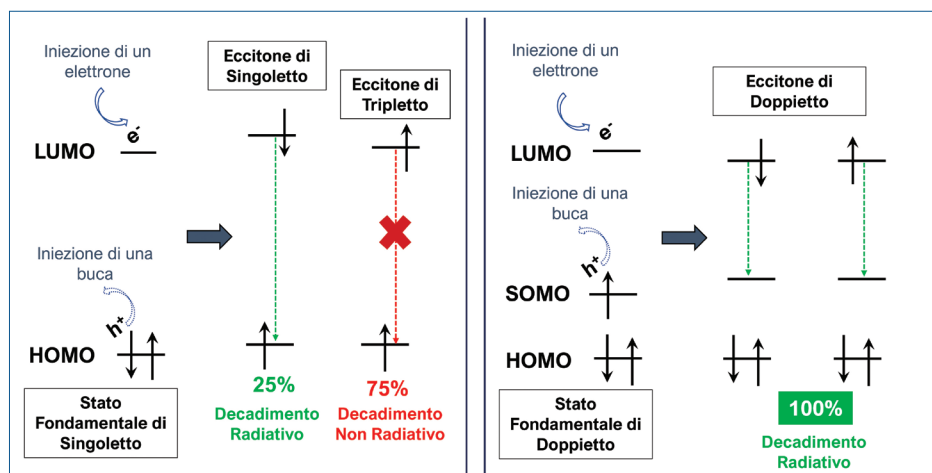


Fig. 2 - Rappresentazione schematica del processo di formazione di eccitoni in molecole con configurazione elettronica a valenza chiusa (sinistra) e valenza aperta (destra)

una delle più affascinanti è sicuramente la fluorescenza. Nonostante l'assenza di un esteso sistema coniugato, i derivati del PTM mostrano emissione ad elevata lunghezza d'onda, tra il giallo-arancio e il rosso, in funzione della natura e del numero degli alogeni presenti nella struttura [4, 5]. Accoppiando questi radicali (elettron-accettori), con dei gruppi elettron-donatori, è possibile ottenere dei derivati di tipo donatore-accettore altamente fluorescenti e fotostabili, con un'emissione tra il profondo rosso e il vicino infra-rosso (NIR). È però nel 2015 che questi radicali si impongono come una delle più rilevanti novità nel mondo dell'elettroluminescenza organica [6]. Tipicamente, fluorofori a valenza chiusa presentano una molteplicità di spin di singoletto. Quando vengono utilizzati come emettitori nei diodi organici emettitori di luce (OLED), essi si rivelano estremamente inefficienti a causa del cosiddetto "problema della statistica di spin", ovvero solo il 25% delle cariche iniettate nel dispositivo (elettroni e buche) potrà ricombinarsi radiativamente (formazione di eccitoni di singoletto), mentre il 75% degli eccitoni saranno di tripletto e ricombineranno per via non radiativa (Fig. 2).

Per ovviare a questo problema si utilizzano dei complessi organometallici (generalmente dell'iridio e del platino) fosforescenti, cioè in grado di emettere da stati eccitati di tripletto e che quindi non risentono del problema della statistica di spin. I radicali hanno invece una molteplicità di spin di doppietto e, proprio grazie alla loro valenza aperta, non sono soggetti al problema della statistica di spin. In que-

sto modo è possibile generare fino al 100% di eccitoni di doppietto, ottenendo dispositivi estremamente efficienti (efficienza quantica interna del 100%) senza ricorrere all'utilizzo di metalli preziosi (Fig. 2) [7]. Anche nell'ambito della visualizzazione e dello studio dei tessuti biologici, i derivati del PTM possono rivelarsi dei materiali molecolari estremamente interessanti, basti pensare alla possibilità di accoppiare differenti tecniche di *imaging* come la fluore-

scenza e la risonanza magnetica, utilizzando un'unica sonda. A tale scopo, nel tentativo di sviluppare delle nanoparticelle organiche dopate con un derivato del PTM, il tris(2,4,6-triclorofenil)metil radicale (TTM), abbiamo scoperto un'ulteriore proprietà di questi radicali, cioè quella di formare eccimeri quando vengono confinati in matrici solide [8]. Variando la quantità di TTM all'interno di nanoparticelle costituite dal suo precursore (TTM- α H) (Fig. 3), è possibile indurre la formazione di eccimeri con emissione attorno ai 660-670 nm, in quella che viene chiamata la prima finestra di trasparenza dei tessuti biologici (dove appunto si ha la massima penetrazione della luce nel tessuto). Il confinamento del radicale in un ambiente rigido come quello della nanoparticella permette di incrementare notevolmente sia l'efficienza quantica di fluorescenza che la fotostabilità, aprendo all'utilizzo di tali sistemi *host-guest* come potenziali sonde per la visualizzazione dei tessuti biologici. Inoltre, scegliendo opportunamente la quantità di radicale, è possibile ottenere dei sistemi con emissione duale, cioè dovuta sia al monomero (570 nm) che all'eccimero. Variando la temperatura è possibile promuovere la dissociazione dell'eccimero determinando, quindi, una riduzione della sua luminescenza, mentre l'emissione dal monomero rimane pressoché invariata. Monitorando il rapporto tra l'intensità della fluorescenza del monomero (I_M) e dell'eccimero (I_E) al variare della temperatura è possibile sviluppare un termometro sub-micrometrico (il diametro delle particelle è di circa 100 nm) avente un segnale ratiometrico, cioè non basato su

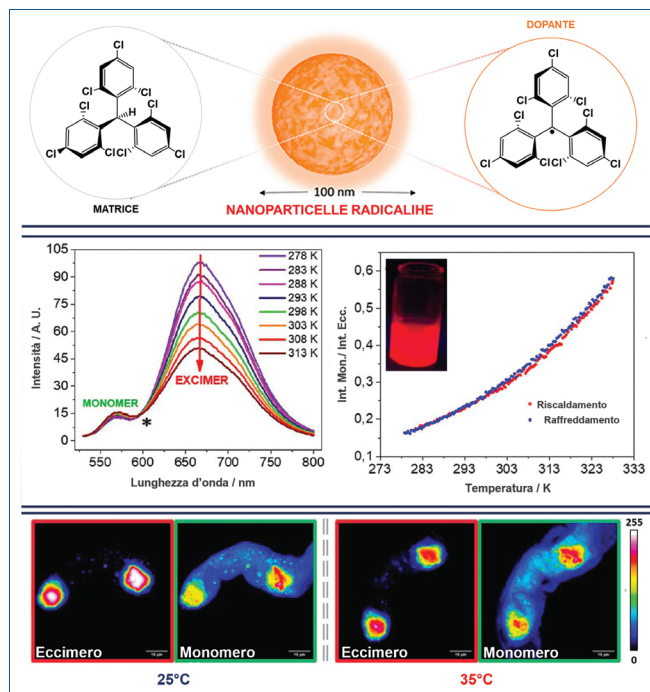


Fig. 3 - In alto: rappresentazione delle nanoparticelle radicaliche ottenute utilizzando il precursore del radicale (TTM- α H) come matrice e il radicale (TTM) come dopante. In funzione della concentrazione del radicale è possibile avere emissione monomerica (bassa percentuale di TTM) o eccimerica (alta concentrazione di TTM); al centro: spettro di emissione di una sospensione di nanoparticelle dopate con il 20% in peso di TTM al variare della temperatura (sinistra) e segnale ratiometrico della temperatura ottenuto dal rapporto dell'intensità della banda monomerica e della banda eccimerica in funzione della temperatura (destra). Insetto foto della sospensione di nanoparticelle in acqua a temperatura ambiente irraggiata a 365 nm; in basso: immagine, a due differenti temperature, al microscopio confocale dell'intestino di un *C. elegans* dopo aver ingerito le nanoparticelle dopate col radicale TTM (20% in peso). Il riquadro verde riporta l'intensità nella regione 420-670 nm (monomero), il riquadro rosso nella regione (620-720 nm). Utilizzando l'approccio ratiometrico è possibile apprezzare variazioni di 0,6 °C [9]

una misura di intensità assoluta bensì da un rapporto di due segnali, il che offre il vantaggio di ottenere un segnale di luminescenza indipendente dalla concentrazione. Tali sistemi sono stati quindi impiegati come nanotermometri per la misurazione *in vivo* della temperatura all'interno di *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) [9], un verme nematode trasparente lungo circa 1 mm, tipicamente utilizzato come organismo modello. Le nanoparticelle non hanno mostrato alcuna tossicità a seguito dell'ingestione da parte dei *C. elegans*, e, una volta nell'intestino del verme, è stato possibile monitorarne le variazioni di temperatura andando a misurare il rapporto I_M/I_E (Fig. 3).

Vista la semplicità di realizzazione, la stabilità colloidale, l'elevata sensibilità ($3,4\% \cdot K^{-1}$ a 328 K) e la biocompatibilità di tali sistemi, è evidente il loro potenziale nell'ambito della nanotermometria biologica, anche in combinazione con tecniche di visualizzazione basate su fenomeni ottici non lineari come la microscopia a due fotoni [10]. Queste sono solo alcune delle potenzialità di questi sistemi nell'ambito dell'optoelettronica e della fotonica organica, e, grazie al continuo sviluppo di nuove strutture molecolari, è logico aspettarsi l'ampliamento delle possibili applicazioni di questa classe di fluorofori come sistemi fotofunzionali.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1900, **22**, 757.
- [2] J.M. McBride, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 2009.
- [3] M. Ballester, J. Riera *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2215.
- [4] P. Mayorga-Burrezo, V.G. Jiménez *et al.*, *Chem. - A Eur. J.*, 2020, **26**, 3776.
- [5] D. Mesto, Y. Dai *et al.*, *European J. Org. Chem.*, 2023, **26**, DOI: [10.1002/ejoc.202201030](https://doi.org/10.1002/ejoc.202201030).
- [6] Q. Peng, A. Obolda *et al.*, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2015, **54**, 7091.
- [7] S. Gao, Z. Cui, F. Li, *Chem. Soc. Rev.*, 2023, **52**, 2875.
- [8] D. Blasi, D.M. Nikolaidou *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 9313.
- [9] D. Blasi, N. Gonzalez-Pato *et al.*, *Small*, 2023, **19**, DOI: [10.1002/smll.202207806](https://doi.org/10.1002/smll.202207806).
- [10] N. Gonzalez-Pato, D. Blasi *et al.*, *Small Methods*, 2023, **2301060**, DOI: [10.1002/smt.202301060](https://doi.org/10.1002/smt.202301060).

Free-Radicals and Molecular Materials

Inert free radicals are one of the most promising organic species for the development of multifunctional materials. In fact, their use ranged from molecular magnetism to organic optoelectronics. Recently, we have also employed such species having an open-shell valence in bio-imaging and bio-sensing, expanding the range of possible applications for these fascinating chemical species.



CATALISI: DAI POLIMERI AI PRODOTTI NATURALI

Il Premio Junior 2023 in "Chimica organica nei suoi aspetti metodologici" è stato assegnato per lo sviluppo di nuove metodologie catalitiche basate su metalli di transizione per la sintesi stereoselettiva e la funzionalizzazione di alcheni e applicazioni nel campo della chimica dei polimeri. Unendo la catalisi e la chimica dell'organoboro, sono state sviluppate nuove strategie per la sintesi dei polichetidi, culminate nella sintesi totale di un 1,5-poliolo presente in natura.

