



LA CHIMICA NELL'ACQUA E IN SOLVENTI ISPIRATI DALLA NATURA

VITO CAPRIATI

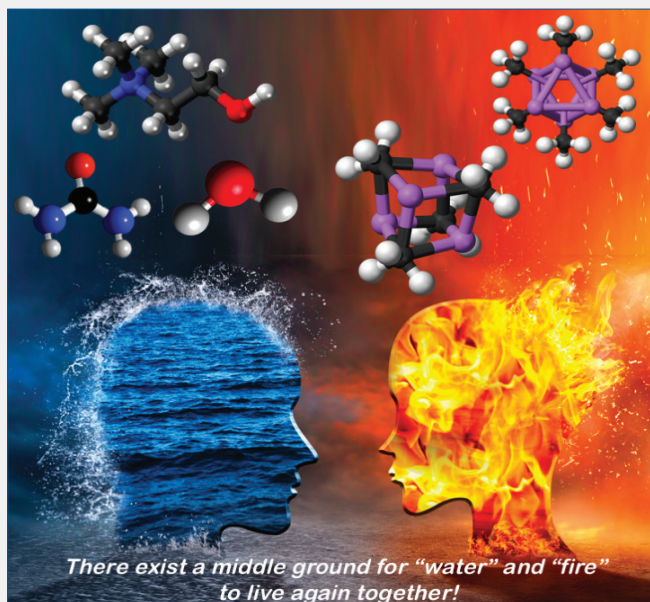
DIPARTIMENTO DI FARMACIA - SCIENZE DEL FARMACO

UNIVERSITÀ DI BARI "ALDO MORO"

CONSORZIO C.I.N.M.P.I.S., BARI

VITO.CAPRIATI@UNIBA.IT

In ragione del progressivo esaurimento delle riserve petrolifere e della necessità di fronteggiare la crisi climatica non più procrastinabile, l'impiego di solventi ispirati dalla natura e meno impattanti sull'ambiente si sta rapidamente diffondendo come una necessità in molti campi della scienza, in sostituzione dei convenzionali e tossici composti organici volatili (VOCs). In questo lavoro, viene posto in evidenza come sia l'acqua che i cosiddetti "Deep Eutectic Solvents" possono essere vantaggiosamente adoperati come mezzi di reazione non convenzionali al posto dei VOCs nella chimica dei composti organometallici polari, in processi metallo-, bio- e organocatalizzati, ed anche nel settore energetico.



*There exist a middle ground for "water" and "fire"
 to live again together!*

Prendendo ispirazione da un'antica leggenda giapponese in cui il Dio dell'Acqua e la Dea del Fuoco una volta vivevano insieme prima di essere messi l'uno contro l'altro dal Dio dei Venti, questa figura illustra un aspetto chiave della reattività dei composti organometallici altamente polarizzati (organolitio e reattivi di Grignard) che viene analizzata in questo articolo, ossia la possibilità che essi (il "fuoco") hanno di promuovere reazioni direttamente in acqua o in altri solventi protici ispirati dalla Natura

In occasione delle conferenze tenutesi a Milano il 4 febbraio 1948 presso la Sezione Lombardia della Società Chimica Italiana ed il 12 marzo presso l'Istituto Chimico dell'Università di Roma, Giulio Natta riferisce sul suo viaggio negli Stati Uniti d'America, effettuato nell'estate 1947, mettendo a confronto i processi chimici americani ed europei per la produzione della gomma sintetica e delle materie plastiche ed accennando agli orientamenti dell'ingegneria chimica ed all'organizzazione dei laboratori di ricerca [1]. È interessante notare come in quegli anni il petrolio rappresentava la materia prima negli Stati Uniti, dove la produzione di prodotti organici sintetici derivanti dal petrolio e dai gas naturali "raggiungeva nel 1945 1.500.000 t, la vendita 1.280.000 t per un valore di 214 milioni di dollari" [1]. Al contrario, in Europa, si era abituati a considerare il petrolio come una "materia prima inesistente o proibita". In particolare, mancando l'Italia sia di carbone che di petrolio, Natta, esaminando il problema da un punto di vista strettamente economico, discute se convenga di più adoperare il carbone od il petrolio per i processi produttivi delle nostre industrie chimiche nazionali. Nel corso degli anni, l'uso massiccio ed esteso nelle

