



APPROCCI MODERNI NELLA SINTESI ORGANICA

La ricerca che ho sviluppato negli ultimi anni, e che mi ha portato al conferimento del premio “Chimica organica nei suoi aspetti metodologici 2025”, assegnato dalla Divisione di Chimica organica della SCI, ha riguardato nuove metodologie sostenibili per la sintesi di amminoacidi non proteinogenici e prodotti di interesse per la chimica di bulk dove le tecniche NMR sono state impiegate per studiare il meccanismo di azione e disattivazione dei catalizzatori eterogenei.

L'attività di ricerca per la quale ho ricevuto il premio “Chimica organica nei suoi aspetti metodologici” si è focalizzata sullo sviluppo di nuove metodologie di sintesi per accedere a molecole che rientrano nella categoria degli amminoacidi non proteinogenici e sull'uso di tecniche analitiche avanzate, in particolare la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR), per svelare i meccanismi e i fattori critici che governano la reattività nei sistemi catalitici eterogenei. Quest'ultimo approccio ha ricadute prevalentemente nello sviluppo di metodologie di interesse per la chimica di bulk. In generale, tali studi condotti in collaborazione con gruppi di ricerca multidisciplinari mirano a risolvere alcune sfide nella chimica di sintesi. Un aspetto centrale della mia ricerca riguarda l'applicazione di misure NMR di rilassamento e che vanno ad indagare processi di diffusione per la caratterizzazione *in situ* dei catalizzatori eterogenei. Questa metodologia si è dimostrata cruciale per comprendere i fenomeni che influenzano l'attività e la stabilità del catalizzatore, andando oltre la semplice misurazione delle prestazioni. Abbiamo utilizzato le misure del rapporto T_1/T_2 (costanti che indicano i due principali processi di rilassamento degli spin all'NMR) come un indicatore robusto della forza di interazione tra le molecole (solventi, reagenti etc.) e la superficie porosa del catalizzatore. Questo approccio è stato applicato a diversi sistemi. Un esempio è stato quello di studiare la formazione di umine che si depositano quando si impiega un catalizzatore eterogeneo acido (SBA-15-*pr*-SO₃H) nell'alcolisi del furfuril alcol (FOL) ad etil levulinato (EL) (Fig.

1A) [1]. Grazie alle misure NMR abbiamo dimostrato che la disattivazione del suddetto catalizzatore non

