

# Nuove metodologie sintetiche basate sulla luce

Curiosità scientifica, esperimenti fortunati e collaborazioni hanno tracciato una strada luminosa per la sintesi in chimica organica.

**Luca Capaldo**  
chimico, Università  
di Parma, SynCat Lab

Nell'immaginario collettivo, la chimica è quella dei banchi di scuola: provette fumanti, sostanze colorate, formule complesse da ricordare.

Per altri, è sinonimo di qualcosa di artificiale legato all'inquinamento, ai pesticidi, alle medicine di sintesi. In realtà, è molto di più: è una scienza in continua evoluzione che permette di costruire molecole, trasformare la materia, dare forma all'invisibile. La chimica è quella disciplina che, nel silenzio dei laboratori, progetta soluzioni per i problemi più pressanti della nostra società.

## Il SynCat Lab

Nel mio caso specifico, sono un chimico organico industriale e, insieme al mio gruppo di ricerca al SynCat Lab dell'Università di Parma, ci siamo posti una sfida ambiziosa: trovare nuovi modi per costruire molecole in modo sempre più efficiente e sosteni-

**La metodologia è l'idea, la tecnologia è lo strumento: nella nostra visione, la vera innovazione nasce dall'incontro virtuoso tra le due.**

bile. Al centro del nostro lavoro c'è un'idea guida: cercare il mix perfetto tra metodologia e tecnologia. L'innovazione metodologica consiste nel mettere a punto nuove strategie chimiche – quali reagenti scegliere, come

attivare una molecola, in che condizioni effettuare una reazione – e ideare nuove trasformazioni, scoprire meccanismi inediti, rendere

la sintesi più pulita e meno costosa. L'innovazione tecnologica, invece, si basa sulla ricerca di nuove tecniche per rendere più efficienti le trasformazioni chimiche, ad esempio sfruttando la luce come fonte di energia alternativa al calore, mettendo a punto reattori in flusso per la sintesi continua, persino integrando l'intelligenza artificiale per ottimizzare le condizioni sperimentali. In altre parole, la metodologia è l'idea, la tecnologia è lo strumento: nella nostra visione, la vera innovazione nasce dall'incontro virtuoso tra le due.

## Perché illuminare le molecole?

Uno dei nostri principali ambiti di ricerca è lo sviluppo di metodologie sintetiche mediate dalla luce. Sebbene questo possa sembrare inusuale, è proprio grazie ai quanti di luce che, recentemente, i chimici sintetici stanno scoprendo modi completamente nuovi di connettere atomi, facilitando l'accesso a molecole ad alto valore aggiunto negli ambiti farmaceutico e agroalimentare. Nelle righe successive, cercheremo di capire come funziona.

In qualsiasi processo chimico, perché i reagenti possano trasformarsi in prodotti, è necessario su-

perare una barriera energetica chiamata “energia di attivazione”. Se questa barriera è troppo alta da superare, le molecole non reagiscono o lo fanno molto lentamente. Tradizionalmente, l’energia viene fornita sotto forma di calore, aumentando la temperatura del sistema. Ma riscaldare significa attivare in modo indiscriminato tutte le molecole presenti nella miscela, con il rischio di indurre reazioni collaterali, ottenere scarsa selettività, promuovere decomposizione dei reagenti e consumo energetico elevato. In alternativa, si possono impiegare catalizzatori, ovvero specie chimiche che abbassano l’energia di attivazione. Molto spesso, però, i catalizzatori complicano il sistema e sono di natura metallica, il che rende il processo meno sostenibile dal punto di vista ambientale o economico.

L’impiego della luce, in particolare di quella visibile, offre invece un modo efficace per superare l’energia di attivazione. La luce può essere considerata come composta da particelle prive di massa, dette fotoni, fatte di pura energia. Quando una molecola assorbe un fotone di luce, la distribuzione degli elettroni intorno agli atomi cambia radicalmente. La molecola raggiunge uno stato “eccitato”, ovvero uno stato ad alta energia, intrinsecamente reattivo. Trovandosi già a più alta energia, l’energia di attivazione che dovrà superare per compiere una reazione chimica sarà minore. Inoltre, è interessante notare che uno stato eccitato può avere una reattività profondamente diversa da quella dello stato fondamentale: legami che prima erano stabili diventano fragili, orbitali inattivi si aprono a nuove interazioni e reazioni che richiederebbero temperature elevate possono avvenire a temperatura ambiente, anche con notevole selettività. Ecco perché la luce per la sintesi chimica è sostenibile e innovativa. Tuttavia, non è tutto oro ciò che luccica.