Il doppio legame carbonio-carbonio è il gruppo funzionale più versatile e utilizzato in sintesi organica, grazie alla varietà di metodi per la sua sintesi e funzionalizzazione. In particolare, i metodi catalitici basati sui metalli di transizione offrono illimitate possibilità nella funzionalizzazione di alcheni, e permettono il controllo della regio- e stereochimica della reazione. La catalisi organometallica stereoselettiva è oggi alla base di innumerevoli processi di sintesi ed è perfettamente integrata negli approcci retrosintetici a nuove molecole chirali. Il suo successo si deve alla profonda comprensione meccanicistica, all'efficienza dei sistemi catalitici e all'ampia disponibilità di leganti chirali e complessi metallici. Nonostante la catalisi organometallica si possa considerare una tecnica matura e perfezionata da decenni di studi e pratica industriale, le esigenze di sostenibilità ambientale mettono in discussione gli approcci classici basati sui metalli preziosi, e tendono a rivalutare i metalli più abbondanti della prima transizione. Inoltre, nuove tendenze nel controllo della stereochimica emergono dalla scoperta di nuove molecole naturali e dall'identificazione di nuovi farmacofori. Tutto ciò rende lo studio della catalisi sempre vivo e contemporaneo e pone nuove sfide alla creatività dei chimici. Da queste premesse nasce il mio percorso di ricerca, che mi ha visto impegnato, prima in Svizzera e poi in Inghilterra, nella ricerca di nuove strategie catalitiche per la sintesi e funzionalizzazione stereoselettiva di alcheni.

Alcheni coniugati

La prima sfida che ho affrontato sotto la guida del Prof. Clement Mazet (Université de Genève) è stata

la sintesi e la funzionalizzazione selettiva di 1,3-butadieni omologhi dell'isoprene, una classe di olefine coniugate rilevanti nella chimica delle fragranze e nell'industria delle gomme. La varietà di dieni accessibili con metodi tradizionali è estremamente limitata e questo ha richiesto lo sviluppo di un metodo di *cross-coupling* che introducesse diversità a partire da sintoni vinilici. Questi ultimi sono stati identificati rispettivamente negli enolfosfati, elettrofili facilmente sintetizzabili dai corrispondenti metil chetoni, e nel vinilmagnesio bromuro. L'utilizzo di precatalizzatori di nichel(II) con fosfine bidentate ha permesso di accoppiare i sintoni vinilici con estrema efficienza e rapidità, ed eccellente compatibilità di gruppi funzionali (Fig 1a). Questo metodo consente ora l'installazione della funzione dienilica su un'ampia varietà di molecole [1]. La funzionalizzazione catalitica dei nuovi dieni è stato argomento di ricerca del gruppo del Prof. Mazet, che ha sviluppato eleganti metodi enantioselettivi con la catalisi di rame e di nichel [2].

Da dieni a polidieni

La rilevanza dei dieni nella chimica dei polimeri ci ha inoltre guidato nello sviluppo di un nuovo metodo di polimerizzazione. In collaborazione con il Prof. Christophe Thomas (Chimie ParisTech), abbiamo sviluppato un metodo di polimerizzazione tandem che, partendo dal precursore enolfosfato, portasse direttamente al polibutadiene, senza isolare il diene intermedio. La strategia di polimerizzazione tandem richiede che i due meccanismi catalitici operino in maniera indipendente nello stesso ambiente di reazione [3]. Questo approccio è stato possibile grazie alla scoper-

A Daniele Fiorito è stato conferito il premio 'Chimica organica nei suoi aspetti metodologici junior' 2023 dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

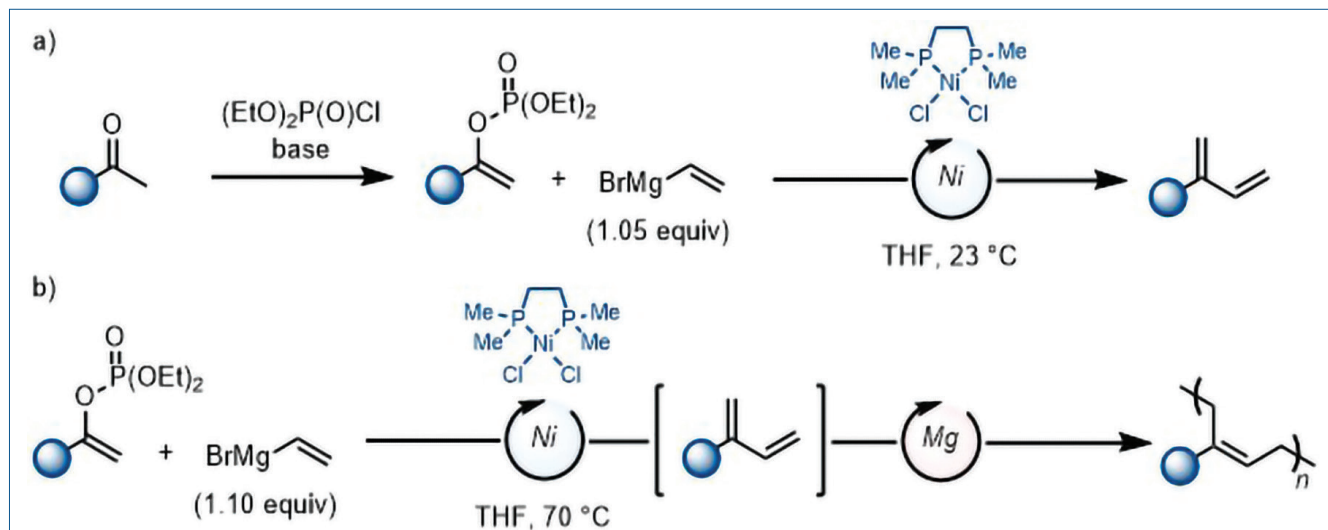


Fig. 1 - Sintesi e polimerizzazione di dieni

ta di un nuovo iniziatore anionico generato *in situ* dal vinilmagnesio bromuro per scambio con i sali di fosfato, derivanti dalla reazione di cross-coupling con gli enolfosfati (Fig. 1b). La reazione procede con eccellente controllo stereochimico 1,4-*cis* e ha permesso la rapida sintesi di una libreria di nuovi polimeri butadienici, di cui il sostituente aromatico determina le proprietà fisiche e meccaniche [4]. Inoltre, l'utilizzo di catalizzatori a base di metalli abbondanti come il nichel e il magnesio rendono questo approccio preferibile rispetto alla polimerizzazione con metalli nobili e rari.

Da alcheni ad ammidi

Nel contesto della funzionalizzazione catalitica di alcheni si inseriscono anche gli studi di amidazione catalitica sviluppati a Ginevra durante il mio dottorato. Le reazioni di amidazione sono dominate dall'utilizzo di reagenti di accoppiamento acido-ammina che soffrono di scarsa sostenibilità e alto costo. Lo sviluppo di amidazioni catalitiche è, dunque, uno degli obiettivi della chimica verde, data la rilevanza delle ammidi in chimica farmaceutica. Il nostro approccio al problema è basato su un cambio di prospettiva, spostando il *focus* dalla formazione di legame C-N alla formazione di legame C-C, ovvero proponendo un accoppiamento tra olefine e isocianati. Il mezzo per realizzare tale accoppiamento è la chimica organometallica del rame, che è in grado di formare complessi rame(I)-boro che danno inserzione migratoria in olefine. Il derivante intermedio di *sec*-alchil rame(I) è nucleofilo e reagisce con gli isocianati, portando alla formazione di un nuovo legame C-C. Il vantaggio è che l'aggiunta del complesso borilico di rame può

essere effettuata in maniera enantioselettiva grazie all'utilizzo di leganti chirali. Il risultato finale è un'ammidazione enantioselettiva di olefine con isocianati a dare ammidi secondarie con uno stereocentro in alfa, e un residuo di estere boronico in beta (Fig. 2a) [5]. Tale gruppo funzionale apre la possibilità di funzionalizzare la posizione beta sfruttando l'ampia gamma di reazioni che coinvolgono il boro.

Alcheni e boro

La fascinazione per la chimica del boro, nata durante i miei studi di dottorato, mi ha portato a esplorare le potenzialità di questo elemento in sintesi organica nel gruppo del Prof. Varinder Aggarwal (University of Bristol). L'obiettivo della mia ricerca è stato sviluppare una strategia stereoselettiva per la sintesi di polioli attraverso l'unione della catalisi metallica e l'omologazione stereocontrollata di esteri boronici. Tale strategia è stata applicata alla sintesi di Bastimolide B, un macrolide di origine cianobatterica, isolato nel 2018 nelle acque di Panama. L'interesse per tale molecola deriva non solo dalla sua attività antimalarica, ma anche dalla rara architettura che vede 1,5-polioli alternati a 1,3-polioli. Con un totale di 10 centri stereogenici idrossilati, Bastimolide B pone sfide di stereocontrollo remoto aciclico senza precedenti. Il nostro approccio agli 1,5-polioli si basa sull'iterazione di una sequenza di:

- idroborazione anti-Markovnikov di alfa-olefine catalizzata da iridio;
- omologazione stereocontrollata di esteri boronici primari con carbenoidi di magnesio enantiopuri recanti un pendaglio olefinico (Fig. 2b).

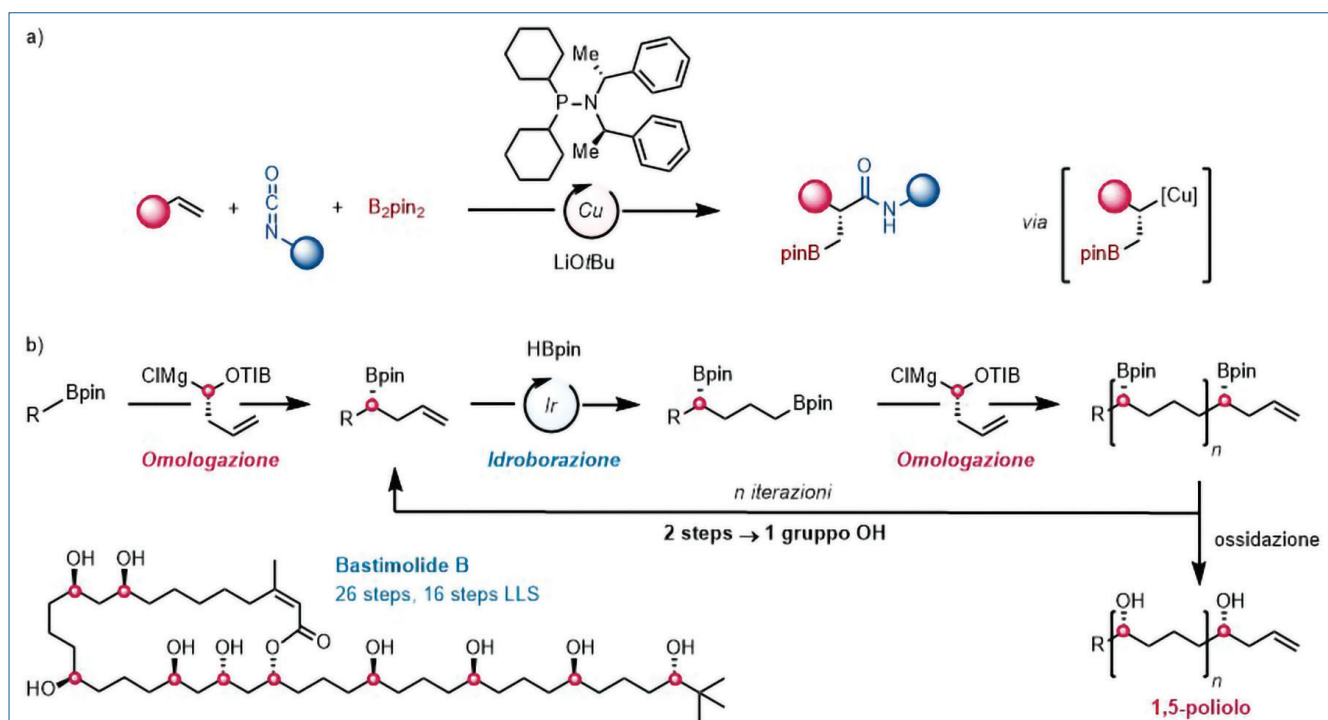


Fig. 2 - Catalisi e sintesi con il boro

L'iterazione di queste due reazioni ha portato alla costruzione dello scheletro di Bastimolide con perfetto controllo degli stereocentri recanti esteri boronici. Una semplice ossidazione alcalina con acqua ossigenata ha permesso di rivelare gli stereocentri idrossilati in maniera stereospecifica. Con un totale di 26 passaggi sintetici, Bastimolide B è stata sintetizzata utilizzando solo reazioni della chimica del boro per ogni legame C-C ed ogni stereocentro [6]. Il Premio alla Ricerca Junior della SCI rappresenta un apprezzato riconoscimento per il mio percorso di ricerca e una forte motivazione a continuare gli studi nel campo delle metodologie di sintesi. Oggi continuo questo percorso presso il Politecnico di Milano, integrando la mia formazione in sintesi e catalisi con le potenzialità della biocatalisi per la sintesi di molecole complesse.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare la SCI per il Premio alla Ricerca Junior 2023 e i mentori che mi hanno guidato durante questo percorso di ricerca: Prof. Cesare Gennari (Università degli Studi di Milano), Prof. Clement Mazet (Université de Genève) e Prof. Varinder Aggarwal (University of Bristol).