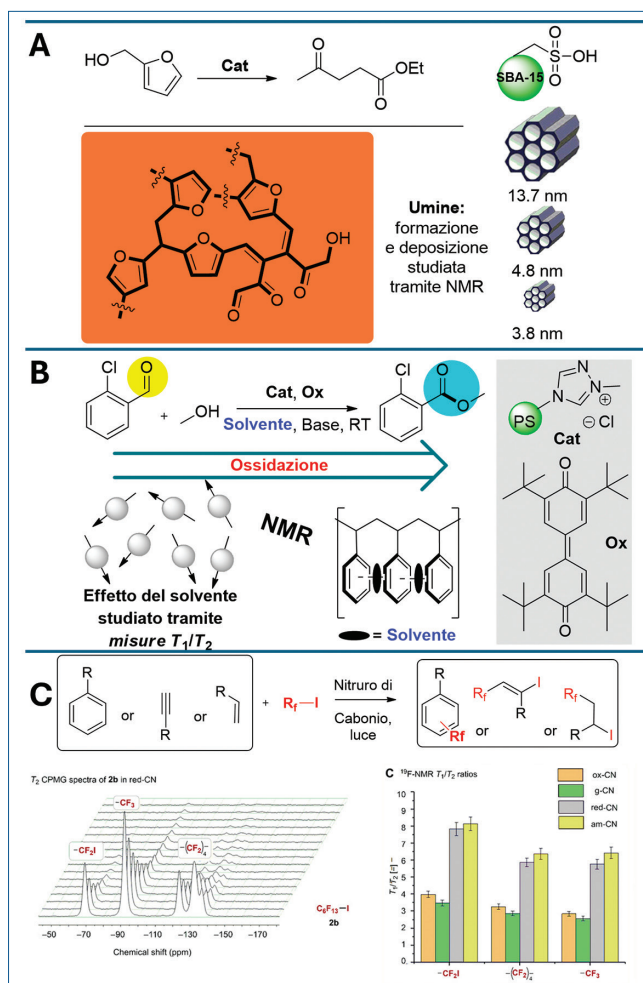


Fig. 1

è dovuta al leaching del gruppo attivo (*pr*-SO₃H), ma principalmente alla deposizione di umine (sottoprodotti carboniosi) sulla superficie del catalizzatore. Inoltre, abbiamo osservato che nei catalizzatori con pori più piccoli, la deposizione delle umine blocca completamente i pori e le molecole nel mezzo di reazione diffondono sulla superficie, mentre nei catalizzatori con pori intermedi e grandi questo non si osserva. Inoltre, abbiamo anche osservato che la superficie totale accresce la lipofilità in questi ultimi. Lo stesso approccio è stato applicato per studiare l'effetto del solvente nell'accoppiamento ossidativo di aldeidi con alcoli, promosso da un carbene *N*-eterociclico (NHC) supportato su polistirene (Fig. 1B) [2]. I valori di T_1/T_2 hanno stabilito una correlazione diretta; i solventi con maggiore affinità superficiale per la matrice idrofobica del catalizzatore (es. cicloesano, toluene) mostrano un rapporto T_1/T_2 più alto e, di conseguenza, inibiscono maggiormente l'attività catalitica, bloccando l'accesso ai siti attivi da parte dei reagenti. Infine, abbiamo esteso la metodologia ad altri nuclei; in particolare ad altri nuclei attivi abbondanti come il fluoro ¹⁹F. Gli esperimenti all'NMR di quest'ultimo sono stati impiegati per stimare l'interazione di *halogen bonding* tra ioduri perfluoroalchilici e la superficie di nitruri di carbonio modificati (carbon nitriles), poi impegnati come fotocatalizzatori (Fig. 1C). Questo ha permesso di stabilire come l'affinità superficiale del reagente perfluorurato sia un fattore critico che incide sulla reattività del processo fotocatalizzato [3].

Nell'ambito di ideare ed ottimizzare metodologie per la sintesi di prodotti di grande interesse pratico mi sono concentrato da alcuni anni a questa parte sulla messa a punto di metodiche innovative e sostenibili per la sintesi di amminoacidi non proteinogenici (NPAAs). Questo rappresenta un campo di ricerca fondamentale, specialmente per l'industria farmaceutica, dato il loro ruolo come componenti di peptidi terapeutici. I miei lavori hanno descritto diverse strategie fotocatalitiche e organocatalitiche, spesso implementate in flusso continuo per massimizzare la sostenibilità, per accedere a librerie di NPAAs funzionalizzati. In due lavori è stato sfruttato l'accoppiamento Cross-Deidrogenativo (CDC) come strategia sintetica che consente la modifica diretta dei derivati della glicina in posizione α mediante l'attivazione ossidativa di legami C-H. In un primo lavoro il

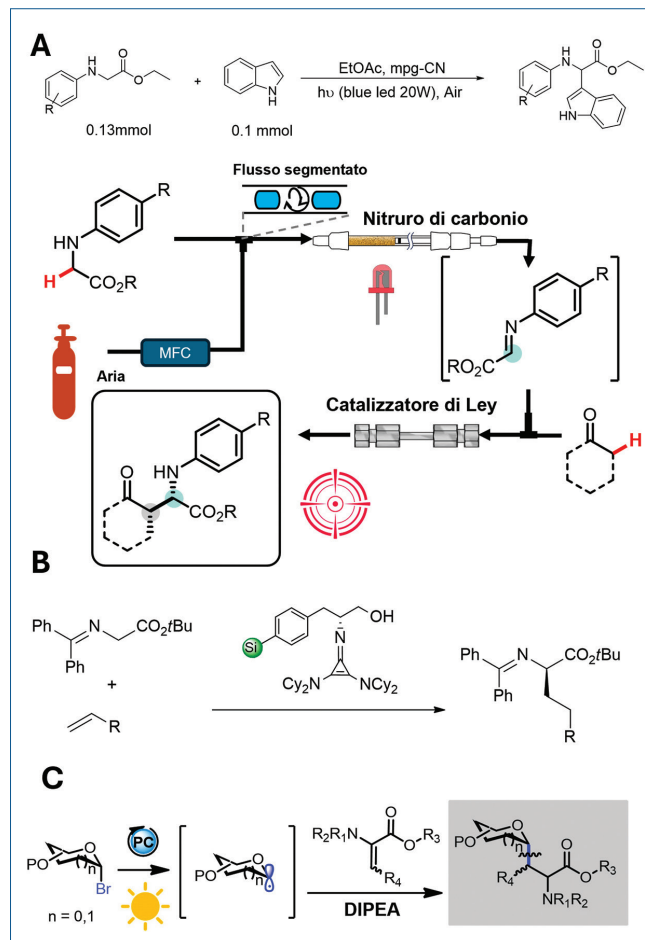


Fig. 2

nitrato di carbonio grafítico mesoporoso (mpg-CN) è stato impiegato come fotocatalizzatore per la trasformazione selettiva di *N*-aril glicine in un'immina elettrofila, seguita da alchilazione di Friedel-Crafts con l'indolo *in situ* [4].