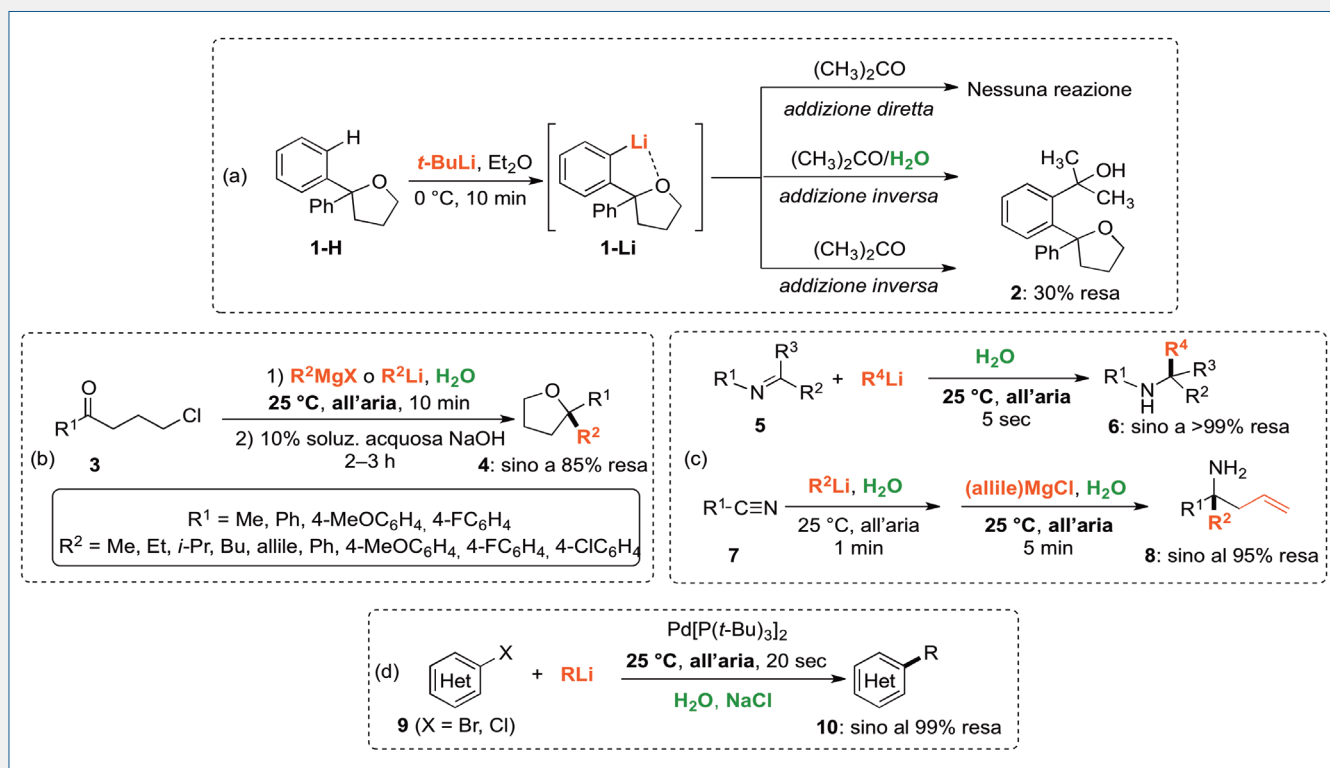
industrie farmaceutiche e di chimica fine di composti organici volatili (VOCs), tra cui diversi solventi idrocarburi e altri derivati dal petrolio, ha determinato, da un lato, la produzione di migliaia di tonnellate per anno di acque inquinate da solventi organici e, dall'altro, ha contribuito in maniera importante all'inquinamento atmosferico [2]. I solventi sono spesso parte integrante di un processo produttivo sia per i loro effetti di solubilità nei riguardi dei reagenti che per l'influenza che essi esercitano sulla cinetica e termodinamica di una reazione chimica. In aggiunta, i solventi vengono estesamente impiegati per la purificazione dei composti chimici attraverso processi estrattivi, di separazione, cromatografici e di cristallizzazione [3].

Tuttavia, i cambiamenti climatici ed il surriscaldamento della Terra ci impongono di ridimensionare il consumo di idrocarburi e di puntare rapidamente verso uno sviluppo sostenibile con un'attenta salvaguardia dell'ambiente senza distruggere i sistemi naturali da cui oggi ricaviamo le risorse necessarie per vivere. "Sviluppo sostenibile", come evidenziato dal rapporto Brundtland elaborato nel 1987 dalla Commissione mondiale sull'ambiente e lo sviluppo, significa uno sviluppo in grado di assicurare il soddisfacimento dei bisogni della generazione presente senza compromettere la possibilità delle generazioni future di realizzare i propri sogni e le proprie aspirazioni. Nel 1998, Anastas e Warner pubblicarono i Dodici Principi della Chimica Verde [4], che rappresentano per il chimico un set di linee guida per la messa a punto di nuovi processi più sicuri e sostenibili con la finalità ultima di ridurre o eliminare sia l'inquinamento prodotto dall'industria chimica che la generazione e l'utilizzo di sostanze pericolose. In particolare, lo sviluppo e/o l'impiego di solventi "green" come mezzi di reazione che siano scarsamente tossici, non infiammabili, non esplosivi, di basso costo, largamente disponibili o facilmente ricavabili da fonti rinnovabili, è oggi particolarmente perseguito da numerosi ricercatori operanti sia nell'accademia che nell'industria, dal momento che i solventi rappresentano circa l'80-90% della massa utilizzata in un processo produttivo [5, 6]. Tradizionalmente, il chimico organico ha sempre sviluppato le sue reazioni in "solventi organici" [quali, per esempio, l'etere etilico, il toluene, il tetraidrofurano (THF), la dimetilformammide (DMF)] convinto di dover ottemperare a precisi requisiti di solubilità per i suoi substrati e catalizzatori per il successo delle sue reazioni. Ma qual è l'ultima volta che la Natura ha uti-

lizzato in una reazione il THF o la DMF? Perché noi non potremmo puntare per le nostre trasformazioni su mezzi *a la Nature* [7-9]?