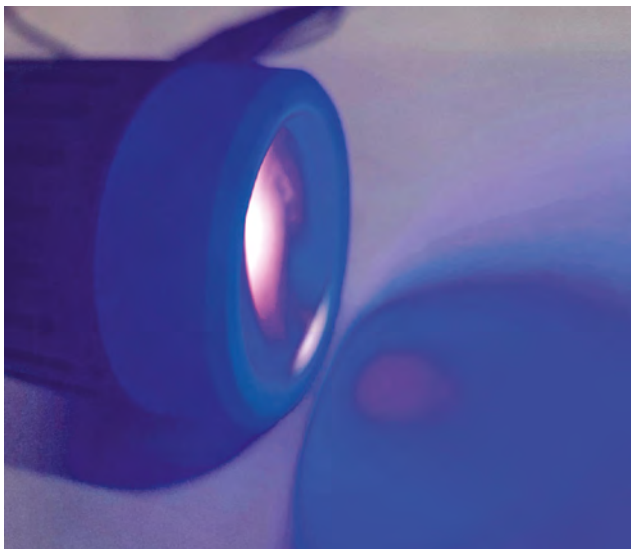
Lo spettro della luce visibile, che si estende indicativamente tra i 380 e i 750 nanometri, copre



Reattore fotochimico stampato in 3D in acido polilattico (a sinistra). Reazione elettrochimica in corso con elettrodi di grafite (a destra).

un’ampia gamma di lunghezze d’onda: dal violetto (380-450 nm) al blu (450-485 nm), passando per il verde, il giallo, fino al rosso (625-750 nm). Potenzialmente, si potrebbe selezionare una lunghezza d’onda opportuna per eccitare selettivamente una molecola tra milioni di miliardi, attivando così una singola trasformazione chimica senza influenzare le altre. Tuttavia, le comuni molecole organiche sono spesso incolori perché assorbono la luce ultravioletta altamente energetica (UV-B e UV-C) e non visibile all’occhio umano. Impiegare luce così energetica rischia allora di compromettere i vantaggi enumerati sopra, per cui i chimici hanno cominciato a sviluppare la fotocatalisi.

In tal caso, si impiega un fotocatalizzatore, cioè una molecola colorata che viene aggiunta alla miscela di reazione per assorbire luce visibile e convertirla in energia chimica al fine di attivare i substrati di reazione. Per fissare meglio il concetto, si può pensare alla clorofilla nelle foglie: questa si occupa di assorbire fotoni di lunghezza d’onda opportuna, così da avviare una lunga catena di trasferimenti di elettroni necessari alla pianta per la fotosintesi clorofilliana. Senza la clorofilla, questi processi non avverrebbero.



La luce come reagente può rivoluzionare e rendere sostenibile la sintesi organica.

## Approcci sintetici basati sulla luce

Mentre le piante usano i fotoni per crescere, noi al SynCat Lab li sfruttiamo per rompere e formare legami chimici. Il nostro interesse di ricerca è principalmente incentrato sulle reazioni di estrazione di atomo: estrazione di atomo di idrogeno (HAT) e di alogeno (XAT). Il motivo di questa ossessione è da ricercare nell'incredibile selettività con cui è possibile formare intermedi altamente reattivi, in particolare i radicali, in condizioni sostenibili e controllabili.

Storicamente, questi intermedi erano poco sfruttati in sintesi organica, poiché la loro generazione ha sempre richiesto metodi troppo energici o poco ecosostenibili. Oggi, invece, grazie all'uso sapiente della luce possiamo prelevare con precisione chirurgica un singolo atomo, che sia un idrogeno o un alogeno, da una molecola e innescare così, in maniera controllata, la formazione di radicali. Si può quindi dire che la sintesi mediata dalla luce permette di studiare un campo inesplorato della sintesi molecolare.

