



LUCE E CATALISI ETEROGENEA

Il “Premio per la miglior Tesi di Laurea Magistrale 2024” conferito dalla Divisione di Chimica Industriale ha riguardato lo sviluppo di un protocollo innovativo per la sintesi di indoli funzionalizzati. Questo approccio, che è stato condotto in condizioni di flusso continuo e che sfrutta un catalizzatore eterogeneo attivato da luce ed ossigeno dell’aria, apre nuove prospettive industriali.

L’attività di ricerca per cui la Divisione di Chimica Industriale mi ha conferito il “Premio per la miglior Tesi di Laurea Magistrale”, edizione 2024, ha riguardato lo sviluppo di metodologie in condizioni di flusso continuo per la funzionalizzazione di composti aromatici, utilizzando la luce come reagente chimico. Svoltata nel gruppo del Prof. Benaglia e supervisionata dal Prof. Rossi, la ricerca ha utilizzato reattori flow e processi fotocatalitici per garantire sostenibilità e scalabilità industriale, concentrandosi su un protocollo innovativo per la tiocianazione fotocatalitica di composti azaeteroaromatici [1].

Il gruppo tiocianato (SCN) è una funzionalità chimica versatile, trasformabile in derivati come solfuri, tiocarbammati e composti eterociclici utili in campo industriale. Questa caratteristica rende l’introduzione del tiocianato una via promettente per la sintesi di composti organosolfurati, fondamentali come intermedi chimici e molecole di interesse farmaceutico, come le penicilline. Tuttavia, l’introduzione diretta di zolfo nelle molecole organiche può essere complicata, poiché i precursori più usati, come solfuri e tioli, sono spesso instabili e difficili da maneggiare, limitandone l’utilizzo pratico.

Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse metodologie per introdurre il gruppo tiocianato, basate su reazioni di sostituzione nucleofila, elettrofila o su processi di natura radicalica. Tra questi ultimi, i processi fotocatalitici hanno attirato interesse poiché sfruttano la luce visibile per attivare un opportuno fotocatalizzatore, permettendo di utilizzare l’ossigeno dell’aria come agente ossidante al posto dei tradizionali ossidanti chimici. Inoltre, l’impiego del tiocianato di ammonio (NH_4SCN) come fonte di radicali SCN, grazie al suo basso costo, rende questa metodologia particolarmente interessante per appli-

cazioni industriali [2]. Tuttavia, va sottolineato che i metodi ad oggi disponibili per introdurre il gruppo SCN presentano alcune limitazioni, tra cui la scarsa riciclabilità dei catalizzatori, che ne ostacolano l’adozione su larga scala. Il problema della scarsa riciclabilità del catalizzatore può essere risolto fissando il fotocatalizzatore su un supporto inerte, così da poterlo facilmente rimuovere e riutilizzare dopo la reazione [3].

Partendo da questa idea, il mio progetto di tesi si è focalizzato sullo sviluppo di una nuova strategia per la tiocianazione di composti azaeteroaromatici, basata su un processo fotocatalitico che prevedesse l’utilizzo di un fotocatalizzatore eterogeneo attivato dalla luce visibile. Tra gli obiettivi aggiuntivi vi erano la progettazione di un setup per condurre la reazione in flusso continuo, una tecnologia che permette un migliore controllo delle condizioni di reazione e una maggiore efficienza produttiva, così da aumentarne l’attrattività per applicazioni industriali, e la sintesi di intermedi di interesse farmaceutico, per dimostrare l’impatto pratico della metodologia sviluppata.

La sintesi del fotocatalizzatore eterogeneo (2) è stata effettuata ancorando il Rosa Bengala (1), un colorante organico noto per le sue proprietà fotocatalitiche, alla resina Merrifield (Fig. 1). Il materiale ottenuto, caratterizzato mediante microscopia elettronica a scansione (SEM), spettroscopia IR ed a raggi X a dispersione di energia (EDS), è stato poi utilizzato per svolgere i primi esperimenti di tiocianazione in condizioni batch, utilizzando l’indolo come substrato modello. L’irraggiamento è stato effettuato con diversi fotoreattori appositamente progettati per massimizzare l’efficienza dell’illuminazione, ottenuti integrando strisce LED ad alta efficienza luminosa su supporti creati tramite stampa 3D.

