



ELETTROSINTESI ORGANICA ED ELETTROCARBOSSILAZIONE

L'elettrosintesi organica offre molti vantaggi rispetto ai metodi tradizionali, tra cui minor produzione di rifiuti, maggior selettività e blande condizioni operative. Questo articolo descrive i maggiori processi di elettrosintesi industriale, con un focus particolare sulla reazione di elettrocarbossilazione per la sintesi di acidi di interesse industriale.



Introduzione

I primi esempi di elettrosintesi organica risalgono a oltre 170 anni fa con la reazione di Kolbe, reazione di ossidazione anodica di acidi carbossilici atta a produrre dimeri da coupling radicalico (Fig. 1a). Tuttavia, l'elettrosintesi organica è stata per lungo tempo di scarso interesse, salvo trovare nuova linfa negli ultimi anni in concomitanza con l'acceso dibattito ed i forti investimenti per vie di sintesi più sostenibili ed ecologiche [1, 2]. Nella prospettiva di utilizzare in modo più mirato le fonti di energia rinnovabile, abbandonando le fonti fossili e limitando la produzione di gas serra e rifiuti, l'elettrochimica e, in particolar modo, l'elettrosintesi organica, si trova di fronte ad un secondo rinascimento.

Rispetto ai processi chimici tradizionali, l'elettrochimica offre molti vantaggi, tra cui il controllo accurato della velocità di reazione, al contempo limitando reazioni indesiderate. Inoltre, l'elettrochimica è intrinsecamente sicura e riduce l'uso di elementi e metalli, cosiddetti, critici. Non va dimenticato che l'adozione dell'elettrosintesi in ambito industriale dipende anche da quattro fattori chiave: elevati livelli di sicurezza, alta qualità e affidabilità, elevata selettività e resa, basso consumo di energia ed elevata resa atomica. Se uno di questi principi chiave non viene soddisfatto, la probabilità di adozione del processo è praticamente zero.

I reattori elettrochimici si dividono in due tipologie: celle elettrochimiche indivise (Fig. 2a), in cui il catodo e l'anodo sono immersi nella stessa soluzione elettrolitica, oppure celle elettrochimiche divise (Fig.

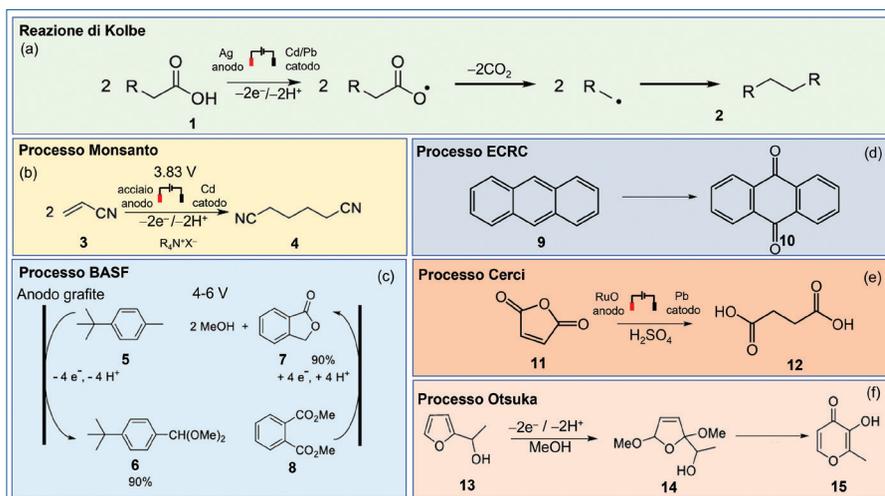


Fig. 1 - Riassunto delle reazioni di elettrosintesi organiche industriali consolidate