BIBLIOGRAFIA

[1] D. Fiorito, S. Folliet *et al.*, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 1392, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.7b04030>

- [2] A. Flaget, C. Zhang, C. Mazet, *ACS Catal.*, 2022, **12**, 15638, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.2c05251>
- [3] C. Robert, C.M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 9392, DOI: <https://doi.org/10.1039/C3CS60287G>
- [4] D. Fiorito, M. Simon *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 13401, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.1c06553>
- [5] D. Fiorito, Y. Liu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 623, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b12297>
- [6] D. Fiorito, S. Keskin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144, 7995, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.2c03192>

Catalysis: from Polymers to Natural Products

The Junior Research Award 2023 'Methodologies in Organic Chemistry' has been awarded for developing new catalytic methodologies based on transition metals for the stereoselective synthesis and functionalization of alkenes, and applications in the field of polymer chemistry. By merging catalysis and organoboron chemistry, novel strategies for polyketide synthesis have been developed, culminating in the total synthesis of a naturally occurring 1,5-polyol.

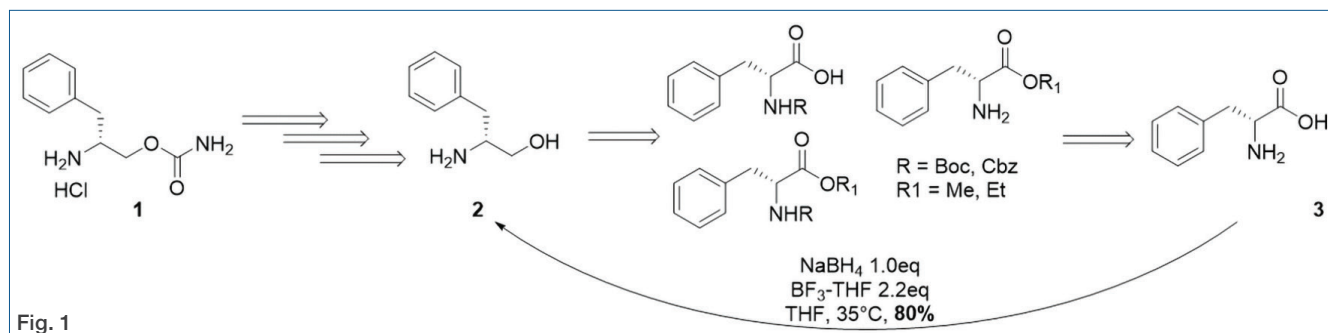


COME L'ECONOMIA PUÒ GUIDARE LA CHIMICA SU SCALA INDUSTRIALE: L'ESEMPIO DI SOLRIAMFETOL HCl

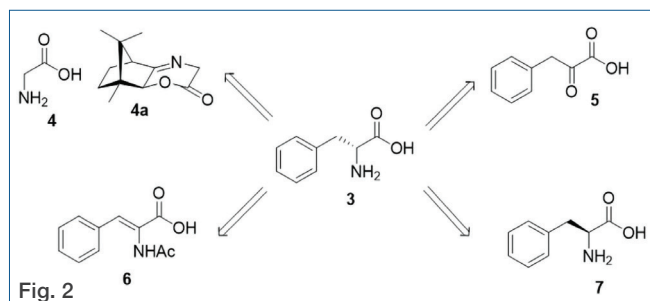
Il Solriamfetol HCl è un API approvato recentemente. In letteratura sono presenti diverse metodologie sintetiche per la sua preparazione, la cui quasi totalità richiede l'utilizzo del D-fenil alaninolo, un ammino alcool chirale dal costo elevato. Nel seguente articolo è descritta una metodologia sintetica in grado di permettere l'ottenimento di tale intermedio in maniera estremamente efficiente a partire da una materia prima economica e largamente disponibile sul mercato, il che ha permesso di sintetizzare l'API desiderato in maniera estremamente competitiva.

Lo scopo principale dell'ottimizzazione di un processo sintetico è da sempre quello di ottenere il composto desiderato con la maggior resa e purezza possibile. Il raggiungimento di tale obiettivo, quando si passa dall'ambiente accademico a quello dell'industria, deve necessariamente tenere conto degli aspetti legati alla sicurezza, al numero di operazioni e alla loro durata, alla quantità di scarti generati e, soprattutto, dell'aspetto economico. La differenza tra un elegante processo sintetico e un robusto e performante processo industriale è scandita il più delle volte da un puro aspetto economico.

Un chiaro esempio è quello di Solriamfetol HCl **1**, un farmaco di recente approvazione, indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva del sonno. La maggior parte delle vie sintetiche atte alla sua preparazione passano attraverso l'utilizzo del D-fenil alaninolo **2**. Al fine di poter ottenere l'API desiderato in maniera estremamente competitiva rispetto alla concorrenza si è dunque reso necessario identificare una metodologia sintetica efficiente in grado di permettere l'ottenimento di tale composto a partire da una materia prima lar-



A Davide Gornati è stato conferito il premio 'Chimica organica per lo sviluppo di processi e prodotti nell'industria junior' 2023 dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

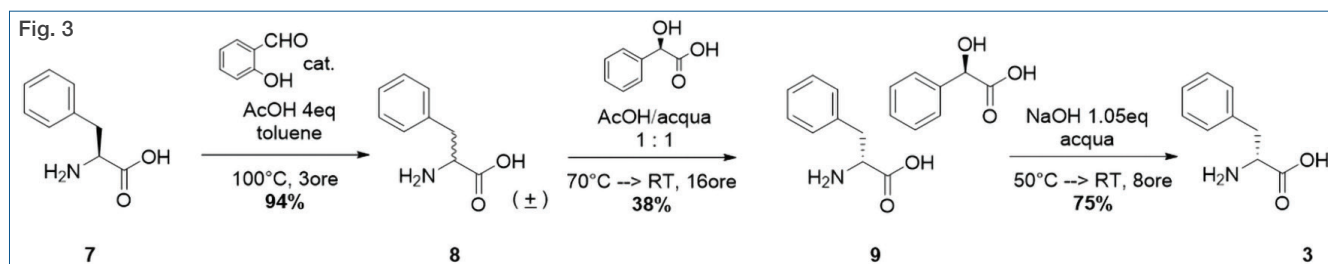


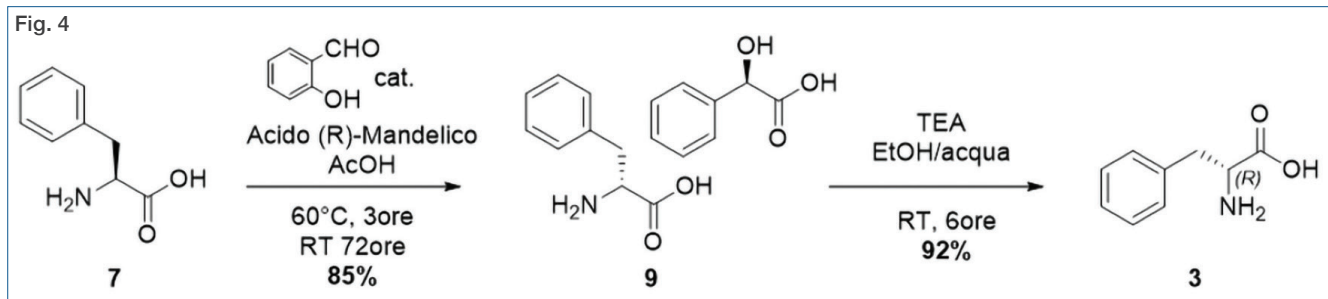
gamente disponibile sul mercato e a basso costo. Nella fase iniziale del progetto ci si è focalizzati sull'ottenimento del composto **2** direttamente al composto **3** escludendo la possibilità di proteggere la funzione amminica e/o quella di derivatizzare la funzione acida ad estere al fine di non aggiungere ulteriori step sintetici con conseguente impatto sull'intero costo del processo (come mostrato in Fig. 1). In accordo con quanto noto in letteratura, sono stati testati diversi sistemi riducenti in grado di ridurre direttamente un acido carbossilico al rispettivo alcool primario. L'uso di litio alluminio idruro è stato sin da subito scartato per un discorso economico, sia per il costo di tale reattivo, sia per la necessità di dover rimuovere per filtrazione i suoi sottoprodotti inorganici (operazione con un grosso impatto sui costi del processo). L'utilizzo di borano in soluzione 1,0 M in THF è stato scartato anche in questo caso per motivi economici, così come la possibilità di utilizzare la coppia borano-dimetilsolfuro/trifluoruro di boro (in rapporto molare 1:1), una metodica molto usata per la riduzione di acidi carbossilici in presenza di funzionalità amminiche [1]. Sulla base di quest'ultima metodologia, la scelta del sistema riducente ideale è ricaduta sull'uso del sodio boroidruro (materia prima molto economica) in combinazione con trifluoruro di boro, metodica nota per essere in grado di generare borano direttamente nella miscela di reazione. L'uso di una combinazione riducente/acido di Lewis in rapporti molarli 1:2 ha consentito di generare un equivalente di borano

(fondamentale per la riduzione dell'acido carbossilico) mantenendo inalterato un equivalente di trifluoruro di boro (necessario per coordinare la funzionalità amminica evitandone la reazione parassita con il borano generato). L'esatta stechiometria dei due reattivi, il loro ordine e la tempistica di aggiunta, la scelta del solvente e dei relativi volumi, la temperatura di reazione sono il frutto di una sperimentazione volta a garantire l'ottenimento del composto **2** con una resa e una purezza le più alte possibili, tenendo in considerazione la sicurezza del processo, la sua efficienza e il suo costo totale.

