



LUCA CAPALDO, SILVIA GARBARINO, STEFANO PROTTI, MAURIZIO FAGNONI, DAVIDE RAVELLI
 PHOTOGREEN LAB, DIPARTIMENTO DI CHIMICA, UNIVERSITÀ DI PAVIA
 DAVIDE.RAVELLI@UNIPV.IT

PROCESSI FOTOCATALITICI VIA ANIONE DECATUNGSTATO PER LA SINTESI ORGANICA

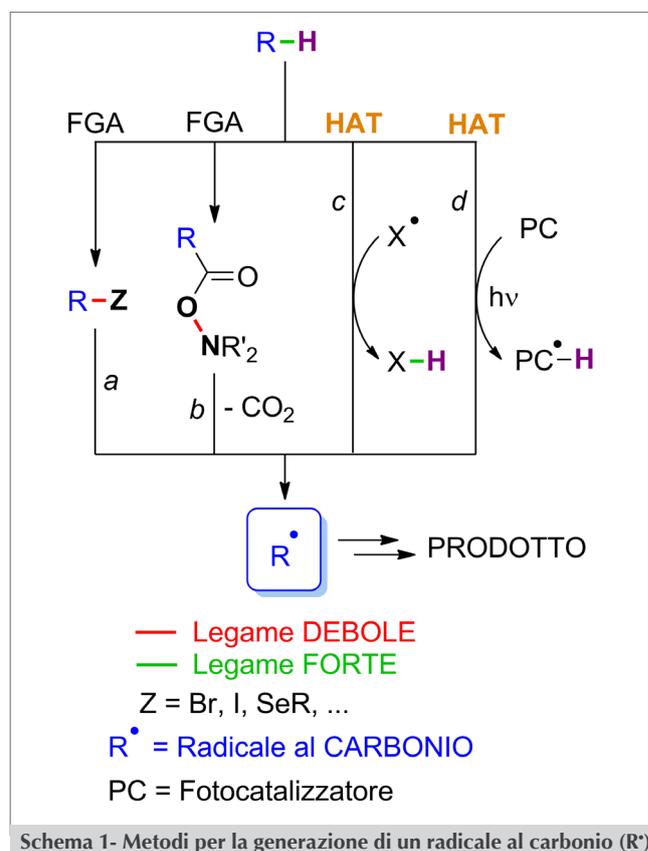
Questo articolo riporta gli sviluppi più recenti sull'uso dell'anione decatungstato $[W_{10}O_{32}]^{4-}$ come fotocatalizzatore in sintesi organica, ponendo particolare enfasi sulla peculiare via di attivazione che questo derivato è in grado di offrire: il trasferimento di atomo di idrogeno (Hydrogen Atom Transfer - HAT).



La generazione di intermedi altamente reattivi in condizioni blande è un tema di ricerca di grande attualità in sintesi organica, anche a fronte della crescente importanza che i principi generali della Chimica Verde hanno assunto in questo campo. L'impiego di specie radicaliche, ad esempio, risulta compatibile con un'ampia gamma di gruppi funzionali ed evita il ricorso a passaggi di protezione/deprotezione indesiderati, solitamente richiesti nelle reazioni basate su meccanismi di tipo ionico.

La principale problematica delle reazioni radicaliche è legata alla necessità di impiegare substrati attivati aventi un legame debole R-Z (ad esempio C-I, C-Br o C-Se), per cui la generazione dell'intermedio

di interesse avvenga in maniera semplice e selettiva. Spesso questa strategia rende inoltre necessaria la presenza di derivati organometallici tossici, quali gli organo-stagno, al fine di promuovere il processo radicalico desiderato (Schema 1, via a). Un approccio



