



REAZIONI MEDIATE E CATALIZZATE DA METALLI IN SOLVENTI NON CONVENZIONALI: ASPETTI SINTETICI E MECCANICISTICI

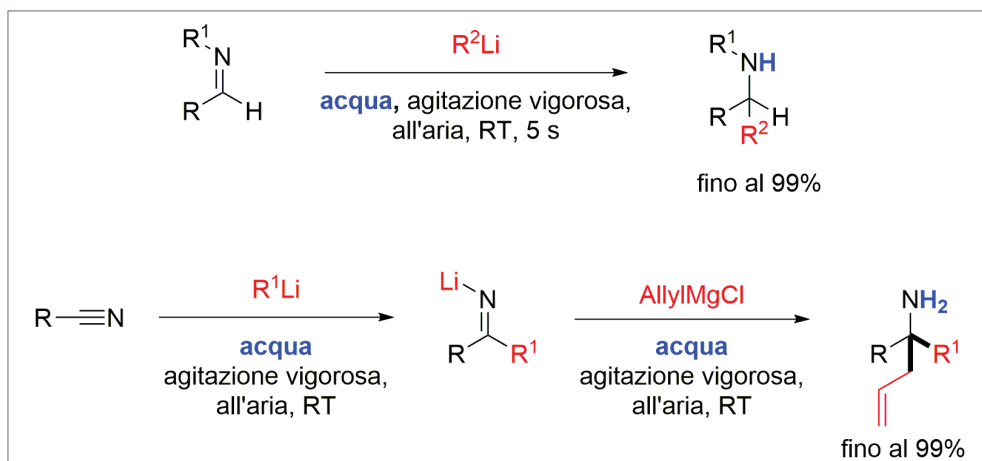
La chimica verde comprende tecnologie sostenibili e sicure per l'ambiente, la ricerca e la produzione chimica industriale. I protocolli sintetici classici, presentano vari inconvenienti dovuti all'uso di condizioni di reazione drastiche, tempi lunghi e produzione di grandi quantità di rifiuti. Negli ultimi anni, il nostro gruppo di ricerca si è concentrato sullo sviluppo di metodologie a basso impatto ambientale, basate sull'utilizzo di acqua o miscele eutettiche a basso punto di fusione sia come mezzi di reazione che come catalizzatori. In questo contesto, reazioni organiche mediate e catalizzate da metalli sono state realizzate con successo nei suddetti mezzi in condizioni blande, all'aria e in tempi brevi.

La chimica verde abbraccia tecnologie sostenibili e sicure per l'ambiente, la ricerca e la produzione chimica industriale. Molte procedure sintetiche classiche, anche con diffusa applicabilità e significato, presentano vari inconvenienti legati all'uso di condizioni operative drastiche (ad esempio, basse temperature, atmosfera inerte), reagenti nocivi, tempi di reazione lunghi e generazione di grandi quantità di rifiuti tossici. Da diversi anni, l'interesse prioritario del nostro gruppo di ricerca presso il Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco dell'Università di Bari, coordinato dal prof. Vito Capriati, riguarda l'applicazione dei principi della chimica verde [1a-c] al fine di modificare i processi tradizionali e/o sviluppare nuovi processi per la sintesi chimica meno impattanti per l'ambiente. In particolare, ci siamo occupati dello sviluppo di nuove metodologie, incentrate sull'impiego di solventi non convenzionali di tipo "bio-based"

al posto dei più comuni solventi organici volatili (VOCs) derivanti dal petrolio, spesso tossici. In questo contesto, abbiamo privilegiato l'impiego di miscele eutettiche a basso punto di fusione (in gergo note come "Deep Eutectic Solvents", DESs) e dell'acqua come solventi alternativi "green" [2]. Il loro utilizzo, sia come mezzi di reazione che come catalizzatori, ha sensibilmente migliorato la sostenibilità delle trasformazioni organiche tradizionali, incrementando spesso le rese, la selettività e riducendo i tempi di reazione. In particolare, le reazioni promosse da composti organometallici del "blocco s" (principalmente reattivi di organolitio e organomagnesiaci), tradizionalmente condotte a bassa temperatura in solventi anidri e in atmosfera inerte, sono state eseguite con successo all'aria e a temperatura ambiente e competitivamente con fenomeni di protonolisi. I risultati più importanti conseguiti possono essere riassunti come segue:

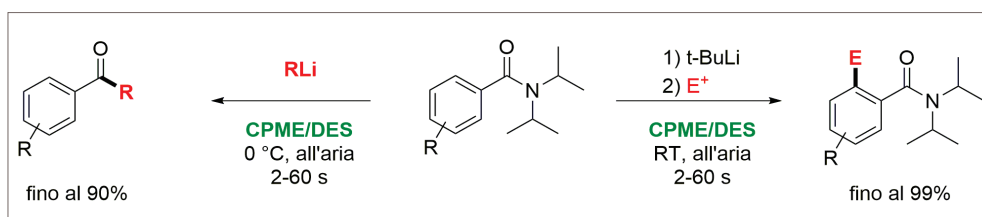
Giuseppe Dilauro è risultato vincitore del Premio Tesi di Dottorato Chimica Organica per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze 2020 conferito dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

a) messa a punto di un protocollo “green” semplice ed efficace per eseguire reazioni di sulfenilazione e sulfonilazione di α -cloro ossime impiegando una miscela eutettica costituita da acido *L*-lattico e cloruro di colina (ChCl). Tale miscela eutettica agisce sia da solvente che da catalizzatore, e può essere utilizzata anche in quantità catalitica sino a 20 mol %, incrementando così l'economia atomica del processo [3];



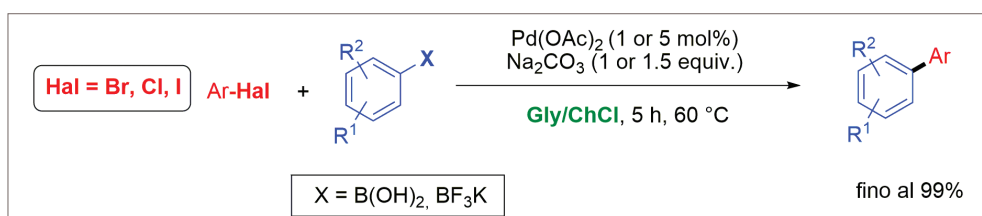
Schema 1 - Addizione nucleofila di organolitio e reattivi di Grignard a immine e nitrili in condizioni “on-water”

b) l'addizione nucleofila di composti organometallici altamente polarizzati (organolitio e reattivi di Grignard) a immine e nitrili è stata realizzata utilizzando l'acqua, come unico mezzo di reazione, a temperatura ambiente (RT) e all'aria. Le corrispondenti ammine secondarie e carbinammine terziarie sono state



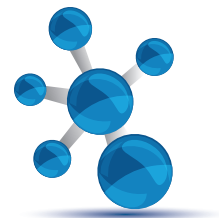
Schema 2 - Reazioni di orto-litiazione o di sostituzione nucleofila acilica su (etero) arilbenzammidi in miscele eutettiche a basso punto di fusione, promosse da organolitio

isolate con rese fino al 99% e con un tempo di reazione di soli 5 secondi (Schema 1) [4];
c) processi chemoselettivi di orto-metallazione (DoM) o di sostituzione nucleofila acilica (SNAc), rispettivamente per la sintesi di ammidi orto-funzionalizzate o di chetoni sono stati realizzati, a partire dalla stessa ammido, variando la natura del reattivo di organolitio. Entrambi i processi sono stati eseguiti all'aria e a temperatura ambiente o a 0 °C impiegando miscele eutettiche biodegradabili in combinazione con il ciclopentil metil etere (CPME), utilizzato come additivo (Schema 2) [5];

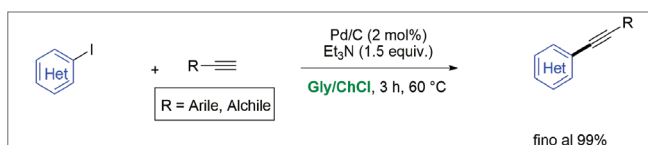


Schema 3 - Reazione di accoppiamento di Suzuki-Miyaura tra trifluoroborati di potassio ed (etero) aril alogenuri in miscele eutettiche a basso punto di fusione

d) reazioni di “cross-coupling” di Suzuki-Miyaura tra ariltrifluoroborati di potassio mono- e bifunzionalizzati e (etero) aril alogenuri sono state realizzate utilizzando un DES a base di glicerolo (Gly) e ChCl, all'aria e con riscaldamento moderato in assenza di ligandi, con un'ottima tollerabilità di diversi gruppi funzionali tra cui nitro, ciano, acidi carbossilici, esteri, alogenuri, derivati carbonilici, alcoli e ammine. La miscela eutettica, il catalizzatore e la base sono stati riciclati sino a 7 volte, riducendo in tal modo ulteriormente l'impatto ambientale legato al processo (Schema 3) [6];
e) la reazione di “cross-coupling” di Sonogashiri-