2b), in cui un diaframma poroso separa fisicamente l'anolita dal catolita evitando il rimescolamento delle soluzioni, garantendo una maggiore purezza dei prodotti. Queste due configurazioni si prestano per elettrosintesi condotte in modalità galvanostatica, ovvero con il controllo di una corrente applicata. In alternativa si può operare con il controllo del potenziale applicato, ma questa soluzione, oltre che essere più costosa, comporta l'utilizzo di un terzo elettrodo, detto di riferimento (Fig. 2c). A prescindere dalla configurazione della cella, un aspetto di fondamentale importanza è che dopo il processo, il prodotto deve essere separato dai reagenti residui e dall'elettrolita, che deve essere ripristinato e riciclato. L'elettrolita di supporto è un fattore importante, poiché garantisce la necessaria conducibilità ionica. Un'ulteriore variante alla cella divisa è la cella zero-gap in cui i due elettrodi sono separati da una membrana polimerica tipicamente a scambio cationico che garantisce un più elevato grado di purezza dei prodotti e più elevate intensità di corrente a fronte di un maggiore costo di investimento e manutenzione. In questa configurazione il reagente viene alimentato dal retro dell'elettrodo, che necessariamente deve avere una struttura porosa tridimensionale (Fig. 2d). Un reattore elettrochimico viene solitamente progettato o scelto tra quelli disponibili in base a un'applicazione specifica. Tuttavia, esistono alcune linee guida generali [3]:

- l'area attiva dell'elettrodo per unità di volume deve essere elevata;
- il potenziale dell'elettrodo e la distribuzione delle linee di forza sulla superficie dell'elettrodo devono essere uniformi;
- l'efficienza di corrente deve essere alta per fornire una buona efficienza energetica;
- la densità di corrente deve essere la più alta possibile;
- un'elevata velocità di trasporto di massa, favorendo la convezione forzata dei reagenti sulla superficie dell'elettrodo, lavorando in condizioni di turbolenza con elettrodi rotanti, strumenti di agitazione o celle di flusso.
- bassa tensione, riduzione al minimo delle distanze interelettrodiche e impiego di elettrodi ed elettroliti altamente conduttivi.
- altri aspetti pratici sono i bassi costi di manutenzione, la stabilità a lungo termine dei componenti

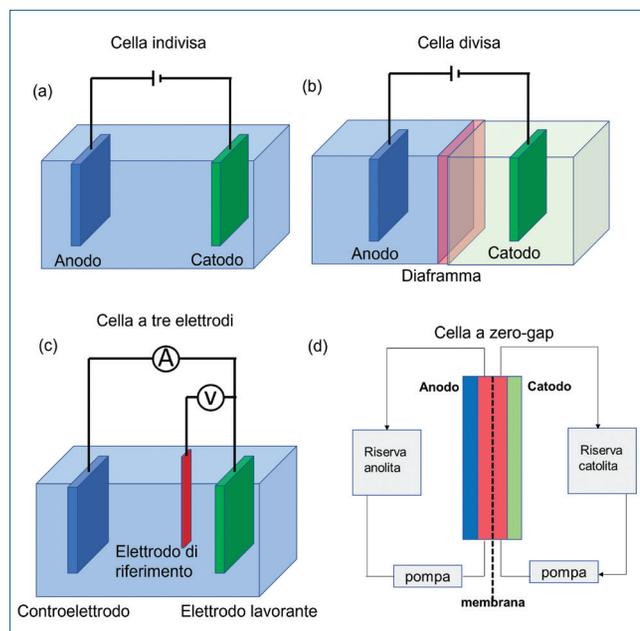


Fig. 2 - Disegno schematico delle tipiche configurazioni di celle utilizzate per l'elettrosintesi: a) cella indivisa, b) cella con separatore poroso; c) cella a tre elettrodi, d) cella a membrana a scambio cationico/anionico

del reattore e le modalità (e la frequenza) di rimozione e purificazione del prodotto.

Elettrosintesi di interesse industriale

Ad oggi il processo elettrochimico di maggiore importanza è il processo cloro-soda per cui si conta una produzione annua di 65 milioni di tonnellate di NaOH. Il processo di elettrosintesi organica più importante è invece la sintesi dell'adiponitrile, processo Baizer di Monsanto, che attualmente produce oltre 300.000 t/anno. La reazione Baizer avviene per riduzione catodica dell'acrilonitrile in acqua per *hydrocoupling* con rilascio di ossigeno come sottoprodotto (Fig. 1b). La svolta per questo processo è avvenuta utilizzando una cella divisa, impiegando sali di ammonio quaternario come elettroliti di supporto, che hanno portato a rese del 90%. Vengono usati elettrodi di cadmio o di piombo per il comparto catodico onde minimizzare la concomitante reazione di evoluzione di idrogeno ed un anodo in lega di argento. I catodi di cadmio sono stati parzialmente sostituiti da leghe di rame-piombo o acciaio inossidabile a causa dei notevoli problemi ambientali. Le densità di corrente sono dell'ordine dei 4,5 kA/m². Un'altra reazione di interesse, ma che conta una produzione annua limitata a 10.000 t/anno è la metossila-