Una volta identificate le migliori condizioni per l'ottenimento del composto **2** ci si è focalizzati sull'ottenimento del composto **3** (la sfida maggiore dal punto di vista economico). Nella Fig. 2 sono riportati quattro diversi approcci retrosintetici aventi come materie prime di partenza quattro diversi composti. In letteratura sono riportati diversi esempi di alchilazioni enantioselettive della glicina **4** [2] o di suoi derivati chirali (come, ad esempio, il composto **4a** [3]). Questi esempi risultano essere molto eleganti e in grado di fornire elevati eccessi enantiomerici ma economicamente svantaggiosi se si considera il costo degli ausiliari chirali o dei catalizzatori chirali coinvolti. L'uso dell'acido fenilpiruvico **5** è stato sin da subito scartato a causa del suo elevato costo. Un processo estremamente interessante è il famoso processo Monsanto utilizzato industrialmente per la produzione della L-DOPA [4]. Tale processo, che prevede l'idrogenazione enantioselettiva Rh-catalizzata del composto **6** grazie all'uso di fosfine chirali, è risultato essere estremamente efficiente ma troppo costoso per essere impiegato per la sintesi di una materia prima. La scelta finale è dunque ricaduta sull'utilizzo della L-fenil alanina **7**, un composto disponibile su vasta scala a un costo estremamente basso grazie alla sua produzione per via fermentativa.

Nella Fig. 3 è riportato l'approccio da noi inizialmente utilizzato che prevede:





- la racemizzazione del composto **7** e successivo isolamento del composto **8** [6];
- la risoluzione del racemo ottenuto mediante l'utilizzo di acido mandelico come agente risolvante e l'isolamento del composto **9**;
- uno sblocco alcalino e l'isolamento del composto **3** [7].

La resa complessiva iniziale, in accordo con la Fig. 3, era del 26%. Il risultato finale, grazie al quale è stato possibile ottenere il composto **3** con una resa globale del 78%, è riportato nella Fig. 4. Andando a sostituire l'acqua con una miscela acqua/EtOH è stato possibile aumentare la resa dell'ultimo step. In aggiunta, la soda utilizzata per lo sblocco è stata sostituita con la trietilammina al fine di avere un sale organico dell'acido mandelico maggiormente solubile rispetto al sale sodico.

La vera innovazione che ha permesso di incrementare notevolmente la resa e, dunque, l'efficienza dell'intero processo riguarda l'ottenimento del composto **9** non più mediante semplice risoluzione chimica, ma attraverso una risoluzione cinetica dinamica, portando così all'isolamento del composto **9** con una resa dell'85%. Andando più nel dettaglio, è stato possibile racemizzare il composto **7** in solo acido acetico come solvente a 60 °C in presenza di una quantità catalitica di salicilaldeide. La completa racemizzazione (monitorata per via HPLC chirale) è stata ottenuta direttamente in presenza dell'acido mandelico necessario per isolare il composto **9** in modo da poter evitare l'isolamento del composto **8** andando a dare un primo guadagno in termini economici. Andando poi a raffreddare la miscela di reazione a temperatura ambiente con una rampa ottimizzata è stato possibile osservare dapprima la precipitazione di un prodotto solido e successivamente l'arricchimento del diastereoisomero desiderato nella miscela di reazione da un valore 50:50 a un valore 95:5 nell'arco di 96 ore. La cinetica di inversione dello stereocentro (monitorata anch'essa via HPLC chirale) ha mostrato, già dopo 72 ore, come fosse possibile ottenere una miscela con rapporto

diastereomero maggiore di 90:10. Andando poi a filtrare la miscela di reazione è stato possibile ottenere il composto **9** con una resa del 85% e con un rapporto diastereomero maggiore di 98:2.

In conclusione, in accordo con la Fig. 4, è stato possibile ottenere il composto **3** a partire dal composto **5** in due step sintetici con una resa globale del 78%, grazie alla quale è stato possibile ottenere un campione di composto **2** e successivamente di Solriamfetol HCl **1** con un'ottima resa complessiva, con un elevato grado di purezza sia chimica che ottica e soprattutto in maniera estremamente competitiva rispetto ad altre procedure descritte nello stato dell'arte.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C.F. Lane *et al.*, Patent US3935280A, 1976.
- [2] Y.N. Belokon *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1948.
- [3] P.F. Xu *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2309.
- [4] F. Parmeggiani *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3298.
- [5] W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1998.
- [6] N. Hirofumi *et al.*, Patent EP0937705, 1999.
- [7] T. Yasuhisa *et al.*, Patent EP0133053, 1983.

How Economics Could Drive the Chemistry on Industrial Scale: the Example of Solriamfetol HCl

Solriamfetol HCl is a recently approved API. Several synthetic pathways, suitable for its preparation, are reported in literature. Most of them use D-Phenyl alaninol, a chiral and expensive amino alcohol, as chemical intermediate. Herein, we have reported an innovative, cheap, and efficient synthetic process for its preparation. In this way, it was possible to synthesize the desired API in a competitive way respect to all the other processes reported in the state of the art.



Maurizio D'Auria
Dipartimento di Scienze
Università della Basilicata, Potenza
maurizio.dauria@unibas.it

LA FOTOCHIMICA NASCE CON LA NASCITA DELLA CHIMICA

I contributi di Priestley dimostrano che la nascita degli studi sugli effetti chimici della luce nascono con la nascita della chimica moderna.

Introduzione

Quando si vuole descrivere la nascita di quella branca della chimica che è la fotochimica, generalmente si fa riferimento ad un periodo che va dalla prima metà dell'Ottocento alla fine dell'Ottocento stesso. La fotochimica era coinvolta sicuramente negli studi che portarono alla nascita della fotografia, mentre le modificazioni che la luce induceva sui composti organici sono stati studiati nella seconda metà del secolo.

In particolare, la comunità dei fotochimici italiani non può non considerare come momento significativo per la nascita della disciplina il primo articolo di Ciamician del 1886 sulla riduzione del chinone [1],

l'articolo di Paternò del 1875 sulla dimerizzazione dell'acido nitrocuminico [2] e i lavori di Sestini e del gruppo di Cannizzaro sulle modificazioni fotochimiche della santonica [3, 4] del 1865 e del 1885. È naturale, quindi, che si prenda quel periodo come atto di nascita della disciplina. Tuttavia, questa affermazione non regge al confronto con i fatti e va corretta. L'uso da parte dei chimici di processi fotochimici è in realtà vecchio quanto la chimica. Questo breve contributo cercherà di dare alcuni spunti in tal senso.

Lavoisier

Lavoisier (Fig. 1), nel suo *Elementi di Chimica*, cita gli esperimenti di Priestley con la luce dove questa veniva utilizzata come fonte di energia focalizzandola su un crogiolo contenente un metallo che veniva ossidato per reazione con ossigeno (Fig. 2). Lavoisier afferma di aver pubblicato una memoria su *Physical and Chemical Essays* nel 1793, utilizzando questo metodo [5].

Priestley

Lavoisier cita gli esperimenti di Priestley (1733-1804) (Fig. 3) per giustificare la propria attività. Ci è sembrato giusto, allora, andare a verificare cosa aveva realizzato questo scienziato sull'argomento. In primo luogo, appare chiaro che Priestley non ignora il ruolo importante che la luce può avere su alcuni processi chimici. "La luce, oltre a servire all'importante scopo della visione, è anche un principio chimico, i cui effetti sono ancora poco conosciuti, anche se abbiamo ragioni sufficienti per concludere che sia un agen-



Fig. 1 - Antoine-Laurent de Lavoisier

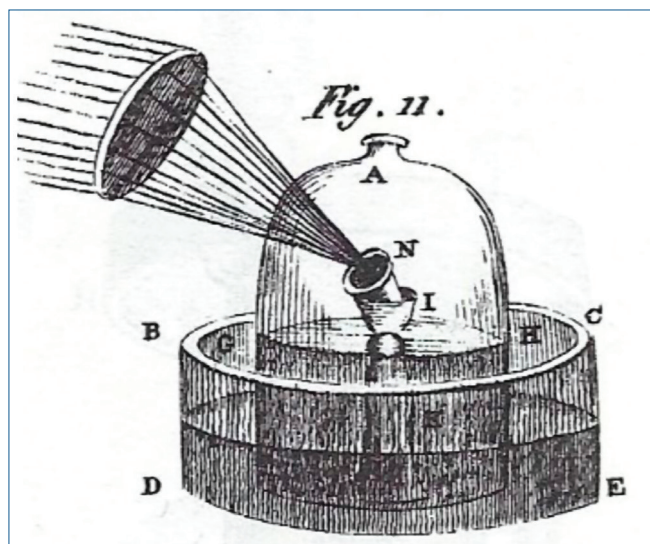


Fig. 2 - Ossidazione di metalli utilizzando la luce solare focalizzata su un crogiolo

te molto importante nel sistema della natura” [6]. Una delle applicazioni della luce alla chimica descritta di Priestley è la decomposizione dell’acido nitrico. “Avendo fatto una quantità di spirito di nitro (acido nitrico, *NdA*) incolore, che si fa facilmente, facendolo bollire leggermente (per evitare una perdita troppo grande dell’acido) e lasciandolo raffreddare nuovamente al buio, ne metto diverse porzioni in più fiale, alcune ben piene, altre solo mezze piene, con ogni diversa specie d’aria che incombe su di loro, tranne quella nitrosa (...). Lasciando poi le fiale esposte alla luce del sole, in pochi giorni trovai in tutte l’acido che erano piene solo a metà e notevolmente colorate; mentre l’acido nelle ampolle ben piene rimaneva incolore come l’acqua” [7].

Noi sappiamo benissimo ora che, se esposto alla luce, l’acido nitrico concentrato si decompone facilmente e spesso ha una tonalità giallastra o rossastra a causa del biossido di azoto (NO_2) in esso disciolto. Priestley non si limita a questa osservazione sulla presenza di colore ma dà elementi che permettono di identificare la natura del processo che ha luogo: “Altri esperimenti dimostrano che l’acido nitroso (acido nitrico, *NdA*) si colora per l’espulsione dell’aria deflogisticata (ossigeno, *NdA*), effettuata dal calore” [8].

La reazione verrà poi studiata da Berthelot nel 1898, che provò la formazione di ossidi di azoto e ossigeno come prodotti di decomposizione [9], mentre i dettagli della reazione verranno studiati da Reynolds e Taylor nel 1912 [10].

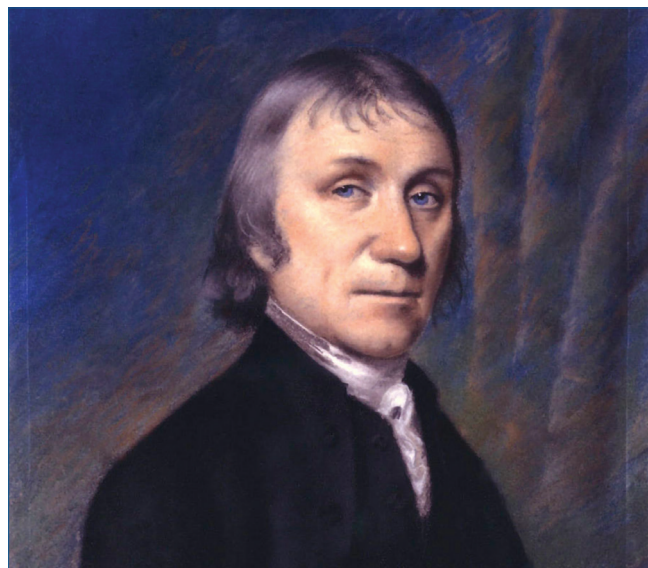


Fig. 3 - Joseph Priestley

Infine, Priestley dedicò una parte delle sue osservazioni alla generazione di ossigeno da parte delle piante e si rese conto anche che per avere questo risultato era assolutamente necessaria la presenza della luce [11]. In questo mostrando che anche gli studi di fotobiologia e non solo quelli di fotochimica nascono con la nascita della chimica nell’era moderna.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Ciamician, *Atti della Regia Accademia dei Lincei, Rendiconti*, 1886, **2**(I), 22.
- [2] E. Paternò, M. Fileti, *Gazz. Chim. Ital.*, 1875, **5**, 385.
- [3] F. Sestini, *Repertorio Italiano di Chimica e Farmacia*, Firenze, 1865.
- [4] V. Villavecchia, *Atti R. Accademia dei Lincei, Serie IV*, 1885, **1**, 721.
- [5] A. Lavoisier, *Elements of Chemistry*, Dover Pub., New York, 1965, pp. 443.
- [6] J. Priestley, *Experiments and Observations on Different Kinds of Air, and Other Branches of Natural Philosophy Connected with the Subject*, Pearson, Birmingham, 1790, Vol. III, p. 126.
- [7] J. Priestley, *op. cit.*, p. 127.
- [8] J. Priestley, *op. cit.*, p. 128.
- [9] M. Berthelot, *Comp. Rend. Acad. Sci.*, 1898, **127**, 143.
- [10] W.C. Reynolds, W.H. Taylor, *J. Chem. Soc. Trans.*, 1912, **101**, 131.
- [11] J. Priestley, *op. cit.*, pp. 293.