La Natura, per milioni di anni, ha impiegato sostanzialmente l'acqua per vari processi biologici coinvolgenti sia substrati solubili che insolubili nell'acqua stessa. L'acqua possiede straordinarie e uniche proprietà chimico-fisiche rispetto ad altri mezzi solventi. Oltre a tutte le succitate caratteristiche di un solvente "green", l'acqua presenta un'elevata costante dielettrica ed un'alta capacità termica che le consente, per esempio, di comportarsi sia da moderatore che da isolante termico nel caso di reazioni altamente esotermiche. Tra le altre proprietà, ricordiamo (a) l'effetto idrofobico che, promuovendo l'estruzione di molecole non polari dalla fase acquosa, contribuisce ad accelerare (grazie ad un volume di attivazione negativo) la velocità delle trasformazioni organiche e a migliorarne la chemo- e la regioselettività, e (b) il network tridimensionale di legami idrogeno, la cui dinamica è tra le più intriganti ed affascinanti proprietà dell'acqua. Esso ritiene l'intelaiatura strutturale tipica del ghiaccio, ma, al contempo, promuove elevatissime velocità di scambio di legame idrogeno (in media, 3,5 legami idrogeno con un tempo di mezza vita dell'ordine di 1-20 ps) [10]. Come evidenziato da Steiner in un'interessante review: "We know of hydrogen bonds that are so strong that they resemble covalent bonds in most of their properties, and we know of others that are so weak that they can hardly be distinguished from van der Waals interactions." [11] A seconda della solubilità delle specie reagenti in acqua, varie espressioni sono oggi di uso corrente nella letteratura: (a) "in water", nel caso di soluzioni omogenee formate a partire da reagenti completamente solubili in acqua, (b) "on water", nel caso di sistemi eterogenei che interessano reagenti insolubili in acqua e che hanno luogo all'interfaccia acqua/"olio" in assenza di additivi, e (c) "in the presence of water", per reazioni che avvengono in sistemi bifasici in presenza di una grande quantità di acqua [12-15].

Da numerosi anni, il nostro gruppo di ricerca è interessato alla preparazione ed allo studio della reattività di composti di organolitio funzionalizzati. Questi sono composti organometallici in cui l'elevata polarizzazione del legame C-Li li rende altamente reattivi ma al contempo utilissimi per la formazione del legame carbonio-carbonio, reazione questa che è alla base della preparazione di nuove entità molecolari. Tuttavia, proprio per questa elevata reattività, tali reagenti, sin dalla



Schema 1 - a) Reazioni di *orto*-litiazione e funzionalizzazione del difeniltetraidrofurano **1-H** con $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ a dare l'addotto **2** in varie condizioni; b) sintesi di tetraidrofurani 2,2-disostituiti **4** per addizione nucleofila di reattivi di Grignard o di organolitio a γ -clorochetoni **3**, all'aria, a temperatura ambiente ed utilizzando l'acqua come mezzo di reazione; c) addizioni nucleofile di organolitio ad immine **5** ed a nitrili **7**, all'aria, a temperatura ambiente ed utilizzando l'acqua come mezzo di reazione, a dare, rispettivamente, le ammine secondarie **6** e le carbinammine terziarie **8**; d) reazioni di cross-coupling palladio-catalizzate tra (etero)aril alogenuri **9** ed organolitio, all'aria, a temperatura ambiente ed utilizzando l'acqua come mezzo di reazione, a dare gli addotti **10**

loro introduzione nella chimica preparativa agli inizi del XX secolo, sono stati tradizionalmente impiegati in solventi organici tossici, volatili e anidri (ad esempio, etere etilico, THF, toluene), spesso a basse temperature (-78°C o minori) e in atmosfera inerte. Questo perché essi tendono a reagire facilmente con l'ossigeno e l'umidità dell'aria decomponendosi.

Un'attenta analisi della letteratura storica, tuttavia, rivela che l'aggiunta volontaria o casuale di quantità stechiometriche o catalitiche di acqua in processi mediati da composti organometallici talvolta è risultata cruciale per aumentare la velocità di una reazione, per favorire lo scambio litio/alogeno o addirittura per incrementare in modo significativo l'eccesso enantiomerico di un prodotto in una sintesi asimmetrica [16]. La comprensione dei meccanismi alla base di questo "effetto dell'acqua" non sono però ancora chiari. Varie evidenze sperimentali hanno anche suggerito che i trasferimenti protonici dall'acqua verso centri di reazione fortemente basici non sono processi così veloci e diretti, come intuitivamente un ricercatore potrebbe pensare [17].

In questo contesto, nel 2014, accadde un episodio particolare nei nostri laboratori di ricerca. Mentre investigavamo l'abilità di un nucleo tetraidrofuranico di promuovere regioselettivamente processi di *orto*-litiazione/funzionalizzazione con elettrofili a carico di diariltetraidrofurani, osservammo che mentre nessuna reazione aveva luogo a seguito dell'aggiunta di acetone ad una soluzione eterea anidra dell'intermedio *orto*-litato **1-Li** (generato per litiazione con *t*-BuLi a 0°C del suo precursore **1-H**, 2,2-difeniltetraidrofurano) (aggiunta diretta), l'atteso addotto di idrossialchilazione **2** poteva invece essere isolato, sempre con una resa del 30%, aggiungendo una soluzione eterea di **1-Li** sia ad una miscela acquosa di acetone a temperatura ambiente che all'acetone puro in assenza di acqua (aggiunta inversa) (Schema 1a) [18]. In pratica, era come se l'acqua avesse agito da "spettatore" non innescando l'atteso processo di protonolisi dell'organolitio. Facendo tesoro di questa osservazione, abbiamo cominciato a re-investigare sistematicamente altre classiche reazioni che si insegnano durante i corsi di base di Chimica Organica

