

SVILUPPO DI NUOVE STRATEGIE *GREEN* PER LA SINTESI CHIMICA E L'ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

La *Green Chemistry*, ovvero la *Chimica Verde*, rappresenta quella particolare area della chimica e dell'ingegneria chimica che focalizza la propria attenzione sulla messa a punto di processi ed impianti chimici che minimizzino la generazione e l'impiego di sostanze potenzialmente pericolose per la salute e l'ambiente (Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301). Un processo chimico è tanto più *green* quanto più rispondente ed ispirato ai 12 principi che definiscono tale area, ovvero:

- 1) Prevenzione;
- 2) Economia atomica (Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259);
- 3) Processi chimico- sintetici meno pericolosi;
- 4) Impiego di solventi ed ausiliari più sicuri;
- 5) Efficienza energetica;
- 6) Uso di fonti rinnovabili;
- 7) Riduzione degli scarti;
- 8) Impiego di catalizzatori;
- 9) Previsione di strategie per lo smaltimento degli scarti;
- 10) Monitoraggio dell'inquinamento in tempo reale;
- 11) Impiego di una chimica intrinsecamente più sicura per la prevenzione di incidenti.

Sin dal mio tirocinio di laurea triennale mi sono occupato di organocatalisi asimmetrica, ovvero quel ramo della chimica organica sintetica che prevede l'impiego di piccole molecole organiche (piuttosto che di sali o complessi di metalli di transizione, spesso tossici e costosi) chirali come catalizzatori per processi di sintesi asimmetrica. Sebbene di fatto la prima reazione organocatalitica asimmetrica risalga al 1912 (Bredig, G.; Fiske, P.S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7), questa branca ha conosciuto notevole sviluppo soprattutto a partire dal 1999, con la pubblicazione di tre articoli pionieristici da parte di Maruoka (Ooi, T.; Kameda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519), List (List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395) e MacMillan (Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243). Molto spesso le peculiarità dell'organocatalisi asimmetrica sposano naturalmente i principi della chimica verde, in quanto vengono impiegati catalizzatori (8° principio) derivati da fonti naturali (6° e 9° principio), il cui smaltimento ha pertanto un basso impatto ambientale (7° principio) e che il più delle volte richiedono condizioni operative molto semplici (1° e 11° principio). Altre volte accade invece che, per raggiungere risultati importanti, la struttura del catalizzatore venga studiata *ad hoc* per fungere allo scopo (*catalyst design*): si parla allora di catalizzatori ingegnerizzati. Di per sé un organocatalizzatore ingegnerizzato è sempre una molecola organica, ma questa volta l'impatto ambientale non può riferirsi solamente alla struttura molecolare in sé, bensì deve anche tenere conto di come quella molecola è stata sintetizzata.

Nel laboratorio in cui lavoro sono stati storicamente utilizzati organocatalizzatori basici, sia ricavati da fonti naturali (ad es. alcaloidi della *Cinchona*, amminoacidi naturali come la (L)-prolina) che loro

derivati (ad es. diidrocupreina, prolinolo di Hayashi-Jørgensen, tiourea di Sòos), e sono state inoltre messe a punto procedure sintetiche per nuovi organocatalizzatori di questo tipo con struttura originale (ad es. Silvi, M.; Renzi, P.; Rosato, D.; Margarita, C.; Vecchioni, A.; Bordacchini, I.; Morra, D.; Nicolosi, A.; Cari, R.; Sciubba, F.; Scarpino Schietroma, D. M.; Bella, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9973). Non sono invece mai stati utilizzati organocatalizzatori acidi. Il motivo di tale scelta risiede nel fatto che gli acidi utilizzati con successo come organocatalizzatori chirali, ovvero acidi fosforici derivati da BINOL, sono catalizzatori ingegnerizzati particolarmente costosi e a basso impatto ambientale: la loro sintesi multistadio prevede infatti l'impiego di palladio (Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047).

Nel corso del mio dottorato mi sto pertanto focalizzando sulla sintesi di acidi fosforici chirali dalla struttura innovativa e dal basso impatto ambientale per impiego in organocatalisi asimmetrica.

Su di un altro fronte, mi sono occupato dello sviluppo di una strategia alternativa di idratazione degli alchini. Per la sintesi organica, gli alchini sono un importante substrato di partenza, in quanto la loro idratazione fornisce composti carbonilici, impiegabili a loro volta in reazioni di formazione di legami C-C (ad es. condensazione aldolica, addizione coniugata di Michael), di fondamentale importanza per la costruzione dello scheletro della molecola target. Storicamente, l'idratazione degli alchini è catalizzata da mercurio, la cui tossicità è tristemente nota anche a causa di importanti disastri ambientali avvenuti nel secolo scorso (es. disastro di Minamata), e che hanno contribuito a generalizzare e screditare, nell'immaginario collettivo, la figura del chimico, associandola a quella dell'inquinatore impietoso. Nel lavoro portato a termine (Antenucci, A.; Flamini, P.; Fornaiolo, M. V.; Di Silvio, S.; Mazzetti, S.; Mencarelli, P.; Salvio, R.; Bassetti, M. *Manuscript submitted*) viene dato seguito ad un discorso già precedentemente intrapreso (Bassetti M.; Ciceri, S.; Lancia, F.; Pasquini, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1608) che dimostra come, nel caso degli aril alchini, l'idratazione possa essere efficacemente mediata anche da un sale idrato di ferro (III) in acido acetico. L'impiego di una specie così disponibile sulla crosta terrestre (il ferro ne costituisce circa il 5% in peso, ed è inoltre il più abbondante tra i metalli, *ndr*) come catalizzatore e la semplicità operativa delle reazioni condotte, insieme con l'intrinseca economia atomica del processo, lo rendono un vero e proprio processo *green*, essendo in senso stretto rispettati ben 9 dei 12 principi della *Green Chemistry*.