L'estrazione di atomo di idrogeno consente di rompere selettivamente il legame tra carbonio e idrogeno (legami C-H). Si tratta di legami molto comuni, ma anche tra i meno visibili per i chimici sintetici, al punto che vengono spesso omessi per convenzione quando si disegnano le strutture chimiche. Eppure, questi legami sarebbero una risorsa straordinaria qualora si riuscisse ad attivarli in modo selettivo e controllato, proprio per la loro abbondanza. In questo ambito, abbiamo sviluppato nuovi approcci fotocatalizzati per estrarre un atomo di idrogeno dalla molecola da

attivare, generando un radicale al carbonio. Questo ha permesso di utilizzare come sorgenti di radicali al carbonio molecole insospettabili, come cicloesano o tetraidrofurano, che normalmente vengono impiegati come semplici solventi in laboratorio proprio a causa della loro scarsa reattività. Si apre così la possibilità di sfruttare materiali semplici, economici e disponibili su larga scala, per costruire molecole complesse in modo innovativo e sostenibile.

Questa ossessione verso l'estrazione di atomo di idrogeno affonda le radici nel mio dottorato di ricerca all'Università di Pavia, durante il quale mi sono occupato principalmente di sviluppare nuovi fotocatalizzatori a tale scopo. Nel 2019, ho proposto lo ione uranile come fotocatalizzatore per HAT sotto luce blu per la conversione diretta di legami C-H in legami C-C. Lo ione uranile consente di funzionalizzare in modo sorprendentemente efficiente una vasta gamma di substrati non attivati, come idrocarburi lineari e ciclici, eteri, acetali e ammidi [1].

Nel 2020, in collaborazione con l'Università di Gratz, ho dimostrato che alcune molecole esotiche, chiamate oxo-porfirine di antimONIO ad alto stato di ossidazione, possono agire come fotocatalizzatori attivati dalla luce visibile, sfruttando lo stesso meccanismo [2].

Dopo il dottorato, ho deciso di espandere le potenzialità sintetiche dell'HAT impiegando approcci più multidisciplinari e sfruttando i vantaggi intrinseci della biocatalisi, dell'elettrochimica e della tecnologia in flusso. In uno dei nostri studi, realizzato in collaborazione con il gruppo di Sandy Schmidt all'Università di Groningen, abbiamo mostrato come sia possibile unire l'estrazione di idrogeno fotocatalizzata con una trasformazione biocatalitica all'interno di una sequenza multipla di reazioni chimiche. È stato così possibile ottenere in maniera selettiva diversi lattoni, molecole di grande interesse, ampiamente utilizzate dall'industria come fragranze e aromi. Un risultato che, oltre a rappresentare un avanzamento scientifico, dimostra anche un chiaro valore applicativo e commerciale della ricerca.

In uno studio successivo con Davide Ravelli dell'Università di Pavia ho deciso di spingermi oltre, cercando di combinare fotoni ed elettroni come strumenti complementari per costruire nuove molecole. La domanda che ci eravamo posti era semplice ma ambiziosa: si può utilizzare un elettrodo per condurre reazioni ossidative, che strappano elettroni a una molecola, via HAT evitando gli ossidanti chimici tradizionali? Di norma, infatti, queste reazioni richiedono ossidanti energetici che, oltre a generare grandi quantità di sottoprodotti

indesiderati, pongono seri problemi di sicurezza. L'idea era dunque quella di sostituire l'ossidante chimico con un anodo: questo elettrodo avrebbe sequestrato gli elettroni in eccesso e sarebbe stato rimosso al termine della reazione. Iniziai così a testare questo approccio, che si rivelò estremamente efficiente e versatile [3].

## Segui il flusso

Questi approcci multidisciplinari mi fecero capire che nella mia ricerca mancava ancora un tassello. Ogni volta che introducevo un elemento di tecnologia, i miei studi compivano un salto di qualità. Il semplice approccio "mischia e irraggia" non mi bastava più: volevo spingermi oltre.