Schema 1- Metodi per la generazione di un radicale al carbonio (R^\bullet)



simile coinvolge legami labili N-O, come nel caso degli esteri di Barton (Schema 1, via *b*). Un'alternativa più appetibile consisterebbe nella rottura omolitica diretta di un legame C-H tramite il trasferimento di un atomo di idrogeno (*Hydrogen Atom Transfer* - HAT). In questo modo, infatti, non vi sarebbe la necessità di convertire preliminarmente il legame C-H da rompere in uno più reattivo tramite l'aggiunta di un gruppo funzionale (*Functional Group Addition* - FGA). Data l'elevata forza del legame C-H, tuttavia, tale processo di HAT risulterebbe percorribile solo tramite l'intervento di una specie altamente reattiva, tipicamente un altro radicale (ad esempio X^\bullet nello Schema 1, via *c*). Nel processo risultante, l'energia necessaria a rompere il legame C-H verrebbe così controbilanciata dalla formazione di un legame X-H altrettanto forte. Questo approccio ha dato vita ad una famiglia di processi basati sull'impiego di perossidi. Questi, nelle condizioni di reazione, generano radicali di tipo alcossi ($X^\bullet = R-O^\bullet$) in grado di promuovere efficientemente il passaggio di HAT desiderato. Bisogna tuttavia sottolineare come spesso questi metodi richiedano l'impiego di un eccesso di perossido (in alcuni casi, esplosivo) e alte temperature [1].

Le reazioni fotocatalitiche, una particolare classe di reazioni fotochimiche, potrebbero rappresentare la soluzione ideale. Questi processi prevedono infatti l'intervento di un fotocatalizzatore (PC), responsabile dell'assorbimento della radiazione luminosa e, una volta nello stato eccitato, dell'attivazione dei substrati [2]. Ad ogni ciclo catalitico, PC interagisce con i partner di reazione, promuovendo la generazione di intermedi reattivi e venendo in ultima istanza ripristinato allo stato originale. In seguito all'assorbimento di un fotone, il fotocatalizzatore può quindi interagire con i substrati attraverso un trasferimento elettronico (*Electron Transfer* - ET), oppure un trasferimento di atomo di idrogeno (HAT; Schema 1, via *d*). Negli ultimi anni vi è stata una vera e propria esplosione di interesse nei confronti dei processi di tipo ET, con l'impiego di complessi a base di Ru o Ir (come $Ru^{II}(bpy)_3^{2+}$ o $Ir^{III}(ppy)_3$; *bpy* = 2,2'-bipiridina; *ppy* = 2-fenilpiridina), come pure di coloranti organici (Eosina Y, Blu di metilene) o semiconduttori (C_3N_4), nel ruolo di fotocatalizzatori. Questa area di ricerca è oggi nota come "*photoredox catalysis*" [3]. Al contrario, lo sviluppo di processi fotocatalitici che coinvolgono l'attivazione dei substrati attraverso un fenomeno di tipo HAT è fortemente limitato dal numero esiguo di fotocatalizzatori in grado di

operare secondo questo meccanismo. Finora solo poche specie organiche (chetoni aromatici) e inorganiche (poliossometallati, quali l'anione decatungstato $[W_{10}O_{32}]^{4-}$, o il catione uranile $[UO_2]^{2+}$) si sono dimostrate efficaci in questi processi. È importante sottolineare come tutti gli esempi sopra riportati presentino una caratteristica comune, ovvero la presenza di un sito di formula generale $X=O$ (con $X = C, W, U$), che nello stato eccitato assume un carattere parzialmente radicalico sull'atomo di ossigeno, conferendo alla molecola una reattività simile a quella di un alcossi radicale ($X-O^\bullet$), prototipo degli H-estrattori [1]. La reattività di tipo HAT dei chetoni aromatici (benzofenone, antrachinone, fluorenone...) è nota da lungo tempo, tuttavia questi composti presentano in alcuni casi degli svantaggi, tra cui lo scarso *turn-over*