quali, per esempio, le addizioni nucleofile a composti carbonilici ed immine promosse da reagenti di organolitio e reattivi di Grignard, ma adoperando unicamente l'acqua come mezzo di reazione. Con nostra sorpresa, abbiamo constatato che, operando in condizioni "on water", sia organolitio che organomagnesiacci alifatici ed aromatici si addizionavano rapidamente (all'aria, a temperatura ambiente e sotto energica agitazione) a sospensioni di γ -clorochetoni enolizzabili **3** a dare gli addotti tetraidrofuranici **4** con rese sino all'85%, a seguito di trattamento finale con una soluzione acquosa di NaOH al 10% (Schema 1b) [19]. Similmente, impiegando l'acqua come mezzo di reazione, anche l'addizione sia di organolitio ad immine non attivate **5** che di composti organometallici altamente polarizzati a nitrili **7** produceva velocemente (entro 5 s nel caso delle immine), rispettivamente, le attese ammine secondarie **6** e le carbinammine terziarie **8** in rese isolate sino a >99%, competitivamente con la protonolisi (Schema 1c) [20]. Riteniamo, al momento, che la fitta e forte rete tridimensionale di legami idrogeno che caratterizza l'acqua possa sfavorire i processi di protonolisi rendendo meno disponibili i protoni. Tali processi, in effetti, diventano rilevanti nel momento in cui si sostituisce l'acqua con un altro mezzo protico, quale il metanolo. Al contempo, effetti catalitici promossi dall'acqua all'interfaccia acqua/mezzo organico (sia netti trasferimenti protonici che legami idrogeno da parte di gruppi OH "liberi" presenti sulla superficie dell'acqua che stabilizzerebbero gli stati di transizione) potrebbero giocare un ruolo importante nell'accelerazione delle reazioni mediate dai composti organometallici del "blocco s" in condizioni "on water" [17, 21, 22].

La formazione selettiva di legami carbonio-carbonio attraverso processi di "cross-coupling" mediati da metalli di transizione ha rivoluzionato il campo della chimica organometallica a partire dagli anni Settanta, portando all'assegnazione di tre Premi Nobel, condivisi tra nove ricercatori, nel periodo 2001-2010. Il diretto coinvolgimento degli organolitio in tali processi di "cross-coupling" ha da sempre rappresentato una sfida per il chimico organico a causa della loro elevata reattività. A partire dal 2013, Feringa ha riportato diversi protocolli ottimizzati per realizzare processi di accoppiamento diretti tra reagenti di alchile, alchenile ed (etero)arillitio ed una varietà di (pseudo)alogenuri arilici e vinilici catalizzati da vari complessi di metalli di transizione. Le accortezze sperimentali adoperate dal gruppo di Ferin-

ga al fine di evitare lo scambio litio-alogeno e reazioni collaterali di "homocoupling" sono state (a) l'impiego di un solvente non polare (toluene) (o l'assenza di solventi addizionali) in combinazione con un catalizzatore del Pd contenente leganti stericamente ingombrati ed elettrone-ricchi (per esempio, Pd/Pt-Bu₃) e (b) la lenta addizione (nell'ordine delle ore), a mezzo di una pompa a siringa, di una soluzione diluita del reagente di organolitio alla miscela di reazione [23-25]. È stato anche osservato che tali addizioni potevano essere accelerate in toluene insufflando nella miscela di reazione ossigeno che, probabilmente, favorisce la genesi di nanoparticelle attive di palladio [26].

Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente riportato che processi di accoppiamento diretti palladio-catalizzati tra reagenti di organolitio ed (etero)aril alogenuri **9** procedono rapidamente e selettivamente, a temperatura ambiente, all'aria e sotto energica agitazione, anche adoperando l'acqua come unico mezzo di reazione e in presenza di NaCl come additivo. Operando in condizioni ottimizzate, un processo di catalisi accelerato dall'acqua promuove la formazione di addotti **10** del tipo C(sp³)-C(sp²), C(sp²)-C(sp²) e C(sp)-C(sp²) con rese sino al 99% e con un tempo di reazione di soli 20 s, in competizione con la protonolisi degli organolitio e in assenza di prodotti di dealogenazione e di "homocoupling". Il protocollo descritto è scalabile e sia il catalizzatore che il mezzo acquoso sono riciclabili sino a 10 volte con un fattore E di Sheldon [(kg rifiuti + kg sottoprodotti indesiderati)/kg prodotti desiderati] pari a 7,35 (Schema 1d). Sia la rapida aggiunta dell'organolitio alla miscela di reazione che la presenza di ossigeno disciolto nell'acqua sono risultati cruciali per la velocità della reazione e le rese degli addotti finali [27].

L'acqua, tuttavia, non è probabilmente l'unico "fluido" che adopera la Natura per i suoi processi. Ci sono tanti fenomeni che accadono in Natura che non sono spiegabili in modo semplice. Per esempio, come fanno alcune piante a sopravvivere in climi particolarmente aridi e in assenza di acqua? Come fanno alcuni polimeri come la cellulosa, la lignina, l'amilosio, tutti insolubili in acqua, ad essere trasportati nelle piante e a favorire ulteriori processi biosintetici? Secondo una teoria, l'elevata concentrazione nelle cellule di alcuni "metaboliti primari" (quali, ad esempio, zuccheri, amminoacidi, vitamine) favorirebbe la formazione di "fluidi" con inusuali proprietà solventi [28]. Si parla in gergo di "Deep Eutectic Solvents" (DESs) con riferimento a miscele eutettiche