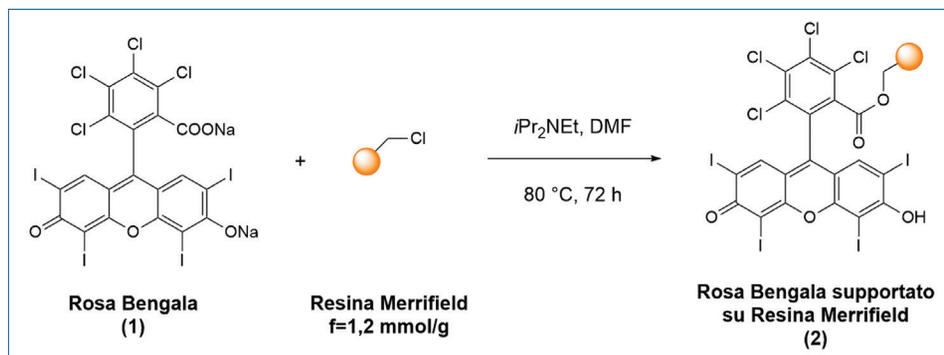


Fig. 1 - Sintesi del fotocatalizzatore supportato

Successivamente, in condizioni batch, è stato condotto uno studio cinetico per confrontare l'attività catalitica del Rosa Bengala supportato e non supportato, utilizzando vari equivalenti di tiocianato di ammonio (Fig. 2), mantenendo costante l'irraggiamento luminoso. Già in condizioni batch, il fotocatalizzatore supportato ha mostrato prestazioni superiori rispetto a quello omogeneo, permettendo di ottenere rese elevate in tempi ridotti: il composto **3** è stato ottenuto con una resa del 93% in 9 ore, rispetto alle 16 ore necessarie con il catalizzatore omogeneo. Questo approccio sintetico si è dimostrato

per la tiocianazione sul substrato modello, sono stati esaminati altri derivati azaeteroaromatici (Fig. 3): il fotocatalizzatore eterogeneo ha mostrato di tollerare vari gruppi funzionali, sebbene substrati elettron-poveri abbiano dato rese inferiori. Terminata la reazione, il recupero del catalizzatore ancorato sulla resina è stato effettuato mediante semplice filtrazione, consentendo il riutilizzo del catalizzatore in cicli successivi senza perdita di efficienza e senza alcun fenomeno di lisciviazione del catalizzatore, ovvero senza il rilascio del catalizzatore nel liquido di reazione.

I risultati in batch hanno aperto la possibilità di ottimizzare il processo in condizioni di flusso continuo,

ambito di ricerca su cui il nostro gruppo è attivo da anni. Il reattore ideale doveva garantire un irraggiamento efficiente della miscela, permettere il contatto con l'aria per fornire l'ossigeno necessario alla reazione, e confinare il fotocatalizzatore, assicurando un flusso continuo senza necessità di interruzioni per purificazioni. Dopo un'analisi preliminare di diverse tipologie di reattori (chip, coil e a letto impaccato), si è scelto di sviluppare un reattore CSTR (Continuous Stirred Tank Reactor - un sistema a serbatoio continuo agitato), dotato di un fondo poroso in grado di trattenere il fotocatalizzatore e consentire il passaggio dei liquidi: questa