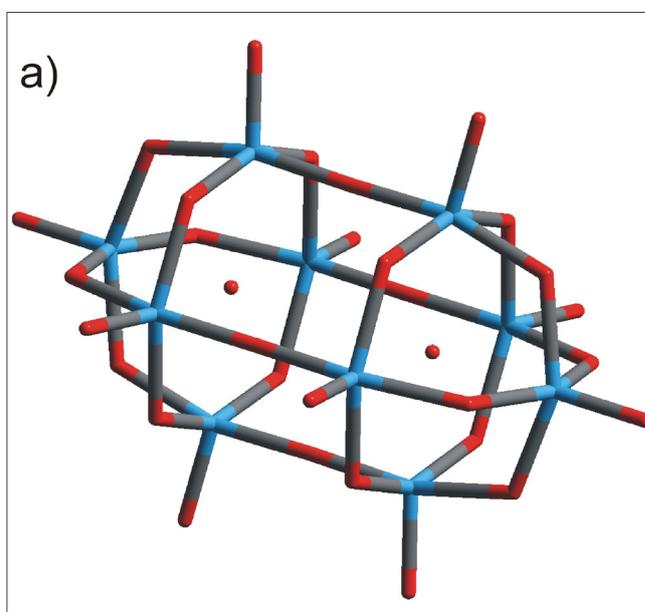
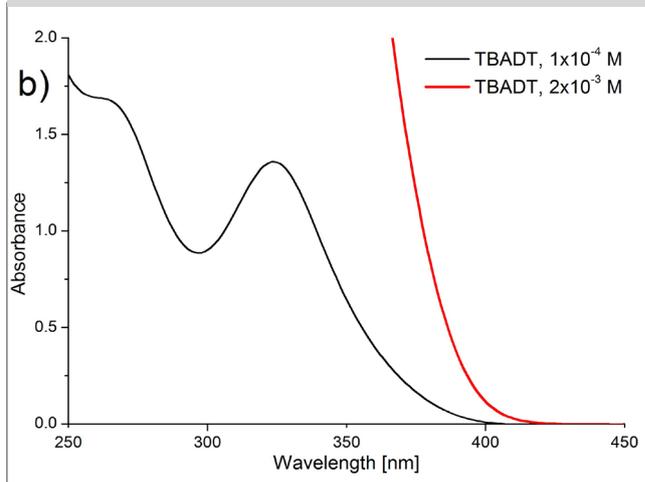
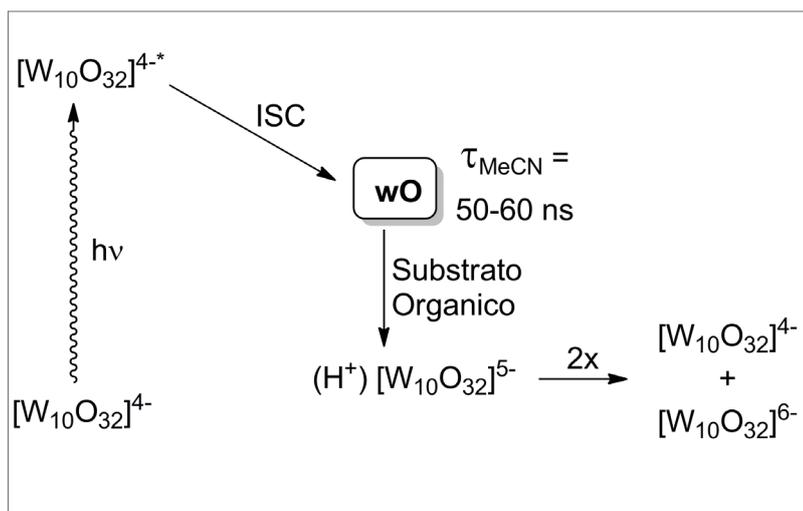


Fig. 1 - a) Struttura dell'anione decatungstato (in blu sono indicati gli atomi di tungsteno e in rosso quelli di ossigeno); b) spettro di assorbimento di due soluzioni ($1 \cdot 10^{-4}$ M, linea nera; $2 \cdot 10^{-3}$ M, linea rossa) di TBADT in acetonitrile





Schema 2 - Eventi coinvolti nell'eccitazione dell'anione decatungstato

number (TON), la necessità di un impiego in quantità elevata e le complesse procedure di isolamento del prodotto desiderato.