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

Impiego dei filtri UV nei prodotti cosmetici: problematiche ambientali e impatto sulla salute umana

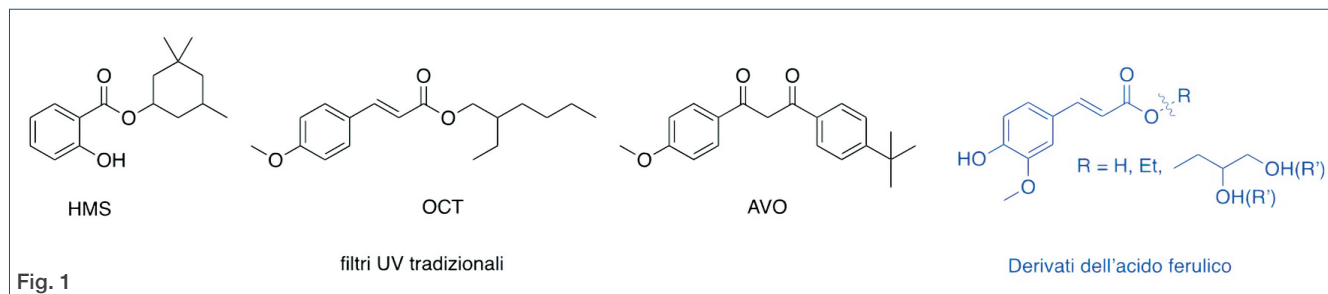
Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS, 2020), l'esposizione alla luce solare e, in particolare, alle radiazioni ultraviolette (RUV) costituisce una delle principali cause di insorgenza di tumori alla pelle, inclusi il melanoma e i tumori non-melanoma. Per questo motivo è molto diffuso l'impiego di creme solari contenenti sostanze che agiscono da filtri UV in grado di proteggere la pelle dalle RUV. Le sostanze presenti attualmente nei prodotti cosmetici si dividono in filtri di natura inorganica (ZnO o TiO₂) e filtri organici comprendenti benzofenoni (3-benzofenone, noto come *oxybenzone*, OXYB), derivati cinnammici (2-etilesil-*p*-metossicinnammato, EHMC o *octinoxate*, OCT) e della canfora (4-metilbenzilidene canfora, 4-MBC). Nonostante la loro efficacia nel ridurre al minimo gli effetti indesiderati delle RUV, recentemente molti di questi filtri UV si sono dimostrati dei potenziali interferenti endocrini, danneggiando microalghe, coralli e microrganismi. È ben noto il controverso trattato delle Hawaii (*Hawaii Reef Bill*) del 2018, che impedisce l'utilizzo di creme solari a base di OXYB e OCT in seguito a studi che hanno dimostrato l'impatto nefasto di tali sostanze sulle barriere coralline [C.A. Downs, *Ecotoxicology*, 2014, **23**, 175; W.A. Mitch, *Science*, 2022, **376**, 644]. Nell'*editorial* proposto da Raimondo [S. Raimondo, *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 2024, 309] viene riportata una riflessione in merito a tale questione ed enfatizzata l'importanza per la comunità di ricerca internazionale che opera in questo campo di creare una rete di collaborazioni a livello globale per ottenere i requisiti minimi di dati (MDRs) al fine di stabilire i parametri di riferimento per la qualità dell'acqua. Il

tempo di permanenza di tali sostanze nell'ambiente acquatico è decisamente un fattore importante che è stato esaminato nello studio di Cooper [M.H. Cooper, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2024, **12**, 3899] prendendo come riferimento tre tradizionali filtri UV (EHMC, HMS, AVO, Fig. 1) e bioderivati dell'acido ferulico (Fig. 1). Le velocità di mineralizzazione di questi composti, misurando la formazione di CO₂ nel tempo, sono state determinate in diversi ambienti acquatici (acqua marina e acqua dolce), osservando un processo di mineralizzazione più rapido (fino a due ordini di grandezza) per i bioderivati rispetto ai filtri tradizionali indipendentemente dalla natura dell'ambiente acquoso.

La problematica legata all'uso dei filtri UV comprende anche altri aspetti, come discusso nella *review* pubblicata da Schiöth [H.B. Schiöth, *Sci. Total Environ.*, 2024, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170999>], nella quale è riportata un'analisi completa delle attuali conoscenze nel campo dei filtri UV organici, soprattutto in relazione alla loro co-esposizione con altri inquinanti ambientali, quali parabeni, bisfenoli e altri prodotti chimici a cui siamo generalmente sottoposti. Questo lavoro tratta i meccanismi d'azione dei filtri UV attualmente in uso e come questi possono interagire con altri interferenti endocrini, considerando possibili effetti additivi, sinergici o di antagonismo, e si pone come obiettivo la promozione di ulteriori ricerche in questo campo, incoraggiando l'esplorazione di aspetti farmacocinetici e farmacodinamici relativi ai contaminanti ambientali.

Coscientist, l'assistente di laboratorio intelligente

In questo recente lavoro [D.A. Boiko *et al.*, *Nature*, 2023, **624**, 570, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06792-0>] gli autori presentano un



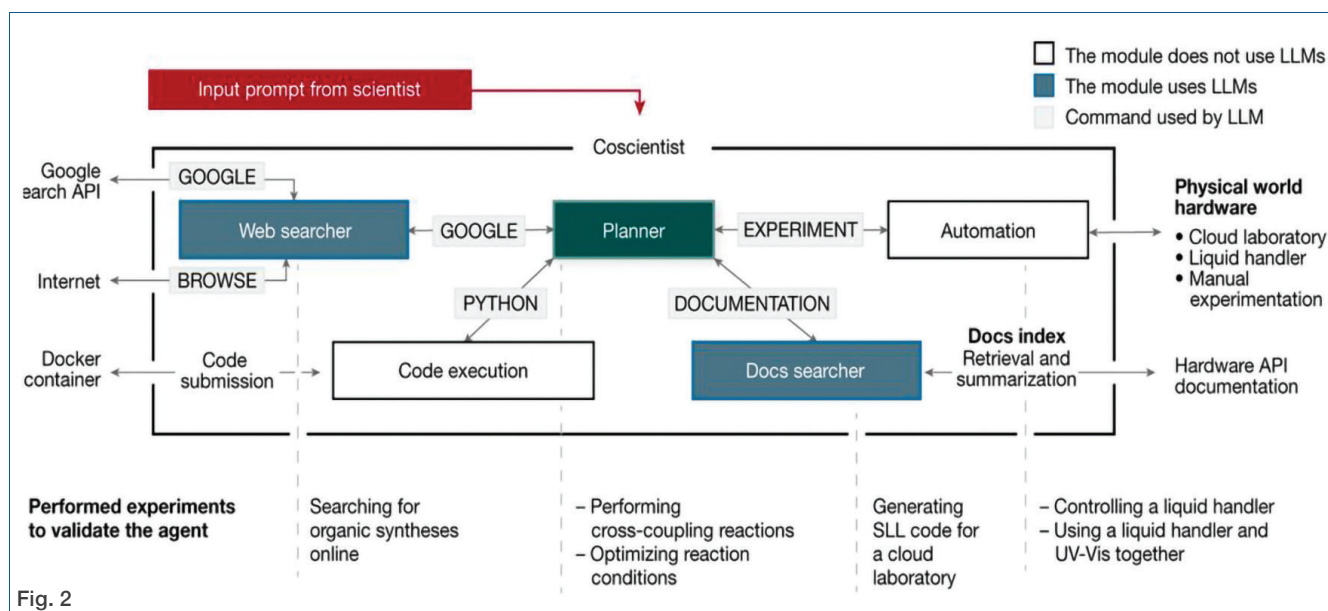


Fig. 2

agente AI, Coscientist, basato su diversi LLMs (Large Language Model) tra loro integrati, in grado di progettare, pianificare e sintetizzare autonomamente molecole.

Il cuore di Coscientist è il Planner, che svolge, sfruttando GPT-4.0, il ruolo di assistente AI di laboratorio. Il Planner elabora l'input inserito dell'utente in quattro azioni: 'GOOGLE', 'PYTHON', 'DOCUMENTATION' ed 'EXPERIMENT' (Fig. 2). Con il modulo GOOGLE il Planner cerca informazioni relative alla sintesi di una molecola tramite la *web searcher* che funziona combinando GPT-4.0 ed il browser Google, proprio come farebbe un chimico 'umano' scandagliando dati noti e disponibili al pubblico. Comparato ad altri modelli LLMs, GPT-4 è risultato il modello migliore, sia in termini di correttezza che di dettagli forniti per le procedure sintetiche di alcune molecole test.

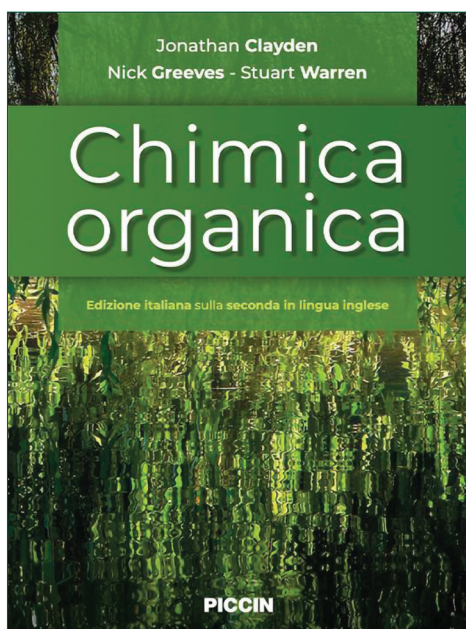
Grazie all'azione 'DOCUMENTATION', Coscientist riesce ad acquisire, utilizzare ed ottimizzare in modo efficiente la documentazione tecnica relativa alla parte strumentale per controllare al meglio le apparecchiature robotiche del laboratorio. Con il modulo PYTHON elabora, infine, le informazioni acquisite tramite GOOGLE e DOCUMENTATION in una serie di comandi necessari per la parte esecutiva che viene poi passata al modulo 'EXPERIMENT' per l'esecuzione. Gli autori mettono alla

prova Coscientist per la reazione di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura e Sonogashira. L'obiettivo è di progettare ed eseguire con successo la reazione di sintesi utilizzando un dato set di reattivi, un *liquid handler* con due micropiastre, sorgente e target. Nella piastra sorgente sono presenti soluzioni stock di reagenti, due catalizzatori, due basi ed il solvente per sciogliere i campioni. Nella piastra target è installato un robot OT-2 heater-shaker per la sintesi. Coscientist ha analizzato i dati di letteratura per determinare le condizioni di reazione (Wikipedia, ed articoli di letteratura *open access*), ha calcolato i volumi per ogni reagente e ha scritto un codice Python per eseguire l'esperimento con il robot OT-2. Coscientist, oltre a correggere il protocollo di esecuzione, ha sintetizzato i composti confrontando e selezionando i reagenti migliori, giustificando le scelte fatte. Gli autori inoltre hanno dimostrato la capacità di ragionamento di Coscientist, ovvero la sua capacità di sfruttare la conoscenza precedentemente acquisita per prendere decisioni. Combinando due dataset di reazioni relative alla reazione di *cross-coupling* dettagliate di tutte le condizioni sperimentali e rese (senza quindi utilizzare un modello già ottimizzato), Coscientist è stato capace di trovare i parametri che massimizzano la resa di reazione spiegando le decisioni fatte ad ogni iterazione e convergendo alla soluzione migliore.