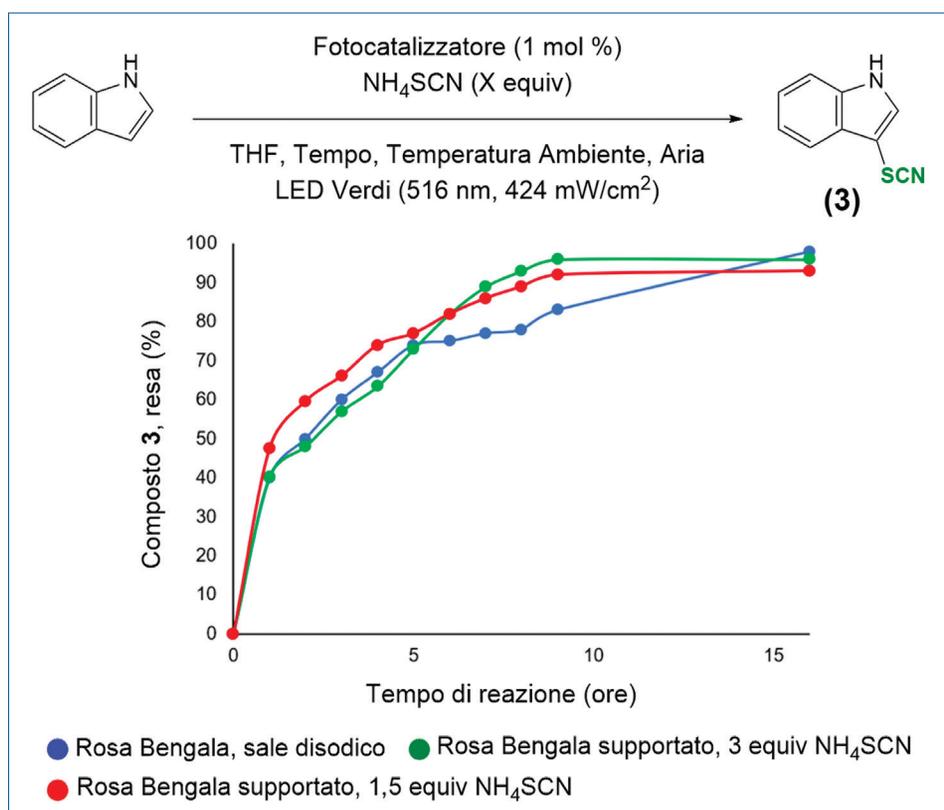


Fig. 2 - Conversione del composto **3** in funzione del tempo

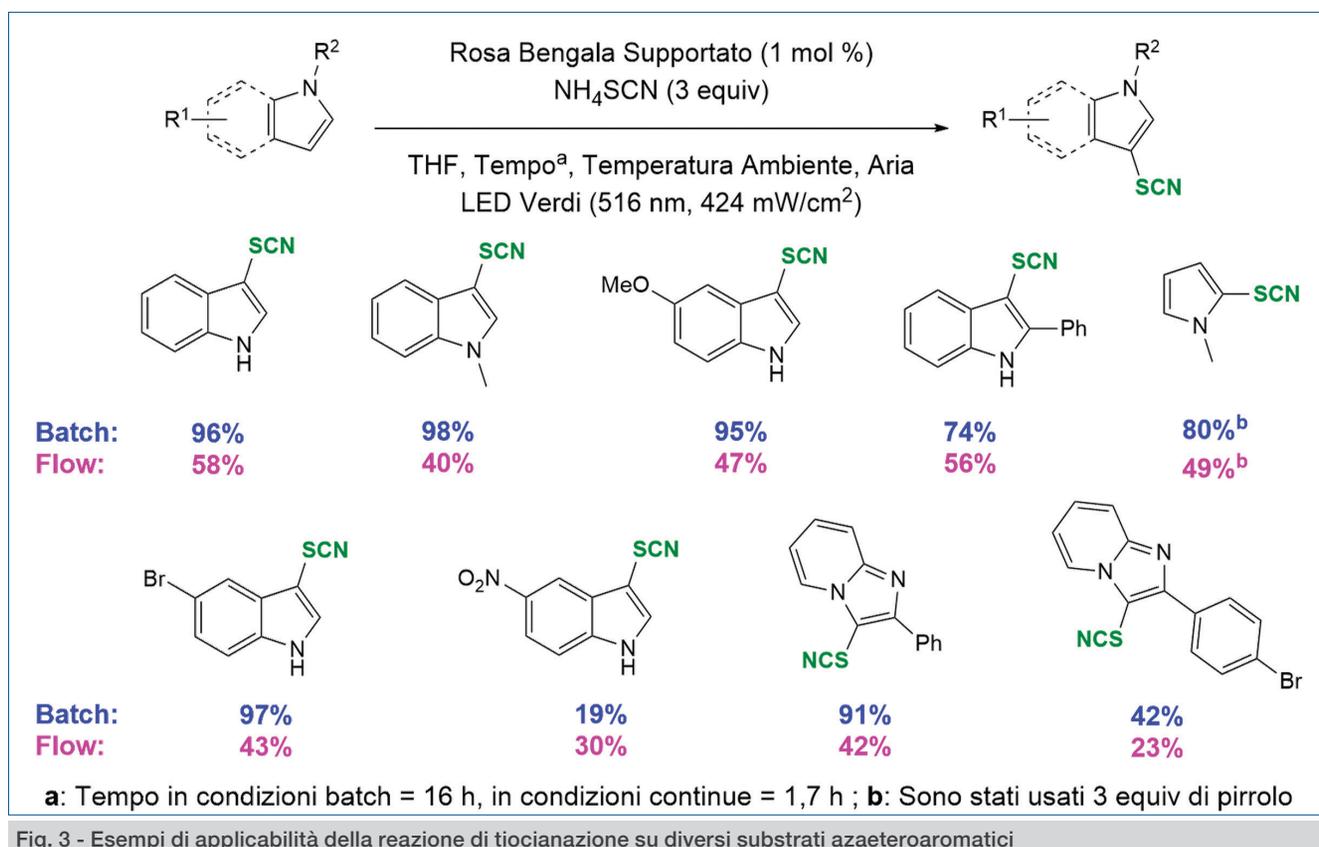


Fig. 3 - Esempi di applicabilità della reazione di tiocianazione su diversi substrati azaeteroaromatici

caratteristica ha permesso di ottimizzare l'efficienza della reazione e di migliorare la gestione del processo. Impiegando l'indolo come reagente di partenza e lavorando con un tempo di residenza di soli 100 minuti, rispetto alle 9 ore necessarie in condizioni di batch, si è ottenuta una resa del composto **3** pari al 59%, con una *space-time yield* (STY), parametro utilizzato per valutare l'efficienza delle reazioni in flusso continuo, sei volte superiore rispetto al processo batch (Fig. 3). Il sistema è stato testato per 54 ore consecutive, mantenendo una resa costante senza necessità di rigenerazione del catalizzatore. Tale approccio è stato poi ampliato ad altri derivati azaeterociclici; anche in questo caso, i valori di STY del processo in flusso sono risultati migliori rispetto a quelli batch, dimostrando il potenziale della metodologia per applicazioni industriali.