zione anodica su un anodo di grafite di tolueni sostituiti per produrre benzaldeidi. In modo più profittevole, questa sintesi viene anche fatta in elettrolisi accoppiata, in cui alla metossilazione anodica di *p*-tolueni viene abbinata l'idrogenazione catodica del dimetilftalato (Fig. 1c). Questo processo consente a BASF di sintetizzare 4.000 t/anno di ciascun prodotto. Inoltre, altri derivati del toluene sostituiti sono stati sottoposti a metossilazione anodica da Otsuka, BASF e Hydro Quebec, con una produzione annua di oltre 1000 tonnellate [4]. Un processo simile è stato impiegato da ECRC e HydroQuebec per favorire la trasformazione di antracene (Fig. 1d) in antrachinone, con ECRC che riporta una produzione di oltre 1.000 t/anno. Tra gli altri processi, la produzione elettrochimica di acido succinico (CERCI, India) per elettroriduzione in acido solforico di acido maleico o di anidride maleica è di particolare interesse per il suo largo impiego nell'industria alimentare, cosmetica e farmaceutica, oltre al suo uso come materia prima per altre sintesi. La reazione viene realizzata in cella divisa da membrana a scambio cationico dove l'acido solforico funge da reagente e da elettrolita di supporto. Come materiali elettrodi nel comparto catodico si utilizzano preferibilmente piombo e leghe di piombo onde minimizzare la reazione competitiva di evoluzione di idrogeno, mentre nel comparto anodico, viste le condizioni estremamente ossidanti, si usano anodi in grafite oppure anodi dimensionalmente stabili, RuO₂, TiO₂/Ti. L'elettroriduzione di anidride maleica è realizzata da almeno ottant'anni e comporta la sintesi di oltre 30 t/anno (Fig. 1e). È un metodo preferito rispetto ai processi di fermentazione comunemente impiegati, poiché l'elettroriduzione è un'opzione più ecocompatibile, con una produzione di reflui decisamente inferiore [5].

Un'altra elettrosintesi di particolare interesse è la metossilazione anodica usata da Otsuka nella produzione dell'esaltatore di sapore maltolo, con una produzione di 150 t/anno. L'ossidazione del 2-idrossi-etilfurano viene effettuata su elettrodi di grafite e produce un intermedio che subisce un riarrangiamento per ottenere il maltolo desiderato (Fig. 1f) [6]. Ulteriori processi di elettrosintesi commerciali o in fase pilota sono riportati in [7].

Elettrocarbossilazione

L'elettrocarbossilazione è un processo elettrochimico nel quale uno o più gruppi carbossilici vengono

introdotti in opportuni substrati organici utilizzando CO₂ come reagente e rappresenta una metodologia di sintesi organica ecologica e sostenibile. I processi di elettrocarbossilazione possono essere divisi in due grandi categorie: i) processi di sostituzione a substrati contenenti un buon gruppo uscente come alogenuri o capaci di produrre carbanioni per deprotonazione di idrogeni acidi e ii) processi di addizione a substrati insaturi come alcheni, alchini, chetoni, immine, aldeidi, ecc. I due tipi di processi saranno brevemente trattati nei successivi paragrafi.

Elettrocarbossilazione degli alogenuri organici

In generale il processo avviene mediante la riduzione bielettronica di RX con formazione del carbanione R⁻ che reagisce con CO₂ per dare il prodotto carbossilato, RCO₂⁻, che, in certe condizioni, potrebbe essere coinvolto in una reazione di esterificazione (RCO₂R) mediante attacco nucleofilo di RCO₂⁻ ad una molecola di RX [8]. Per evitare la reazione di esterificazione, che consuma metà del substrato RX, si è rivelato particolarmente utile l'uso di celle indivise con l'impiego di anodi sacrificali di Al o di Mg. La dissoluzione ossidativa dell'anodo produce cationi (Mg²⁺ o Al³⁺) che stabilizzano l'anione carbossilato per formazione di coppie ioniche o complessi, che impediscono l'esterificazione [9].