CHIMICA ORGANICA Rivoluzione verde e transizione ecologica

di J. Clayden, N. Greeves, S. Warren
Piccin (Padova)
Pag. 1304, broccura, 80 euro
ISBN 978-88-299-3233-7



Il testo si pone come corso di chimica organica per per studenti che intendano proseguire la propria carriera nell'ambito delle scienze molecolari. Il libro, fin dai primi capitoli, è strutturato in modo da aiutare lo studente a comprendere la logica che è alla base della chimica organica con l'obiettivo di avviare gli studenti a capire il comportamento delle molecole attraverso un apprendimento ragionato e la connessione tra argomenti inerenti. I primi capitoli inquadrano l'importanza dell'identificazione delle strutture organiche mediante i primi principi della spettrometria di massa, della risonanza magnetica nucleare e della spettroscopia infrarossa, sottolineando quali sono le informazioni che lo studente può ricavare da ognuna di queste tecniche. Il testo fin dai primi capitoli, pone l'accento ad un quadro d'insieme sulle reazioni chimiche e spiega perché alcune molecole reagiscono tra loro e altre non lo fanno e come orientarsi con la reattività in termini di cariche, orbitali e movimento di elettroni. Lo studente si trova supportato da schemi di reazioni e da meccanismi evidenziati sapientemente

mediante l'uso dei colori rosso, arancione, marrone e verde. Gli autori usano un approccio pratico, affine al laboratorio, per focalizzare l'attenzione su come selezionare le condizioni più opportune per favorire una reazione che si desidera far avvenire, senza tralasciare un'introduzione sui principi della termodinamica in modo semplice. Da sottolineare è il ricorrente uso a lato del testo di riquadri in arancione che suggeriscono, chiariscono, orientano, sottolineano dettagli che supportano il lettore nella comprensione delle reazioni.

Con un approccio per gradi, si illustrano i concetti a partire da domande concrete. Se fossimo in grado di vedere una singola molecola, quale sarebbe la sua forma tridimensionale, la sua conformazione? In che modo la sua reattività è influenzata dalla sua forma? Vengono poi affrontate le reazioni di eliminazione ed una revisione dei metodi spettroscopici allo scopo di avere un secondo approfondimento pragmatico, più completo e considerare le relazioni tra i differenti metodi spettroscopici utilizzati per l'identificazione strutturale e come questi metodi possano essere impiegati in combinazione allo scopo di assegnare la struttura a composti ignoti. Gli studenti hanno necessità durante lo studio, di avere, comunque, una guida quando sono di fronte ad una molecola organica che contiene più di un gruppo funzionale e il testo risponde a questa esigenza con una guida alla comprensione di quale gruppo reagirà, dove reagirà e come reagirà. Oltre alla chemoselettività, si affronta la tematica della regioselettività, come un gruppo funzionale che può reagire in due diverse posizioni e un reagente che deve scegliere dove reagire. Lo studente viene condotto ad una chimica creativa ponendosi come scopo quello di insegnare a preparare molecole, con la retrosintesi, le reazioni degli eterociclici, la diastereoselettività, le reazioni pericicliche, di partecipazione, riarrangiamento e frammentazione e radicaliche.

Non mancano tematiche centrali, ad esempio, come determinare il meccanismo di una reazione, il perché è importante creare enantiomeri puri e una panoramica sulla chimica organica della vita. Lo sviluppo logico degli argomenti, i continui spunti di riflessione inerenti la realtà quotidiana ed una trattazione fluida dei concetti fondanti, consentono agli studenti un'efficace comprensione della chimica organica.

Daniele Maggiore



Claudio Della Volpe
UNITN, SCI, ASPO-ITALIA
claudio.dellavolpe@unitn.it

UN MESSAGGIO PER I CHIMICI DELLE NUOVE GENERAZIONI

Tempo fa, scrivendo un post sui PFAS, ho scoperto una serie di dati statistici sorprendenti e che meritano una riflessione alla luce delle loro conseguenze. Nei database delle strutture chimiche sono elencate un numero di strutture (scoperte o sintetizzate) fra 100 e 200 milioni; in questi stessi database si ritrovano oltre ventuno milioni di molecole fluorurate e un numero molto elevato di queste strutture è definibile come PFAS (Fig. 1); esiste, infatti, una posizione OECD (che potete ritrovare **qui**) che definisce i PFAS in modo formale e che arriva a stimarli in oltre 7 milioni!

Di questo enorme numero solo una piccola percentuale, inferiore allo 0,5%, entra negli elenchi di sostanze la cui analisi è in qualche modo richiesta, verificata o controllata, e, di solito si stima il numero di PFAS esistenti attorno a 4.000.

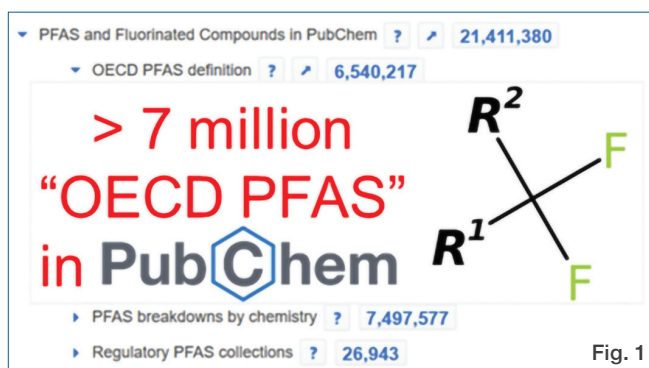
Sorge allora spontanea una domanda: perché sul totale delle molecole conosciute c'è un così alto numero di molecole fluorurate e perché una percentuale di quasi un terzo di tutte quelle conosciute è attribuibile a questa classe di molecole così potenzialmente pericolose?

La quasi totalità di queste sono molecole di sintesi, non si trovano in Natura facilmente. In natura il fluoro si trova soprattutto sotto forma di fluoruri inorganici, mentre il numero di sostanze organofluorurate è estremamente ridotto.

Il numero di composti organofluorurati naturali non è un dato facile da stimare, ma nel 2005 la stima **era di alcune decine di composti!** mentre su *Nature* del 2012 con riferimento ad un **lavoro del 1994** il numero era stimato a 12; occorre anche dire che, invece, fra i composti inorganici che contengono alogeni il fluoro è

maggioranza: la cosa ha senso perché come sappiamo bene il legame C-F è il legame più forte fra i legami carbonio-alogeno; ne segue che non conosciamo o conosciamo pochissimi esempi di enzimi capaci di rompere questo legame e, dunque, di metabolizzare i composti organofluorurati, i quali tendono ad accumularsi in biosfera. Al contrario noi umani abbiamo un'altissima percentuale di composti organofluorurati sintetici (*PubMed*). Perché questo avviene? Questo succede proprio perché i composti organofluorurati sono "stabili", non avendo vie metaboliche o naturali di degradazione e, quindi, sono più efficaci come antibiotici, come farmaci in genere, come pesticidi e così via; i composti perfluorurati sembrano una manna dal cielo. La loro rarità fa sì che i sistemi biologici siano "indifesi" rispetto alla loro azione, qualunque essa sia. Ma basta introdurre in catena degli eteroatomi perché questo possa indurre un potenziale attacco e, dunque, l'inizio di una lenta degradazione, che non impedisce però l'accumulo. L'effetto cresce al crescere della quota di catena perfluorurata. La superattività dei composti fluorurati dovuta a questa stabilità la paghiamo come accumulo lungo la catena metabolica della biosfera. Questo dovrebbe portarci a rinunciare a questo tipo di composti se non per rare applicazioni e certo non ha senso che quei composti siano presenti in così gran numero nella nostra tecnologia. Il primo passo è di emettere un *warning* rivolto non solo ai chimici che sintetizzano nuove molecole, ma anche agli studenti di chimica: nel nostro futuro *non* dovrà trovare spazio la sintesi di molecole come queste, così potenzialmente pericolose, un messaggio che purtroppo generazioni di chimici non hanno ricevuto o compreso.

Le nuove molecole che sintetizzeremo ed immetteremo in ambiente dovranno rispettarlo e dovranno poter essere degradate facilmente dai sistemi enzimatici degli organismi viventi o, comunque, dovranno poter essere intercettate e rese innocue, se proprio fossero necessarie. Certo non dovremo mai più trovarci in una situazione come la presente: migliaia di diverse molecole stabili e potenzialmente nocive sono entrate nei cicli naturali compresa l'acqua e vi rimarranno per millenni con costi ambientali ed umani enormi.





TRATTAMENTO REFLUI CON MICROALGHE

Le microalghe sono microorganismi fotosintetici che possono metabolizzare dei composti inorganici inquinanti presenti nelle acque reflue civili ed industriali. Nei trattamenti tradizionali i fanghi attivi ossidano i composti organici e le microalghe possono aiutare a rimuovere i nutrienti residui.