Infine, il sistema sviluppato è stato applicato con successo nella sintesi di derivati di interesse farmaceutico. A partire dal composto **3**, sono stati isolati il derivato trifluorometil-tioetere con una resa dell'86% e il tetrazolo solfenilico con una resa dell'80%, evidenziando il ruolo cruciale del gruppo SCN nella sintesi di molecole bioattive e materiali avanzati.

In conclusione, questo lavoro dimostra che la tiocianazione di derivati azaeteroaromatici può essere svolta in modo efficiente con un fotocatalizzatore eterogeneo facilmente recuperabile e riutilizzabile. L'applicazione in condizioni continue rappresenta un passo avanti verso la scalabilità industriale, aprendo nuove prospettive per la sintesi di derivati solforati e l'uso della fotocatalisi eterogenea su larga scala.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Rossi *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 2023, **106**, e202300132.
- [2] P. Li *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 10588.
- [3] F. Cozzi *et al.*, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3401.

Light and Heterogeneous Catalysis

The "Best Master's Thesis Award 2024" issued by the Industrial Chemistry Division focused on designing an innovative protocol for the synthesis of functionalized indoles. This approach, developed under continuous flow conditions and exploiting a heterogeneous catalyst activated by light and oxygen from the air, opens up new industrial perspectives.