La riduzione elettrochimica di alogenuri organici richiede potenziali sensibilmente negativi, con un conseguente aumento del costo energetico del processo ed un crescente rischio di abbassamento della resa faradica per la possibilità di avere la concomitante riduzione di CO₂, per cui la reazione deve essere catalizzata [10]. Diversi metalli e leghe possono essere usati come elettrodi per la riduzione elettrochimica degli alogenuri organici, ma l'interesse si è focalizzato su Ag, Cu e Pd che hanno dimostrato di avere notevole attività catalitica. In particolare, l'Ag si è dimostrato un ottimo materiale in grado di catalizzare la riduzione di una vasta gamma di alogenoderivati sia alifatici che aromatici, grazie all'esistenza di una interazione specifica tra il metallo e l'alogenuro sia del tipo Ag...X che Ag...R [11].

Il ruolo elettrocatalitico dell'Ag nella riduzione del legame carbonio-alogeno ha promosso l'uso di catodi di Ag in processi di elettrocarbossilazione di alogenuri organici [12-14]. In quest'ambito, un processo di particolare interesse riguarda gli alogenuri ariltilici, o benzilici in generale, che portano alla formazione di

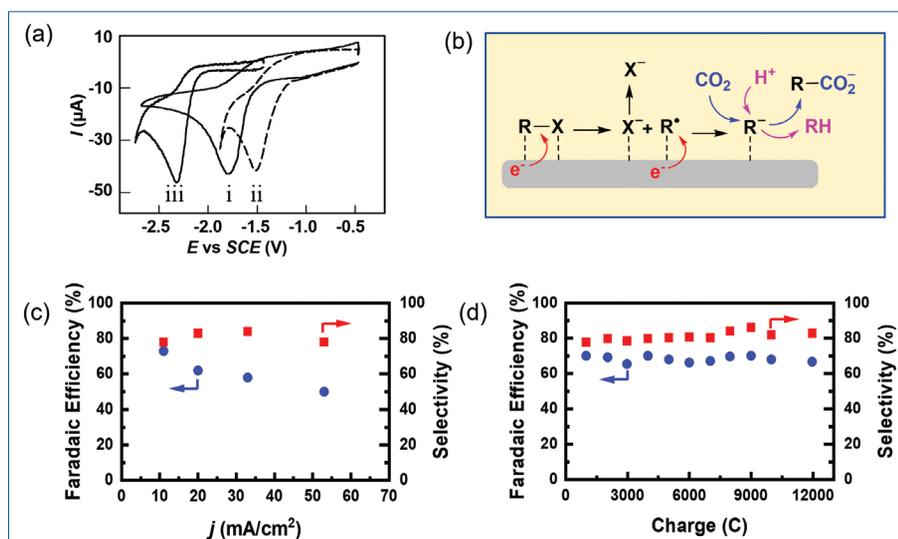


Fig. 3 - a) Voltammetria ciclica di (i) benzil cloruro 3 mM, (ii) benzil cloruro + CO₂ 0,28 M e (iii) CO₂ 4 mM registrata a 0,2 V/s in CH₃CN + Et₄NClO₄ 0,1 M su elettrodo di Ag [15]; b) meccanismo elettrocatalitico di riduzione di RX in presenza di CO₂; c,d) macroelettrolisi galvanostatica di C₆H₅CH(CH₃)Cl su catodo di Ag in *N*-metil-2-pirrolidone + Bu₄NBr 0,1 M [14]

acidi fenilacetici o fenilpropionici che sono composti di largo impiego. Infatti, gli acidi 2-arilpropionici costituiscono una famiglia di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) di notevole interesse farmaceutico industriale, come l'acido 2-(4-isobutilfenil)propionico (Ibuprofen) e l'acido 2-(6-metossi-2-naftil)propionico (Naproxen).

Per realizzare un processo di elettrocarbossilazione con elevate resa ed efficienza faradica in acido è necessario che RX sia ridotto bieletronicamente a R[•] a potenziali dove altre specie presenti in soluzione, come la CO₂, l'elettrolita di supporto e il solvente, non siano riducibili. L'utilizzo di Ag come materiale elettrodico soddisfa appieno questi criteri. La riduzione elettrochimica dei cloruri benzilici avviene a potenziali sensibilmente più positivi del potenziale di riduzione di CO₂ (Fig. 3a) con la produzione altamente selettiva di RCO₂⁻ [12, 15]. L'elettrocarbossilazione su Ag è stata estesa alla sintesi di altri acidi come l'acido cianacetico [13], acidi benzoici sostituiti [16] e acido 6-amminicotinico [17]. Il processo di elettrocarbossilazione è stato studiato anche per uno scale-up in impianti pre-pilota utilizzando sia reattori batch che cel-

le a circolazione [13, 14]. Buoni risultati sono stati ottenuti in elettrolisi sia potenziostatiche che galvanostatiche (Figura 3c,d).