Introduzione

Il trattamento delle acque reflue è di fondamentale importanza per evitare fenomeni di eutrofizzazione e, di conseguenza, l'inquinamento delle acque marine. Inoltre, i limiti di concentrazione degli inquinanti nelle acque reflue industriali sono regolamentati da leggi sempre più restrittive. Il trattamento convenzionale delle acque reflue avviene nelle cosiddette "vasche a fanghi attivi", nelle quali un insieme di batteri svolge l'ossidazione dei composti organici. Tutti questi microorganismi costituiscono il fango attivo (*activated sludge*). Per favorire le reazioni, viene insufflata aria all'interno delle vasche: questa operazione incide approssimativamente per il 45-75% dei costi energetici totali di un impianto di trattamento delle acque reflue [1]. In questo contesto, è possibile trovare un'applicazione per le microalghe. Queste ultime, infatti, sono microorganismi capaci di svolgere fotosintesi e consumare sostanze inorganiche come nitrati e fosfati, normalmente presenti in elevate concentrazioni nelle acque reflue civili ed industriali (basti pensare alle acque reflue prodotte dall'agricoltura e dagli allevamenti) [2]. Inoltre, le microalghe possono essere impiegate per ridurre

la concentrazione di inquinanti particolari ed emergenti come i metalli pesanti. Le microalghe trovano applicazione nei processi di trattamento delle acque reflue per diverse ragioni:

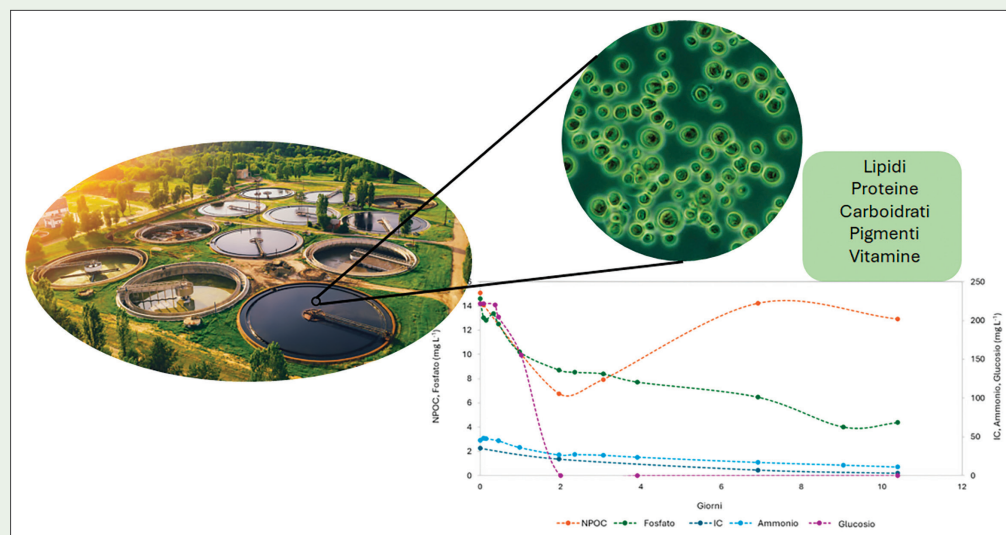
- i) la diminuzione della concentrazione di nitrati e fosfati;
- ii) la riduzione dei costi di aerazione, grazie all'ossigenazione dovuta alla fotosintesi;

iii) la produzione di una biomassa che può essere impiegata in vari settori e che contiene biomolecole di elevato valore [3].

La biomassa di microalghe, compresa quella accresciuta nelle vasche di trattamento delle acque reflue, può essere impiegata in diversi settori, come la produzione di biofuel o di carboidrati e lipidi per scopi alimentari e nutraceutici. Inoltre, vengono sfruttate per il loro contenuto in biomolecole di elevato valore (come carotenoidi e omega-3) e la ricerca, nel corso degli anni ha proposto diverse strategie per ottimizzare la produzione di queste biomolecole [4, 5].

In questo lavoro, si è testato il potenziale di bonifica di una microalga locale, *Chlorella sp. Pozzillo*, da sola ed in sinergia con del fango attivo. Durante la prima fase della campagna sperimentale, si è fatta accrescere la microalga in un refluo simulato, all'interno di un fotobioreattore *raceway*, ovvero una vasca a cielo aperto.

In seguito all'accrescimento della biomassa, è stato analizzato l'abbattimento dei principali inquinanti presenti. La seconda fase della campagna sperimentale ha analizzato le prestazioni in termini di abbattimento in un refluo civile reale della sola microalga, del solo fango attivo e del consorzio microalga + fango attivo, fatti accrescere in condizioni controllate.



Componente	Concentrazione [mg/L]
Glucosio	221,7
NH ₄ Cl	153,0
NaNO ₃	160,0
CaCl ₂ ·(2H ₂ O)	165,0
Na ₂ SO ₄	63,37
K ₂ HPO ₄	56,37
NaHCO ₃	200,0
EDTA (sale di Na ₂)	6,37
FeCl ₃ ·(6H ₂ O)	4,85
CuSO ₄ ·(5H ₂ O)	0,02
ZnSO ₄ ·(7H ₂ O)	0,03
CoCl ₂ ·(6H ₂ O)	0,02
MnCl ₂ (4H ₂ O)	0,28
Na ₂ MoO ₄ (2H ₂ O)	0,01

Tab. 1

stato analizzato tramite HPLC. La sospensione è stata filtrata attraverso membrane da 0,45 µm (CA, Millipore) lo strumento, Dionex UltiMate 3000 era dotato di una colonna Rezex ROA - Organic acid H⁺ operante a 60 °C e utilizzando 0,6 mL min⁻¹ di una soluzione acquosa di H₂SO₄ al 5 mM come eluente. Il contenuto ionico (fosfato e ammonio) è stato analizzato tramite cromatografia ionica (IC, Metrohm 882 Compact IC plus). Per la cromatografia anionica, è stata impiegata una colonna Metrosep A Supp 5 utilizzando una soluzione acquosa di Na₂CO₃ 3,2 mM e NaHCO₃ 1 mM ad una portata di 0,7 mL min⁻¹. Nel caso della cromatografia cationica, la colonna utilizzata era una Metrosep C4-250/4.0, con una soluzione acquosa di H₃PO₄ 5,5 mM a 1 mL min⁻¹. Per ogni analisi, il campione è stato adeguatamente diluito e filtrato attraverso una cartuccia CHROMA-FIX con silice C18 per rimuovere tutto il contenuto organico. Per le prove con le sole microalghe è stato utilizzato un fotobioreattore *raceway* in scala di laboratorio, in modo che simulasse i reattori comunemente utilizzati per la coltivazione di microalghe all'aria aperta. Questo è stato realizzato utilizzando lastre di PMMA, con una lunghezza utile di 780 mm e una larghezza di 200 mm (Fig. 1). Per facilitare la miscelazione e la circolazione è stata installata su un lato del reattore una pala girante

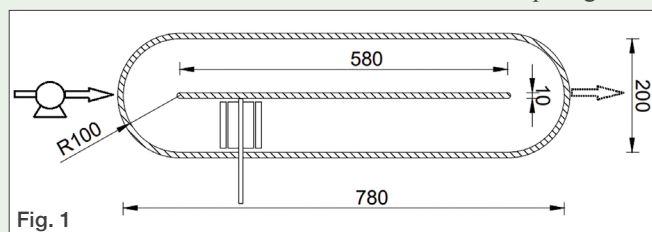


Fig. 1

Materiali e metodi

Per le prove preliminari di trattamento con la sola microalga *Chlorella sp. Pozzillo* nel fotobioreattore *raceway*, è stata utilizzata un'acqua reflua sintetica con la composizione indicata in Tab. 1.

Il contenuto di carbonio e, in particolare, il carbonio inorganico (IC) e il carbonio organico (*Non-Purgeable Organic Carbon*, NPOC) è stato valutato mediante un analizzatore TOCL CSH/CSN Shimadzu. Il contenuto di glucosio è

azionata da un motore con velocità regolabile. Il volume operativo del reattore variava da 11 a 13 litri. Il sistema era illuminato con un flusso di fotoni di 200 µmol m⁻²s⁻¹ e la temperatura della stanza veniva mantenuta costante a 27 °C.

Sia le acque reflue civili reali che il fango attivo sono stati prelevati da una centrale di trattamento municipale AMAP situata a Balestrate (PA). Per la seconda fase della campagna sperimentale, la microalga *Chlorella sp. Pozzillo*, precedentemente isolata, è stata coltivata nelle suddette acque reflue. Le microalghe sono state coltivate sia da sole che insieme al fango attivo nel rapporto 1:5 in peso. Per ogni campione è stata avviata una pre-coltura inoculando 10 mL di campione da una coltura madre in 100 mL di acque reflue. 10 mL della sospensione cellulare sono stati utilizzati per inoculare le acque reflue. 150 mL di coltura sono stati coltivati in flask Erlenmeyer da 500 mL posizionati in un incubatore oscillante (Corning Lse) sotto un flusso di fotoni di 130 µE m⁻²s⁻¹ (misurato con un quantometro Delta Ohm-HD 9021, con sonda Delta Ohm LP 9021 PAR), con un periodo luce/buio di 12 h a 27 °C. La coltura è stata analizzata 10 giorni e la concentrazione della sospensione di cellule è stata verificata misurando giornalmente l'assorbanza a 750 nm in uno spettrofotometro (Cary 60 Uv-vis, Agilent Technologies). Dopo la crescita, la sospensione cellulare è stata centrifugata (3600 rpm, 10 min., NEYA 10R) e la biomassa è stata congelata in azoto liquido e liofilizzata per 48 h in un liofilizzatore da banco (FreeZone 2.5 L, LABCONCO, US) e, in seguito, conservata a -20 °C. Circa 20 mg di biomassa microalga liofilizzata sono stati pesati in un tubo di vetro e aggiunti circa 7 mg di perline di vetro per favorire la rottura delle cellule. Successivamente, sono stati aggiunti 5 mL di cloroformio/metanolo (2:1 in volume) e 1 mL di NaCl all'1%, e la miscela è stata quindi miscelata con un vortex e successivamente centrifugata fino alla formazione di due fasi. La fase inferiore (fase del cloroformio) è stata trasferita in un tubo pre-pesato e il solvente è stato evaporato sotto flusso di azoto. Dopo la completa evaporazione del solvente, i lipidi totali sono stati determinati gravimetricamente. Il contenuto totale di carboidrati è stato determinato seguendo la procedura di Trevelyan *et al.* [6]. L'assorbanza di ciascun campione è stata letta a 750 nm (Cary 60 Uv-vis, Agilent Technologies). L'analisi del COD delle acque è stata eseguita seguendo il Metodo ISPRA 5135 utilizzando la provetta test LCK 514, Hach. Sono state, inoltre, effettuate le analisi di fosforo totale (TP) e azoto totale (TN) mediante una procedura di scomposizione seguendo la norma UNI EN ISO 11905-1 seguita da una reazione colorimetrica secondo DIN 38405-9 per il TN e UNI EN ISO 6878 per il TP. Per l'analisi colorimetrica è stato impiegato uno spettrofotometro UV-VIS DR6000, Hach Company.

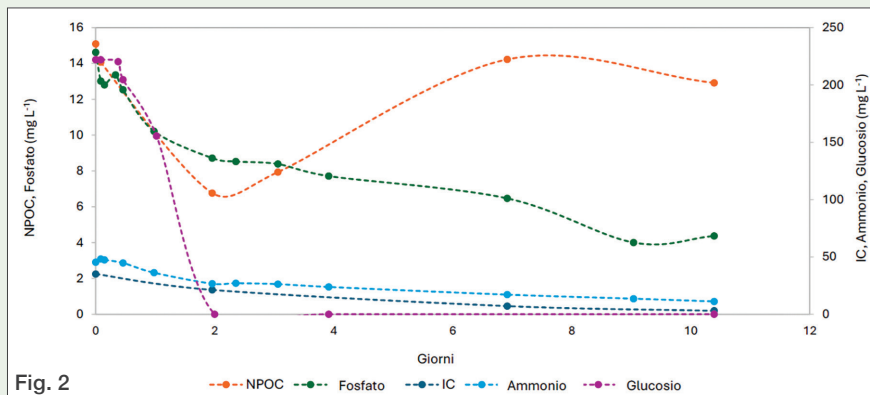


Fig. 2

Risultati e discussione

I dati sull'evoluzione della concentrazione di inquinanti durante la coltivazione in batch nel *raceway*, con la sola microalga, rappresentati nella Fig. 2, forniscono importanti indicazioni sull'efficienza del trattamento delle acque reflue. Essi rivelano che l'efficienza complessiva dell'abbattimento è soddisfacente, come indicato dalla riduzione di fosfati, carbonio inorganico (IC), ammonio e glucosio rispettivamente del -73%, -91%, -77% e -100%. Tuttavia, la riduzione del carbonio organico (indicato come NPOC) non è altrettanto efficace. Ciò può essere dovuto alla produzione di composti organici da parte delle stesse alghe che vengono rilasciati nel terreno di crescita. Il carbonio inorganico (la cui fonte principale è bicarbonato nel terreno di coltura) viene trattato in modo efficiente, contrariamente al carbonio organico. Dato che il glucosio, che contribuisce al carbonio organico complessivo, è stato completamente consumato dopo soli due giorni di coltivazione, e considerando che non sono state introdotte altre forme di carbonio organico nel mezzo, possiamo concludere che i composti organici sono stati prodotti dagli stessi microorganismi. Ciò sottolinea l'efficacia della combinazione del trattamento delle acque reflue tramite