Decisi quindi di fare domanda per il noto programma di ricerca Marie Skłodowska Curie Action (MSCA, *Individual Fellowship*) così da sondare la fattibilità di questa intuizione presso il gruppo di ricerca di Timothy Noël all'Università di Amsterdam. Data la crescente popolarità della sintesi in flusso continuo rispetto a quella classica, scelsi di impiegarla per potenziare i miei approcci sintetici mediati dalla luce.

Uno dei principali limiti delle reazioni fotochimiche è la scarsa penetrazione della luce all'interno delle soluzioni: solo lo strato più vicino alla sorgente luminosa riceve energia sufficiente, mentre il resto della soluzione riceve pochi fotoni o addirittura nessuno. Questo comporta tempi di reazione lunghi, rese variabili e difficoltà nel riprodurre i risultati su scala più ampia. Nei reattori a flusso continuo, invece, la miscela viene spinta all'interno di tubi capillari mediante apposite pompe: i canali stretti e la geometria modulare garantiscono che tutto il volume della miscela venga irradiato in maniera uniforme, massimizzando l'efficienza della fotoreazione. Inoltre, il flusso consente di regolare con precisione il tempo di esposizione alla luce, mantenere condizioni termiche controllate e ridurre drasticamente fenomeni collaterali come la fotodegradazione. Per questo, la fotochimica in flusso è una delle piattaforme più promettenti per la sintesi organica.

Durante la mia esperienza di ricerca MSCA ad Amsterdam ho potuto sfruttare al massimo il connubio tra fotochimica e chimica in flusso continuo, sviluppando nuove trasformazioni con un chiaro potenziale applicativo. In particolare, abbiamo messo a punto una reazione che inserisce una funzionalità amminica sul legame C-H, riuscendo a trasformare un processo fotochimico che in modalità di irrag-



La microfluidica è un'opportunità unica per la fotochimica.

giamento classico funziona su poche decine di milligrammi in un sistema di produzione da impianto pilota, in grado di generare molecole nell'ordine dei chilogrammi al giorno.

Parallelamente, abbiamo sviluppato una seconda procedura sintetica, chiamata eteroarilazione in flusso continuo [4], una trasformazione di grande rilevanza per la sintesi di molecole di interesse farmaceutico, dimostrando come l'integrazione di queste tecnologie possa realmente fare da ponte tra ricerca accademica e applicazioni industriali.

Infine, abbiamo potuto valorizzare un altro dei vantaggi intrinseci della chimica in flusso: la possibilità di concatenare più trasformazioni in sequenza all'interno dello stesso processo, senza dover mai isolare o purificare gli intermedi. Lo abbiamo fatto per una reazione di allilazione (cioè una reazione che introduce il gruppo allilico su una molecola) dei legami C-H. Questo approccio, oltre a ridurre tempi e sprechi, permette di rendere il percorso sintetico più lineare, efficiente e sostenibile applicandolo con successo a un'altra reazione molto rilevante per l'industria per la chimica fine.

## Una nuova scoperta

La mia ricerca nel campo del trasferimento di atomo di idrogeno fotocatalizzato (HAT) procede tuttora, ma più recentemente ho deciso di concentrare l'attenzione su un meccanismo alternativo e complementare: lo XAT, un approccio estremamente efficace per la formazione di radicali centrati sul carbonio. Nel caso dello XAT, il radicale non nasce dalla rottura di un legame C-H come nell'HAT, bensì da quella di un legame C-X, dove X è tipicamente un atomo di



Il SynCat Lab ha ricevuto un contributo dal Fondo Italiano per la Scienza per la ricerca nel campo della sintesi chimica sostenibile.

cloro (Cl), bromo (Br) o iodio (I). Data l'ampia disponibilità di alogenuri (composti organici contenenti legami C–X), si può avere un controllo estremo sulla posizione in cui si formerà il radicale, e quindi una notevole programmabilità delle campagne sintetiche, aprendo la strada a costruzioni molecolari sempre più complesse e mirate.