Una possibilità alternativa di condurre processi di elettrocarbossilazione per via catalitica coinvolge l'elettrocatalisi omogenea nella quale il catalizzatore (solitamente un complesso metallico) si riduce reversibilmente all'elettrodo, a potenziali meno negativi dell'alogenuro da carbossilare e la specie elettrogenata riduce RX in soluzione. Vari complessi di metalli di transizione sono stati utilizzati per la sintesi di diversi tipi di acidi carbossilici con buoni risultati. Complessi di nichel e palladio

con fosfine sono stati impiegati per l'elettrocarbossilazione di alogenuri aromatici (Fig. 4a) [18], mentre per l'elettrosintesi di acidi arilacetici sono stati usati complessi di cobalto e nichel con basi di Schiff come *N,N'*-etilenebis(salicilideneimminato) (salen) (Fig. 4) [19].

Elettrocarbossilazione di doppi e tripli legami

L'elettrocarbossilazione dell'1,3-butadiene è stata studiata in modo approfondito a causa dell'importanza dell'acido adipico nell'industria dei polimeri. La dicarbossilazione del 1,3-butadiene produce una miscela di isomeri dell'acido 3-esene-1,6-dioico,

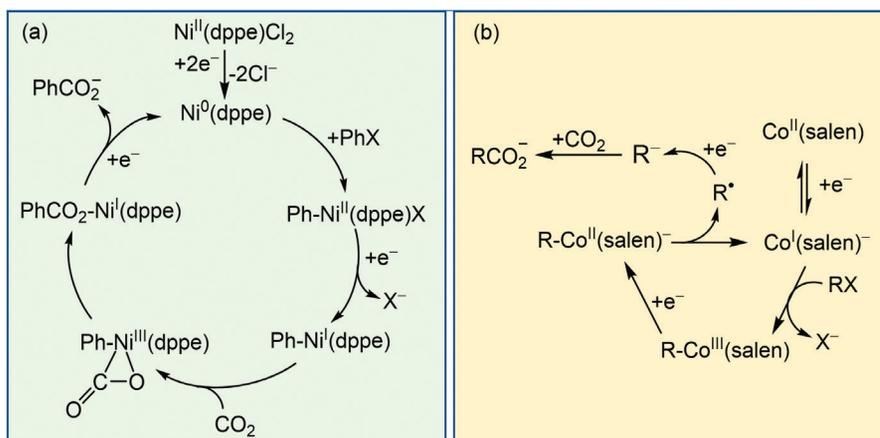


Fig. 4 - Meccanismo di elettrocarbossilazione di a) alogenuri aromatici catalizzata da un complesso di nichel e b) di alogenuri benzilici catalizzata da un complesso di cobalto