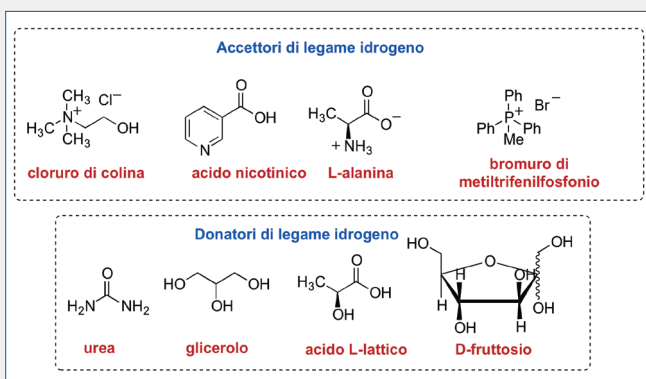
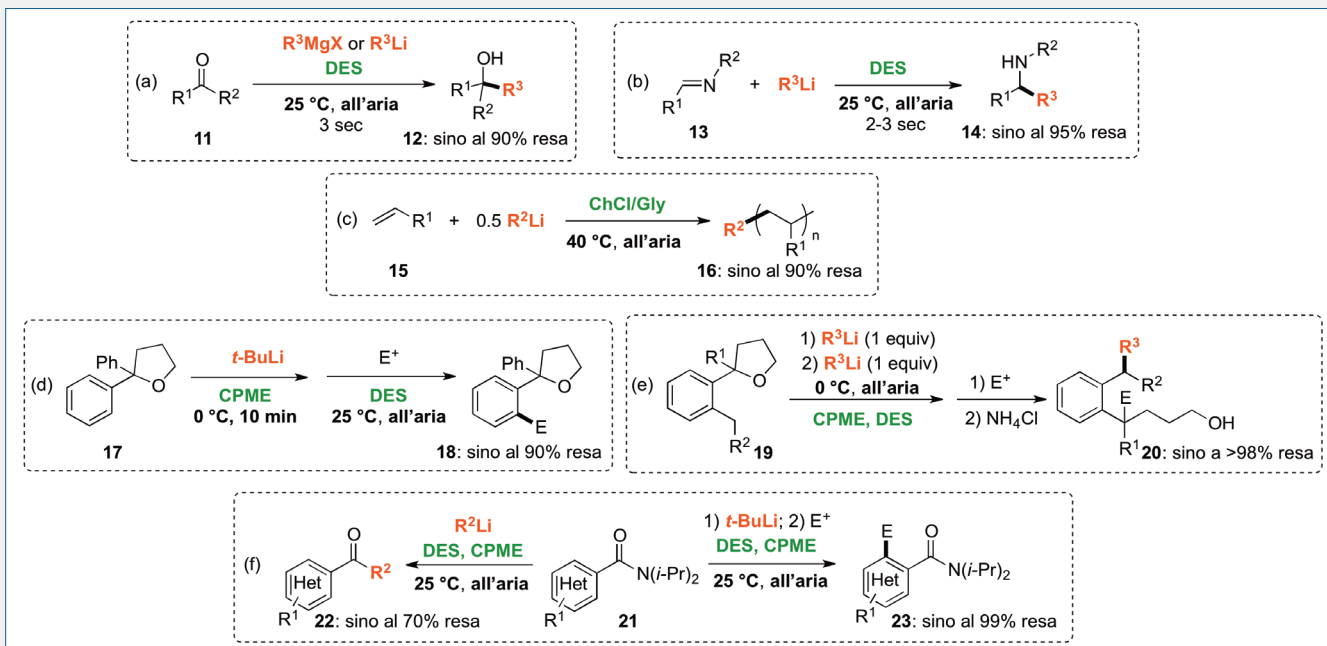


Fig. 1 - Esempi di donatori ed accettori di legame idrogeno comunemente utilizzati nella formazione di DESs

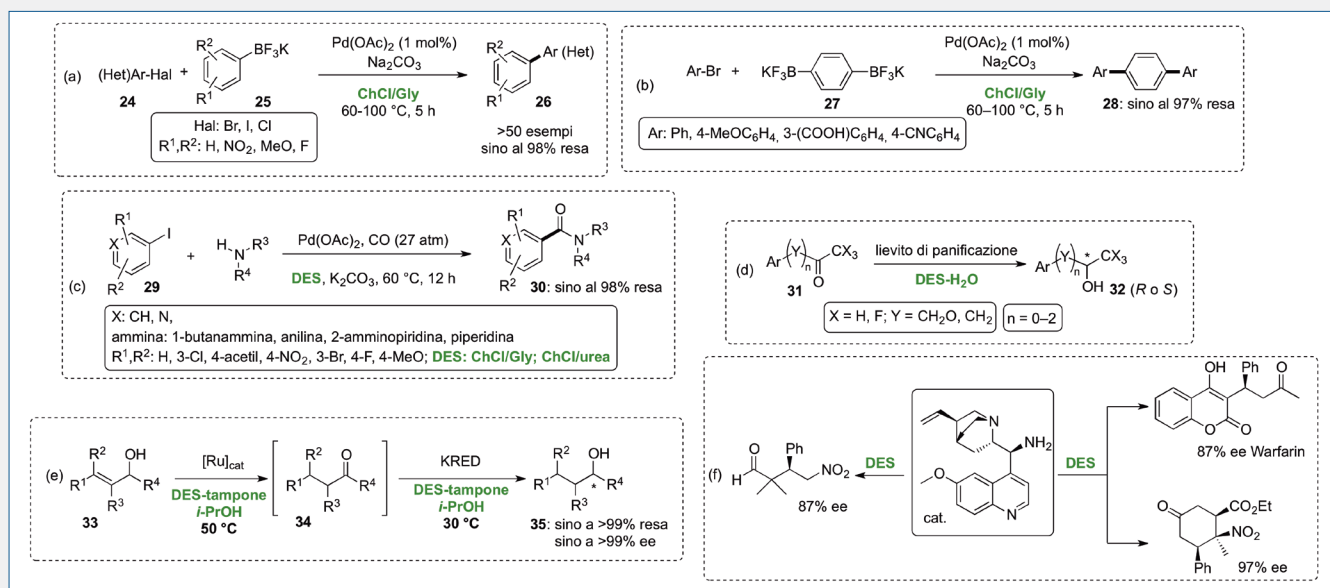
ottenute da sostanze che quando mescolate, in opportuni rapporti molari, e riscaldate formano liquidi con un punto di fusione molto più basso di quello dei singoli componenti. L'aggettivo "deep" viene solitamente impiegato per enfatizzare grandi deviazioni negative che intervengono per una miscela rispetto al comportamento ideale atteso, con un valore di temperatura eutettica minore di quella prevista.