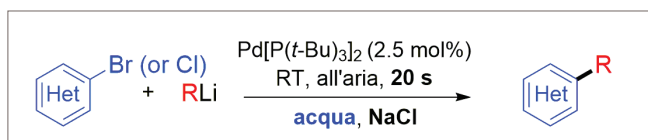


ra tra alchini terminali e (etero)aril ioduri è stata realizzata in una miscela a base di Gly e ChCl utilizzando Pd/C come catalizzatore eterogeneo in assenza di ligandi. I prodotti desiderati sono stati sintetizzati con rese fino al 99%, in 3 h a 60 °C, a partire sia da alchini aromatici che alifatici (Schema 4) [7];



Schema 4 - Reazione di accoppiamento di Sonogashira tra (etero)aril ioduri e alchini terminali in miscele eutettiche a basso punto di fusione

f) un protocollo pratico, rapido (tempi di reazione: 20 s) e scalabile per eseguire reazioni di “cross-coupling” del tipo Csp^3-Csp^2 , Csp^2-Csp^2 e $Csp-Csp^2$ tra vari reattivi di organolitio commercialmente disponibili ed (etero)aril alogenuri, è stato realizzato impiegando acqua come unico mezzo di reazione, a temperatura ambiente e all’aria, in presenza di NaCl come additivo economico. L’acqua, il sodio cloruro ed il catalizzatore sono stati reimpiegati per 10 cicli (Schema 5) [8];



Schema 5 - Reazione di accoppiamento tra reattivi di organolitio ed (etero) aril bromuri e cloruri in condizioni “on water”

g) gli intermedi di reazione coinvolti nelle reazioni di accoppiamento incrociato catalizzate dal Pd tra reattivi di organolitio e (etero)aril alogenuri, in condizioni “on-water”, sono stati investigati approfonditamente attraverso la risonanza magnetica multinucleare e l’analisi ESI-MS. I risultati preliminari ottenuti suggeriscono che sia l’acqua che l’ossigeno siano entrambi responsabili della formazione di un nuovo complesso catalitico come forma “attivata” del catalizzatore. Quest’ultima, non è stata osservata conducendo la reazione in tetraidrofurano anidro come solvente [9].

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) L. Cicco, A. Fombona-Pascual *et al.*, *ChemSusChem*, 2020, **13**, 4967; b) P. Vitale, L. Cicco *et al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2020, **16**, 1915; c) L. Cicco, A. Salomone *et al.*, *ChemSusChem*, 2020, **13**, 3583.
- [2] F.M. Perna, P. Vitale, V. Capriati, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 2020, **21**, 27.
- [3] G. Dilauro, L. Cicco *et al.*, *Comptes Rendus Chimie*, 2017, **20**(6), 617.
- [4] G. Dilauro, M. Dell’Aera *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 10200.
- [5] S. Ghinato, G. Dilauro *et al.*, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 7741.
- [6] G. Dilauro, S.M. García *et al.*, *ChemSusChem*, 2018, **11**, 3495.
- [7] F. Messa, G. Dilauro *et al.*, *ChemCatChem*, 2020, **12**, 1979.
- [8] G. Dilauro, A.F. Quivelli *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 1799.
- [9] Unpublished results.

Metal-mediated and Metal-catalysed Reactions in Nonconventional Solvents: Mechanistic and Synthetic Aspects

Green chemistry integrates environmentally safe and sustainable technologies for chemical research and production. Classical synthetic protocols, even with widespread applicability, have various drawbacks due to the use of harsh conditions, long reaction times, and the generation of large amounts of waste. Over the past few years, our research group has been focusing on the development of methodologies with a low ecological footprint using the so-called Deep Eutectic Solvents (DESs) and water as environmentally responsible reaction media and catalysts, thereby reshaping several organic transformations, which are traditionally carried out using toxic and often harmful petroleum-based volatile organic compounds. In this context, metal-mediated and metal-catalysed organic reactions have been successfully accomplished in the aforementioned reaction media under mild conditions and under air.