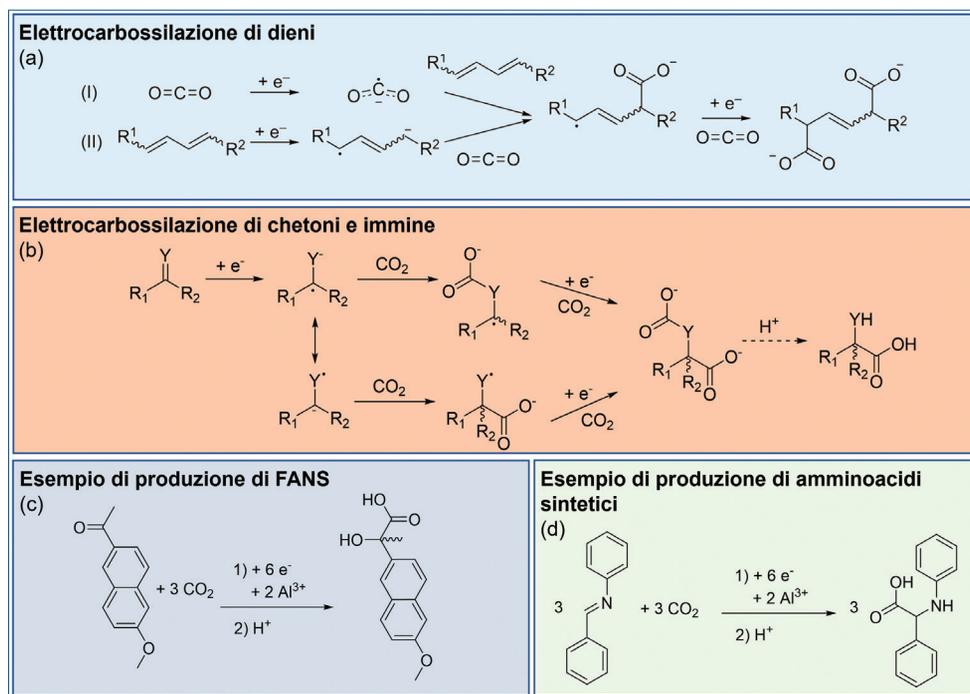


Fig. 5 - Meccanismo generale dell'elettrocarbossilazione di: a) dieni coniugati e b) composti carbonilici (Y=O) e immine (Y=NH); elettrocarbossilazione di: c) AMN per produrre AMNL e d) benzalanilina

che può essere successivamente idrogenato per ottenere l'acido adipico, un monomero utilizzato nella produzione del nylon [20].

Il meccanismo generale di fissazione della CO_2 nei dieni coniugati usa un solo elettrone per fissare la CO_2 , rendendo questo approccio molto efficiente. Ci sono due possibili percorsi per la formazione dell'intermedio anione radicale monocarbossilato: uno in cui la CO_2 viene ridotta a un anione radicale $CO_2^{\cdot-}$ e un altro in cui l'anione radicale si forma dall'alchene (Fig. 5a). Entrambi i percorsi possono essere operativi contemporaneamente, a seconda del tipo di diene, della pressione di CO_2 e del materiale catodico [21, 22]. L'elettrocarbossilazione di olefine ed alchini segue un meccanismo simile a quello del butadiene. Nella maggior parte dei casi, è stato impiegato un anodo sacrificale di magnesio o alluminio. Queste reazioni possono conseguire un'elevata selettività per la dicarbossilazione [4].

Elettrocarbossilazione di chetoni e immine

La carbossilazione dei composti carbonilici e delle immine inizia con la riduzione del substrato, generando una carica negativa sul carbonio o sull'eteroatomo, a seconda delle proprietà dei sostituenti

R_1 e R_2 (Fig. 5b). La CO_2 viene quindi fissata selettivamente sul carbonio o sull'eteroatomo.

L'elettrocarbossilazione dei chetoni offre un metodo elettrochimico per produrre acidi α -arilpropionici di importanza commerciale, utilizzati come FANS [23]. Ad esempio, il 2-acetil-6-metossinaftalene (AMN) può essere convertito in acido 2-(6-metossi-2-naftil)lattico (AMNL), un precursore del Naproxen (Fig. 5c) [24].

Le immine, oltre ai composti carbonilici, sono state studiate come substrati per l'elettrocarbossilazione, specialmente nella sintesi di aminoacidi non

naturali. È stato sviluppato un sistema semi-industriale per l'elettrocarbossilazione della benzalanilina (Fig. 5d), usando una cella a filtropressa con distribuzione del flusso, disponibile commercialmente (Fig. 2d). Sono stati ottenuti elevati rendimenti di prodotto (85%) e un'efficienza di corrente dell'80% in una soluzione di 2 litri con 200 grammi di reagente [25].

Conclusioni

Il futuro dell'elettrosintesi è quello di puntare a processi chimici che, allo stato attuale, sono ancora in fase dimostrativa in laboratorio e che possono essere implementati su ampia scala in modo da ridurre significativamente le emissioni di carbonio. Ad esempio, l'impiego diffuso dell'acido formico nelle celle a combustibile o come vettore di idrogeno, più in generale, farebbe esplodere il mercato globale della produzione di acido formico dalla riduzione elettrochimica della CO_2 , che al momento è in fase embrionale. L'integrazione di diversi processi chimici ed elettrochimici e l'implementazione di impianti di elettrosintesi nel punto di utilizzo consentirebbero di ridurre i costi di gestione e distribuzione dei prodotti. Tuttavia, alcune sfide chiave includono la sostenibilità della produzione anche a monte e a valle del pro-