In genere, la maggior parte dei DESs è rappresentata da miscele binarie o ternarie costituite da almeno un donatore ed un accettore di legame idrogeno che sono fortemente associati l'uno con l'altro. Ciò contribuisce

a decrescere l'energia reticolare del sistema e quindi il punto di fusione. Per esempio, se si mescola in un rapporto molare di 2:1 il cloruro di colina (ChCl) (adoperato come additivo alimentare in mangimi per polli) (p.f. 302 °C) e l'urea (p.f. 133 °C) si ottiene un liquido a temperatura ambiente (p.f. 12 °C). I DESs hanno in comune con i liquidi ionici (liquidi costituiti esclusivamente da ioni e con un punto di fusione inferiore a quello di ebollizione dell'acqua) molte proprietà chimico-fisiche, tra cui: una pressione di vapore pressoché nulla, una elevata stabilità termica e conducibilità elettrica, una non infiammabilità e la possibilità di essere riciclati. In aggiunta, tipici componenti di un DES spesso derivano da fonti rinnovabili [per esempio, ChCl, l'urea, il glicerolo (Gly), l'acido lattico, carboidrati, polialcoli, acidi carbossilici organici, amminoacidi, vitamine] (Fig. 1). Pertanto, la biodegradabilità delle corrispondenti miscele è straordinariamente elevata e la loro tossicità è nulla o molto bassa. In virtù del loro minimo impatto ambientale, facilità di preparazione, economicità dei costituenti e tunabilità delle loro proprietà chimico-fisiche, i DESs, originariamente introdotti da Abbott nel 2003 ed utilizzati sin dall'inizio soprattutto in processi di elettrodeposizione metallica, estrattivi e di separazione stanno oggi progressivamente sostituendo



Schema 2 - a) Reazioni di addizione nucleofila di organolitio e reattivi di Grignard a chetoni **11** in DES a dare alcoli terziari **12**; b) reazioni di addizione nucleofila di organolitio ad immine **13** in DES a dare ammine secondarie **14**; c) polimerizzazione anionica di olefine **15**, promossa da organolitio in DES, a dare poliolefine **16**; d) reazioni di *ortho*-litiazione/funionalizzazione del difeniltetraidrofurano **17** in DES a dare addotti **18**; e) reazioni di litiazione in catena laterale di *ortho*-toltetraidrofurani **19** in DES a dare alcoli primari **20**; f) reazioni di sostituzione nucleofila acilica o di *ortho*-litiazione/funionalizzazione a carico di ammidi aromatiche **21** in DES a dare, rispettivamente, chetoni aromatici **22** o addotti *ortho*-funionalizzati **23**



Schema 3 - a) Reazioni di accoppiamento di Suzuki-Miyaura tra (etero)aril alogenuri **24** e ariltrifluorborati di potassio monofunzionali **25** in DES a dare derivati biarilici **26**; b) reazioni di accoppiamento di Suzuki-Miyaura tra aril bromuri e ariltrifluorborati di potassio bifunzionali **27** in DES a dare derivati terfenilici **28**; c) reazioni di aminocarbonylazione palladio-catalizzate di (etero)aril ioduri **29** in DES a dare ammidi aromatiche **30**; d) riduzioni enantioselettive di chetoni **31** ad alcoli secondari **32** in miscele DES-H₂O; e) processi a cascata in DES di isomerizzazione di alcoli allilici **33** a chetoni **34**, catalizzati da complessi di rutenio, seguiti da bioriduzioni enantioselettive a dare alcoli secondari **35**; f) esempi di addizioni di Michael stereoselettive in DES catalizzate da organocatalizzatori derivanti dalla cincona

do i VOCs in molti campi della scienza, come testimoniato dalla crescita esponenziale delle pubblicazioni sul tema che si registra ogni anno [29-31].