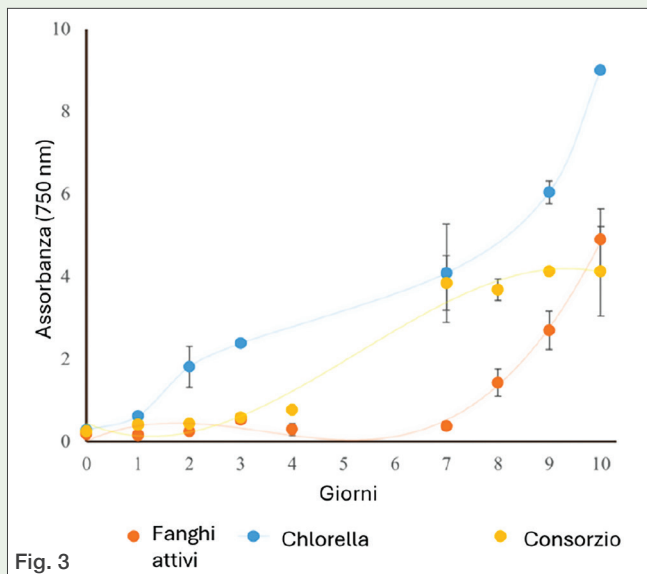


Fig. 3

alghe con batteri eterotrofi. Questi batteri hanno la capacità di utilizzare i composti organici rilasciati dalle microalghe nel terreno di crescita e sono supportati dall'ossigeno prodotto dalle alghe.

Data questa capacità della specie di microalga studiata, si è passati all'analisi del trattamento di un refluo reale. Infatti, la seconda fase della campagna sperimentale mira a mettere a confronto i trattamenti con sole microalghe, con solo fango attivo e con la miscela di microalghe e fango attivo in acque reflue civili.

La crescita dei campioni dei singoli inoculi e del consorzio microalghe + fango attivo è stata misurata attraverso il valore dell'assorbanza a 750 nm. Dalla Fig. 3 è possibile osservare che sia la microalga *Chlorella sp. Pozzillo* che il fango attivo si sono accresciuti nelle acque reflue. Inoltre, il consorzio formato dalla microalga *Chlorella sp. Pozzillo* e dal fango attivo è stato anche in grado di crescere nelle acque reflue. Il campione inoculato con il consorzio di microalghe e fango attivo mostra giorno per giorno una crescita intermedia tra le curve di crescita dei singoli campioni (solo fango attivo e solo microalghe). È comunque interessante notare come le curve di crescita delle singole specie mostrano un andamento ancora crescente, mentre la curva di crescita del consorzio sembra stabilizzarsi su un plateau già al nono giorno.

Trattamento delle acque reflue

Al fine di indagare il ruolo delle comunità di microalghe nella bonifica delle acque reflue civili, è stato eseguito un confronto tra le analisi chimiche delle acque reflue prima e dopo il trattamento della durata di dieci giorni. È stato analizzato il COD, l'azoto totale e il fosforo totale e la Fig. 4 riporta i risultati dell'analisi. Il trattamento con la sola microalga *Chlorella sp. Pozzillo*, porta a un aumento del COD (*Chemical Oxygen Demand*, richiesta chimica di ossigeno) (+1,9%). Questo aumento è stato riscontrato nella coltura nel fotobioreattore *raceway*, ed osservato anche in altri lavori [7] ed è probabilmente dovuto al rilascio di composti organici dalle microalghe. Il COD è invece abbattuto in modo significativo dal fango attivo (-76,7%), mentre il trattamento con microalghe e fango attivo insieme porta a una diminuzione intermedia (-59,2%). Nella Fig. 4 è riportato anche il limite di legge per lo scarico delle acque reflue civili in Italia (linee tratteggiate) (D.Lgs. 152/06). Nella Fig. 4a si mostra che il trattamento con *Chlorella sp. Pozzillo* sia da sola che insieme al fango attivo non è sufficiente per abbattere il COD sotto il limite ammissibile. Invece, il trattamento solo con il fango attivo si mostra sufficiente. Ciò è probabilmente causato dal fatto che le microalghe del genere *Chlorella* rilasciano nel mezzo alcuni composti organici che vengono letti nella misurazione del COD.

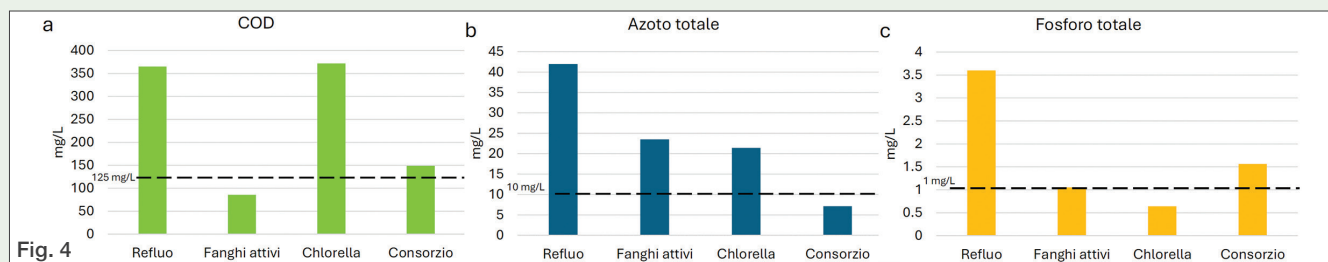


Fig. 4

Probabilmente si tratta di cellulosa, come spiegato in precedenti lavori [7]. Al contrario, inoculando insieme *Chlorella sp. Pozzillo* e fanghi attivi, si ottiene una buona rimozione dell'azoto totale, che risulta sotto il limite legislativo, come osservato nella Fig. 4b. In questo caso, la riduzione è dell'83%, mentre nelle acque reflue trattate solo con il fango attivo è del 44% e nelle acque reflue trattate solo con *Chlorella sp. Pozzillo* è del 49%. Per quanto riguarda il fosforo totale (Fig. 4c), anche in questo caso si ottengono delle buone percentuali di rimozione. In particolare, il campione inoculato con la microalga *Chlorella sp. Pozzillo* raggiunge un abbattimento dell'82%, mentre il fango attivo raggiunge il 71% e il consorzio di *Chlorella sp.* e fango attivo il 60%. Pertanto, in questo caso, l'aggiunta di fango attivo non è efficace nel ridurre ulteriormente il contenuto di fosforo totale. Inoltre, l'unico campione in grado di ridurre la concentrazione sotto il requisito di legge è quello trattato con la sola *Chlorella sp. Pozzillo*. È da notare comunque che le colture con le singole specie, non sembravano aver raggiunto una concentrazione di cellule costanti; per questo motivo, l'effetto del tempo sul trattamento è sicuramente un aspetto da analizzare in modo più approfondito.

Analisi biochimica

La biomassa ottenuta dal trattamento delle acque reflue reali è stata analizzata per valutare quali tipi di applicazioni potrebbero essere vantaggiose per la sua valorizzazione. Per questo motivo, è stato valutato il contenuto totale di carboidrati e lipidi. I risultati mostrano che il contenuto di lipidi è più elevato nel campione costituito solo dalla microalga *Chlorella sp. Pozzillo* coltivata nelle acque reflue (32%), seguito dal 19% del consorzio di *Chlorella sp.* e fango attivo e dal 19% del AS. Anche il contenuto di carboidrati è più elevato nella *Chlorella sp. Pozzillo* (18%), seguita dal consorzio (9%) e dal fango attivo (9%).

Conclusioni

Nel presente lavoro si è analizzata l'efficacia della microalga *Chlorella sp. Pozzillo* nel trattamento delle acque reflue. In una prima fase del lavoro, è stato studiato l'adattamento della sola microalga in un refluo artificiale, in condizioni che simulassero la coltivazione a cielo aperto in un fotobioreattore *raceway*. È stata quindi dimostrata la capacità della microalga di abbattere gli inquinanti presenti, in particolare fosfati e ammonio. Nella

seconda fase del lavoro è stato studiato l'effetto dell'inoculo di un ceppo di microalga insieme al fango attivo nelle acque reflue civili. La riduzione della richiesta chimica di ossigeno (COD), del fosforo totale e dell'azoto totale per ciascun campione è stata valutata alla fine della coltivazione. I risultati hanno mostrato che l'azoto totale è efficacemente ridotto dal consorzio (-84%) e il fosforo totale da *Chlorella sp. Pozzillo* (-82%). Per quanto riguarda la riduzione del COD, il trattamento con *Chlorella sp. Pozzillo* da sola porta a un leggero aumento del COD (+2%), mentre il fango attivo porta a un buon abbattimento (-77%), e il consorzio di microalga e fango attivo porta a una diminuzione intermedia (-59%). La biomassa residua è stata analizzata per il contenuto in carboidrati, lipidi e acidi grassi e considerando la quantità di questi composti nella biomassa residua, potrebbe essere sfruttata in applicazioni bioenergetiche.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare AMAP SpA e, in particolare, l'Ing. A. Siragusa e R. Arcuri, per aver gentilmente fornito le acque reflue ed il fango attivo per il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Changqing, L. Shuai *et al.*, *Energy Procedia*, 2011, **5**, 2437.
- [2] S. Lima, N. D'Agostino *et al.*, *Chem. Eng. Trans.*, 2022, **93**, 301.
- [3] S. Lima, P.S.C. Schulze *et al.*, *J. Biotechnol.*, 2021, **325**, 15.
- [4] V. Plata, V. Kafarov *et al.*, *Chem. Eng. Trans.*, 2010, **21**, 1201.
- [5] A. Visca, F. Di Caprio *et al.*, *Chem. Eng. Trans.*, 2017, **57**, 127.
- [6] W.E. Trevelyan, R.S. Forrest *et al.*, *Nature*, 1952, **170**, 626.
- [7] S. Lima, V. Villanova *et al.*, *J. Water Proc. Engin.*, 2020, **38**, 101647.

Wastewater Treatment with Microalgae

Microalgae are photosynthetic microorganisms that can metabolize inorganic pollutants present in civil and industrial wastewater. In traditional treatments, activated sludge oxidizes organic compounds, and microalgae can assist in removing residual nutrients.

Il progresso della **SCIENZA** parte da qui.



6 buoni motivi per associarsi alla SCI

1 VOCE UNICA

Rappresentiamo e valorizziamo ogni singolo membro della comunità chimica

2 NETWORKING

Organizziamo attività congressuali ricche di opportunità e relazioni

3 FORMAZIONE

Progettiamo attività di formazione per docenti, insegnanti, ricercatori e professionisti

4 OPPORTUNITÀ

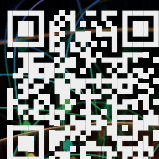
Agevoliamo percorsi scientifici e professionali con borse di studio, progetti e diffusione di informazione

5 PUBBLICAZIONI

Valorizziamo l'eccellenza nella ricerca e la comunicazione della nostra scienza in Italia, in Europa e nel mondo

6 NUOVE GENERAZIONI

Ogni anno ideiamo iniziative per appassionare gli studenti alla bellezza e all'importanza della Chimica



Associati subito

www.soc.chim.it