cesso, l'approvvigionamento puntuale delle fonti (ad esempio disponibilità di avere CO₂ in maniera continua), la flessibilità del processo (produzione su richiesta) e lo scale-up efficace dal punto di vista dei costi. La trasformazione della produzione chimica industriale in processi privi di emissioni si baserà anche sull'adozione di processi di elettrosintesi e di elettrocatalisi in particolare. L'elettrocatalisi può essere implementata lungo tutta la filiera chimica e potrebbe includere l'elettrosintesi di prodotti chiave o prodotti di base (come lo è l'adiponitrile), prodotti di chimica fine e a più alto valore aggiunto (come nel caso dell'elettrocarbossilazione e la produzione dei FANS) da integrare nei tradizionali percorsi di termocatalisi e perché no, di fotocatalisi. La fattibilità dei processi elettrocatalitici dipende e dipenderà definitivamente dalla disponibilità e dal prezzo dell'elettricità da fonti rinnovabili, da materiali elettrodici e componenti stabili e poco costosi, dalla disponibilità e dal costo delle materie prime e dalla capacità di tradurre la tecnologia di altri processi maturi, come quella del cloro-soda o delle celle a combustibile, a favore dei processi di elettrosintesi. Non da ultimo saranno fondamentali gli incentivi sociali, politici ed economici alla transizione verso processi a basse emissioni di carbonio.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.S.P. Cardoso, B. Šljukić *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2017, **21**, 1213.
- [2] A. Murtaza, M.A. Qamar *et al.*, *Chem. Rec.*, 2022, **22**, e202100296.
- [3] A.H. Sulaymon, A.H. Abbar, in *Electrolysis, InTech*, 2012, pp. 189-202.
- [4] R. Matthessen, J. Fransær *et al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2484.
- [5] G. Yunfang, Method for Production of Succinic Acid and Sulfuric Acid by Paired Electrosynthesis, 2013, US20130134047A1 (Zhejiang University of Technology).
- [6] D. Pletcher, F.C. Walsh, in *Industrial Electrochemistry*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1993, pp. 294-330.
- [7] E. Steckhan, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 12, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2011, pp. 316-349.
- [8] M.M. Baizer, J.L. Chruma, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 1951.
- [9] G. Silvestri, S. Gambino *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1984, **23**, 979.
- [10] A. Gennaro, A.A. Isse, P.R. Mussini, in *Organic Electrochemistry, Fifth Edition: Revised and Expanded*, 2016, pp. 917-940.
- [11] A.A. Isse, S. Gottardello *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 2409.
- [12] A.A. Isse, M.G. Ferlin, A. Gennaro, *J. Electroanal. Chem.*, 2005, **581**, 38.
- [13] O. Scialdone, A. Galia *et al.*, *Electrochim. Acta*, 2008, **54**, 634.
- [14] O. Scialdone, A. Galia *et al.*, *Electrochim. Acta*, 2008, **53**, 2514.
- [15] A.A. Isse, A. Gennaro, *Chem. Comm.*, 2002, **2**, 2798.
- [16] C. Durante, A.A. Isse *et al.*, *J. Electrochem. Soc.*, 2013, **160**, G3073.
- [17] A. Gennaro, C.M. Sánchez-Sánchez *et al.*, *Electrochem. Comm.*, 2004, **6**, 627.
- [18] C. Amatore, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 2819.
- [19] A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1996, 1613.
- [20] D. Pletcher, J.T. Girault, *J. Appl. Electrochem.*, 1986, **16**, 791.
- [21] K. Zhang, Y. Xiao *et al.*, *Electrochem. Comm.*, 2010, **12**, 1698.
- [22] C.H. Li, G. Q. Yuan, *et al.*, *Electrochim. Acta*, 2011, **56**, 1529.
- [23] H. Senboku, *Chem. Rec.*, 2021, **21**, 2354.
- [24] A.S.C. Chan, T.T. Huang *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 742.
- [25] G. Silvestri, S. Gambino *et al.*, *Appl. Electrochem.*, 1989, **19**, 946.

Organic Electrosynthesis and Electrocarboxylation

Compared to traditional methods, organic electrosynthesis offers many advantages, such as fewer reaction steps, less waste production, higher process control, better selectivity, and mild conditions. This article describes many examples of industrial organic electrosynthesis, together with the electrocarboxylation reaction for the synthesis of industrially relevant acids.