Per quanto attiene la chimica organometallica, studi indipendenti condotti dal nostro gruppo di ricerca e da quelli di Hevia e García-Álvarez hanno rivelato che la velocità di alchilazione/arilazione di chetoni **11** e di immine non attivate **13** da parte di composti organometallici altamente polarizzati compete con successo con quella di protonazione, adoperando DESs quali ChCl/H₂O (1:2), ChCl/Gly (1:2) o miscele a base di D-fruttosio/urea (3:2), con i corrispondenti alcoli **12** ed ammine secondarie **14** isolati in rese sino al 95% (Schema 2a,b) [18, 32, 33]. Anche la polimerizzazione anionica di olefine **15** (per esempio, stirene e vinilpiridine), mediata da composti di organolitio, procede velocemente in ChCl/Gly (1:2) e in condizioni aerobiche fornendo poliolefine **16** con rese sino al 90% e con un basso indice di polidispersione (Schema 2c) [34]. L'uso di miscele a base di ciclopentil metil etere (CPME)/DES si è rivelato cruciale (a) per realizzare reazioni di *orto*-litiazione e litiazione in catena laterale di aril- **17** e *orto*-toliltetraidrofurani **19** a dare, rispettivamente, diariltetraidrofurani variamente sostituiti **18** e alcol primari funzionalizzati **20** (Schema 2d,e) [18, 35] e (b) per l'ottenimento, a partire da una stessa ammido aromatica **21** e a seconda

della natura dell'organolitio impiegato, sia di chetoni **22** che di ammidi *orto*-funzionalizzate **23** a seguito, rispettivamente, di reazioni di sostituzione nucleofila acilica oppure di processi di *orto*-metallazione direzionati (Schema 2f) [36]. Diversi fattori potrebbero contribuire al successo delle succitate reazioni: (a) il forte ed esteso network di legami idrogeno che, similmente all'acqua, caratterizza queste miscele, (b) la formazione di complessi "ato" più nucleofili, e (c) effetti stabilizzanti esercitati dal DES su intermedi transienti litati.

Nel campo delle reazioni metallo-, bio- ed organocatalizzate in DESs, il nostro gruppo di ricerca ha di recente evidenziato che (a) reazioni di accoppiamento di Suzuki-Miyaura tra vari (etero)aril alogenuri **24** e ariltrifluorborati di potassio mono- **25** e bifunzionali **27** procedono chemoselettivamente, in condizioni aerobiche e moderato riscaldamento, in miscele di ChCl/Gly (1:2), in assenza di leganti e con un efficiente riciclo (sino a sei volte) del catalizzatore [1 mol% Pd(OAc)₂], della base e del DES (fattore E di Sheldon: 8,74), a dare derivati biarilici **26** e terfenilici **28** in alte rese e con un ampio scopo della reazione (Schema 3a,b) [37]; (b) processi di aminocarbonylazione Pd-catalizzati di (etero)aril ioduri **29** risultano ugualmente efficaci in DESs a base di ChCl, e forniscono una varietà di ammidi **30** con rese sino al 98% lavorando in assenza di leganti

e in condizioni blande (60 °C), e con la possibilità di riciclare sia il DES che il catalizzatore [Pd/C o Pd(OAc)₂] (Schema 3c) [38]; (c) è possibile realizzare un interessante “switch” della enantioselettività nelle bioriduzioni di chetoni alifatici ed aromatici **31** ad alcoli secondari **32**, mediate dal lievito di panificazione, semplicemente passando dall'acqua pura a miscele acquose di DESs (Schema 3d) [39]; (d) è fattibile interfacciare, nella stessa miscela eutettica, reazioni di isomerizzazione di alcoli allilici **33** a chetoni **34**, catalizzate da complessi di rutenio, con bioriduzioni enantioselettive, promosse da chetoreduzioni (KRED) purificate, a dare alcoli secondari **35** in alte rese (>99%) ed alti eccessi enantiomerici (ee) (>99%) (Schema 3e) [40]; (e) ammine primarie chirali derivanti dalla cincona promuovono, come organo-catalizzatori in miscele eutettiche a base di ChCl, addizioni di Michael stereoselettive attraverso differenti meccanismi (via enammine, dienammine o ioni imminio), fornendo gli attesi addotti con gli stessi eccellenti livelli di stereo- ed enantioselettività (sino al 97% di ee) rispetto a quelli ottenuti adoperando i tradizionali VOCs (per esempio, toluene) (in collaborazione con il gruppo di Maurizio Benaglia dell'Università di Milano) (Schema 3f) [41].

Infine, per quanto attiene il settore energetico e della scienza dei materiali (a) sono state realizzate, in collaborazione con il gruppo di Alessandro Abbotto dell'Università di Milano-Bicocca, le prime celle solari sensibilizzate da colorante organico (DSSC) totalmente “green” che impiegano come elettroliti sia soluzioni acquose di DES idrofilici a base di ChCl che soluzioni di DES idrofobici costituiti da DL-mentolo/acido acetico, e che manifestano efficienze di conversione paragonabili a quelle di celle che hanno la medesima composizione elettrolitica, ma che impiegano solventi organici convenzionali tossici e volatili (per esempio, acetonitrile) [42, 43]; (b) sono state messe a punto, in collaborazione con il gruppo di Piercarlo Mustarelli dell'Università di Milano-Bicocca, le prime batterie agli ioni di litio che impiegano come elettroliti, nella dissoluzione dei sali di litio, DES idrofilici a base di glicole etilenico/ChCl (3:1) e acido L-(+)-lattico/ChCl (2:1) [44]; (c) è stato accertato, in collaborazione con Massimo Trotta (CNR-IPCF) ed il gruppo di Angela Agostiano dell'Università di Bari, che il centro di reazione fotosintetico del batterio *Rhodobacter spheroides* è stabile in numerosi DESs a base di ChCl ed è in grado di generare, in questi ultimi, stati a cariche separate realizzando anche il suo naturale fotociclo [45].

Le nostre ricerche attuali sono incentrate sullo sviluppo di una chimica verde ed indirizzate alla messa a punto di nuovi processi tecnologici sostenibili e altamente rispettosi per l'ambiente e che impiegano l'acqua e vari solventi ispirati dalla Natura come unici mezzi di reazione. La Natura rappresenta una fonte di ispirazione continua e dovrebbe sempre essere un modello da seguire per tutti noi per la sua elevata efficienza.