La fotocatalisi gioca un ruolo chiave anche in questo campo: il fotocatalizzatore è infatti incaricato di assorbire fotoni di energia necessaria per generare un attivatore radicalico che strappa l'atomo di alogeno generando radicali al carbonio da impiegare a scopi sintetici.

La mia ricerca in questo campo è iniziata solo recentemente, nel 2022. All'epoca, pur essendo già presenti alcune applicazioni in letteratura, rimasi sorpreso da quanto lo XAT fosse ancora un terreno poco esplorato rispetto ad altre modalità di attivazione come l'HAT. Questo mi spinse a indagare più a fondo. Dopo numerosi esperimenti, riuscii a sviluppare un protocollo sintetico basato su boril radicali, ovvero radicali centrati su atomi di boro capaci di strappare atomi di alogeno in modo estremamente efficiente.

La vera sorpresa, però, arrivò poco dopo: mi accorsi che con semplici modifiche strutturali del radicale borilico era possibile modulare la selettività del processo, caratteristica che nessun altro estrattore di alogeno possiede. In pratica, avevo dimostrato che questi radicali potevano comportarsi come una sorta

di coltellino svizzero per sviluppare processi via XAT in maniera programmabile. Nei due anni successivi ho pubblicato le mie ricerche che documentano e consolidano questi risultati, mostrando come i boril radicali possano essere considerati a tutti gli effetti dei nuovi e potenti attivatori radicalici via XAT [5].

Al termine della mia esperienza di post-doc, il cerchio si è chiuso e sono tornato in Italia, pronto a dare inizio alla mia carriera indipendente come ricercatore all'Università di Parma. Tornare "a casa" non è stato solo un passo geografico, ma anche un passaggio simbolico: portare con me quanto imparato all'estero e trasformarlo in un progetto scientifico radicato in un nuovo contesto. Determinato a esplorare fino in fondo le potenzialità di questa chimica, ho iniziato a candidarmi a diversi bandi competitivi, tra cui il prestigioso Fondo Italiano per la Scienza (FIS) 2023. A febbraio 2025 è arrivata la notizia più bella: il progetto è stato selezionato, con un finanziamento di circa 1,3 milioni di euro. Per me si tratta di un riconoscimento straordinario e al tempo stesso di una grande responsabilità. Nei prossimi tre anni avrò l'opportunità di guidare un gruppo di otto giovani ricercatori in questa avventura scientifica.

Se, guardando indietro, vedo un percorso fatto di curiosità, esperimenti fortunati e collaborazioni decisive, quando guardo avanti vedo un laboratorio in fermento, pieno di ragazzi pronti a trasformare, molecola dopo molecola, la luce in nuovi legami chimici, pigiando un interruttore.

Il progetto XAT2.0 (FIS-2023-01733) di Luca Capaldo è stato finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR) all'interno del programma FIS 2 (Fondo Italiano per la Scienza).

#### Riferimenti bibliografici

- [1] L. CAPALDO *et al.*, "Visible Light Uranyl Photocatalysis: Direct C–H to C–C Bond Conversion", *ACS Catalysis*, 9, 4, 2019, pp. 3054-3058.
- [2] L. CAPALDO *et al.*, "Antimony–Oxo Porphyrins as Photocatalysts for Redox-Neutral C–H to C–C Bond Conversion", *ACS Catalysis*, 10, 16, 2020, pp. 9057-9064.
- [3] L. CAPALDO *et al.*, "Photoelectrochemical Cross-Dehydrogenative Coupling of Benzothiazoles with Strong Aliphatic C–H Bonds", *Chemical Communications*, 57, 36, 2021, pp. 4424-4427.
- [4] T. WAN *et al.*, "Decatungstate-Mediated C(sp<sup>3</sup>)-H Heteroarylation via Radical-Polar Crossover in Batch and Flow", *Angewandte Chemie International Edition*, 60, 33, 2021, pp. 17893-17897.
- [5] T. WAN *et al.*, "Photoinduced Halogen-Atom Transfer by N-Heterocyclic Carbene-Ligated Boryl Radicals for C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) Bond Formation", *Journal of the American Chemical Society*, 145, 2023, p. 991.