In un lavoro successivo il CDC è stato accoppiato ad una reazione di Mannich ed il processo è stato implementato in flusso continuo. Per ottenere NPAAs enantiopuri è stata progettata una reazione telescopica (che aumenta la sostenibilità del processo andando a bypassare fasi intermedie di purificazione) in flusso continuo. Il protocollo consiste in due reazioni consecutive: 1) fotoossidazione del derivato della glicina (C-H attivazione) ad immina elettrofila, seguita da 2) una reazione di Mannich enantioselectiva con chetoni o aldeidi α -enolizzabili (Fig. 2A) [5]. Sono stati preparati due reattori impaccati da catalizzatori eterogenei quali l'mpg-CN per l'ossidazione, ed il catalizzatore di Ley (un derivato della pro-



lina) supportato su silice SBA-15 per la reazione di Mannich. Qui il sistema ha dimostrato stabilità a lungo termine, operando per almeno 9 cicli, previo lavaggio ogni 16 ore, con una produttività cumulativa di 1,8 g del prodotto benchmark. L'eterogenizzazione degli organocatalizzatori rappresenta da diversi anni un interessante approccio per arginare il basso TON che affligge questa classe di catalizzatori. Tra gli organocatalizzatori le superbasi ciclopropenimminiche bifunzionali rappresentano degli ottimi attivatori di metileni non reattivi, anche se appartenenti alla categoria dei carbonili/carbossili α -enolizzabili. Qui è stata studiata e ottimizzata una strategia di immobilizzazione su supporti di polistirene e silice amorfa che poi sono stati impiegati nella reazione di Michael impiegando glicinimine come pro-nucleofili α -enolizzabili (Fig. 2B) [6]. La silice ha dimostrato una stabilità superiore, consentendo la riciclabilità per 5 cicli senza significativa disattivazione (con un TON cumulativo di 27), a differenza della controparte in polistirene, la cui efficienza diminuiva dopo il primo ciclo. In fine, volendo esplorare delle metodologie per la preparazione di NPAAAs che rientrassero nella categoria dei glicoconjugati, è stata sviluppata una strategia fotocatalizzata modulabile per la sintesi di analoghi di α -C-glicosil alanine, una classe di glicoconjugati ad alto valore aggiunto. Di base si tratta di una reazione di Giese α -selettiva tra bromuri piranosilici/furanosilici (donatori di radicali C-glicosilici) e degli analoghi della deidroalanina [7]. Per promuovere la reazione di Giese sono stati proposti due protocolli catalitici in base al substrato, il classico complesso di rutenio(II), il Ru(bpy)₃, viene utilizzato quando il complesso di rame(I) fallisce a causa di un'inibizione promossa dal substrato. Il complesso di rame(I) impiegato, il [(DPEPhos)(bcp)Cu]PF₆, rientra in una nuova generazione di complessi del rame(I). Inoltre, in questo lavoro gli studi meccanicistici hanno rivelato che la formazione del radicale C-glicosilico avviene anche tramite un processo di trasferimento dell'atomo di alogeno (XAT), che opera in parallelo con il meccanismo di trasferimento di singolo elettrone (SET). L'uso di *N,N*-diisopropiletilammina (DIPEA) come riducente è cruciale, poiché il radicale α -amminoalchilico generato da DIPEA può efficientemente estrarre l'atomo di bromo (XAT) dal bromuro alchilico, generando l'intermedio radicalico chiave (Fig. 2C).

In conclusione, la mia attività di ricerca ambisce allo sviluppo di nuovi sistemi catalitici e di nuove metodologie sintetiche da impiegare per processi atti all'ottenimento di prodotti di interesse principalmente farmaceutico e per la chimica di bulk. Il ricorso a fotocatalizzatori e organocatalizzatori si pone decisamente molto bene in tale contesto; inoltre, viene sempre presa in considerazione la parte di studio che si concentra sui meccanismi di azione di tali catalizzatori.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare sentitamente per il riconoscimento assegnatomi il Direttivo della Divisione di Chimica organica. Vorrei anche ringraziare i miei mentori, ovvero tutti professori che mi hanno fatto crescere scientificamente e professionalmente. Un ringraziamento alla prof.ssa Olga Bortolini, al prof. Alessandro Massi, al prof. Carmine D'Agostino ed al prof. Luca Bernardi.

Bibliografia

- [1] G. Di Carmine, C. Leonardi *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, **15**, 24528.
- [2] G. Di Carmine, D. Ragno *et al.*, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 4927.
- [3] G. Filippini, F. Longobardo *et al.*, *Sci. Adv.*, 2020, **6**(46), eabc9923.
- [4] L. Poletti, D. Ragno *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2022, **87**, 7826.
- [5] L. Poletti, N. Codecà *et al.*, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2024, **12**, 15193.
- [6] C. Leonardi, A. Brandolese *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**, 5473.
- [7] L. Poletti, A. Massi *et al.*, *Org. Lett.*, 2023, **25**, 4862.

Modern Approaches in Organic Synthesis

The research I have developed in recent years, which led to the awarding of the prize "Organic Chemistry in its Methodological Aspects," focused on new sustainable methodologies for the synthesis of non-proteinogenic amino acids and products relevant to bulk chemistry, where NMR techniques were employed to investigate the mechanisms of action and deactivation of heterogeneous catalysts.