Molti dei risultati che ho descritto sono il frutto di uno sviluppo della “chimica di base” che meriterebbe di essere sempre ben supportata finanziariamente affinché possa sviluppare “innovazione” ed avere poi importanti ricadute industriali.

Come evidenziato dallo stesso Giulio Natta nel 1948 nell'articolo [1] citato nell'introduzione: “Dato il continuo sviluppo dell'industria chimica ed il grande valore che può assumere l'apporto individuale di un ricercatore originale, io ritengo che in Italia si debba intensificare le ricerche poiché esse richiedono soprattutto genialità e lavoro.” E la stabilizzazione, oggi, di tanti giovani, brillanti ricercatori italiani sicuramente contribuirebbe a vedere valorizzata la loro “genialità”!

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato realizzato nell'ambito del Progetto Nazionale PRIN 2017, finanziato dal MIUR: “Unlocking Sustainable Technologies Through Nature-Inspired Solvents” (Code: 2017A5HXFC_002) e supportato finanziariamente anche dal Consorzio Interuniversitario C.I.N.M.P.I.S. e dall'Università di Bari.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Natta, *La Chimica e l'Industria*, 1948, **XXX**(3), 63.
- [2] C.S. Slat, M.J. Savelski *et al.*, *Solvent Use and Waste Issues in Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010, 49.
- [3] A.D. Curzons, D.C. Constable, V.L.J.C.P. Cunningham, *Clean Technol. Environ. Policy*, 1999, **1**, 82.
- [4] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [5] C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927.
- [6] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267.
- [7] B.H. Lipshutz, S. Ghorai, *Green Chem.*, 2014, **16**,

- 3660.
- [8] B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, **4**, 5838.
- [9] C.-J. Li, T.-H. Chan, *Comprehensive organic reactions in aqueous media*, Wiley-interscience, 2007.
- [10] R. Kumar, J.R. Schmidt, *J.L. Skinner, J. Chem. Phys.*, 2007, **126**, 204107.
- [11] T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 48.
- [12] C.J. Li, in *Handbook of Green Chemistry, Reaction in Water*, Vol. 5, P.T. Anastas, C.J. Li (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- [13] A. Chanda, V.V. Fokin, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 725.
- [14] R.N. Butler, A.G. Coyne, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6302.
- [15] Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 8103.
- [16] J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 6779.
- [17] J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 14854.
- [18] V. Mallardo, R. Rizzi *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 8655.
- [19] L. Cicco, S. Sblendorio *et al.*, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 1192.
- [20] a) G. Dilauro, M. Dell'Aera *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, **56**, 10200; b) https://www.chemistryviews.org/details/ezone/10603789/Water_Tames_Grignard_and_Organolithium_Reagents.html.
- [21] R.N. Butler, A.G. Coyne, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 1809.
- [22] R.N. Butler, A.G. Coyne, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 9945.
- [23] M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B.L. Feringa, *Nat. Chem.*, 2013, **5**, 667.
- [24] V. Hornillos, M. Giannerini *et al.*, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 1394.
- [25] E.B. Pinxterhuis, M. Giannerini *et al.*, *Nat. Chem.*, 2016, **7**, 11698.
- [26] D. Heijnen, F. Tosi *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 3354.
- [27] G. Dilauro, A.F. Quivelli *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 1799.
- [28] Y.H. Choi, J. van Spronsen *et al.*, *Plant Physiol.*, 2011, **156**, 1701.
- [29] E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 11060
- [30] A. Paiva, R. Craveiro *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 1063.
- [31] D.A. Alonso, A. Baeza *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 612.
- [32] C. Vidal, J. García-Álvarez *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 5969.
- [33] C. Vidal, J. García-Álvarez *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 16145.
- [34] A. Sánchez-Condado, G.A. Carriedo *et al.*, *ChemSusChem*, 2019, **12**, 3134.
- [35] F.C. Sassone, F.M. Perna *et al.*, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 9459.
- [36] S. Ghinato, G. Dilauro *et al.*, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 7741.
- [37] G. Dilauro, S. Mata García *et al.*, *ChemSusChem*, 2018, **11**, 3495.
- [38] F. Messa, S. Perrone *et al.*, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 8100.
- [39] P. Vitale, V.M. Abbinante *et al.*, *Adv. Synth. Cat.*, 2017, **359**, 1049.
- [40] L. Cicco, N. Ríos-Lombardía *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 3468.
- [41] E. Massolo, S. Palmieri *et al.*, *Green Chem.*, 2016, **18**, 792.
- [42] C.L. Boldrini, N. Manfredi *et al.*, *Energy Technol.*, 2017, **5**, 345.
- [43] C.L. Boldrini, N. Manfredi *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 17656.
- [44] L. Milia, V. Dall'Asta *et al.*, *Solid State Ionics*, 2018, **323**, 44.
- [45] F. Milano, L. Giotta *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2017, **5**, 7768.

Chemistry in Water and in Nature-inspired Solvents

Because of the dwindling petroleum resources and the urgent action required to address the climate crisis, the progressive replacement of conventional, toxic volatile organic compounds (VOCs) with more environmentally benign, bio-inspired solvents is taking the stage in several fields of science. In this work, we show that either water or the so-called Deep Eutectic Solvents can be fruitfully employed as unconventional reaction media in place of VOCs in the chemistry of polar organometallic compounds, in metal-, bio-, and organocatalysed reactions, and in the energetic sector.