Fotocatalisi via decatungstato

L'anione decatungstato $[W_{10}O_{32}]^{4-}$, la cui struttura è riportata in Fig. 1a, è un cluster inorganico appartenente alla famiglia dei poliossometallati (POM) ed in genere viene sintetizzato come sale di sodio o di tetrabuttilammonio (TBADT). La preparazione del TBADT è molto semplice ed economica ed è basata sulla oligomerizzazione a pH controllato di ioni tungstato $[WO_4]^{2-}$ a dare il derivato $[W_{10}O_{32}]^{4-}$, seguita da una precipitazione in presenza di tetrabuttilammonio bromuro. Il sale risultante si presenta come solido bianco, perfettamente solubile in solventi organici polari, come ad esempio l'acetonitrile. Lo spettro di assorbimento di questo fotocatalizzatore presenta una banda caratteristica a 324 nm ($\epsilon_{324} = 14.100 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) e nelle condizioni di lavoro (tipicamente $1\text{-}5\cdot 10^{-3} \text{ M}$) interessa l'intera zona UV, estendendosi fino a 400 nm, a ridosso del visibile.

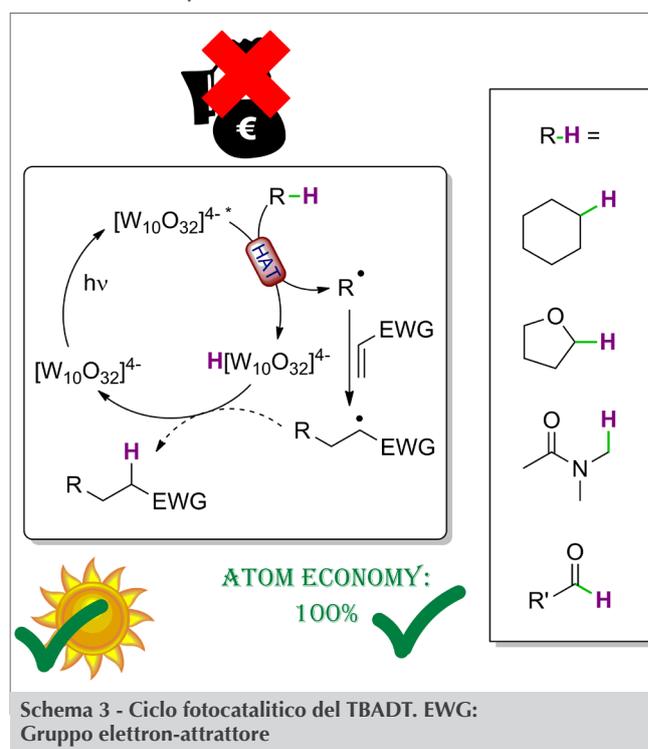
Gli eventi che interessano l'anione decatungstato in seguito ad assorbimento di un fotone sono stati studiati dettagliatamente, anche con l'aiuto di tecniche spettroscopiche risolte nel tempo (Schema 2). L'irraggiamento di questo cluster porta alla popolazione di uno stato eccitato caratterizzato da una transizione di tipo LMCT (*Ligand-to-Metal Charge Transfer*): la densità elettronica si sposta infatti da un orbitale localizzato sugli ossigeni a ponte verso i centri metallici. Questo primo stato eccitato non è tuttavia responsabile della reattività osservata, in quanto evolve in poche decine di ps attraverso un processo di *Inter-System Crossing* (ISC) ad uno stato di triplet-

to. Tale stato, denominato in letteratura come wO, è caratterizzato da un tempo di vita di circa 50-60 ns in acetonitrile ed è l'effettivo responsabile dell'attivazione dei substrati organici tramite ET oppure HAT. In seguito all'interazione con il derivato organico, si ha la formazione della specie monoridotta $(H^+)[W_{10}O_{32}]^{5-}$, che disproporziona a dare il cluster originale $[W_{10}O_{32}]^{4-}$ e la forma bi-ridotta $[W_{10}O_{32}]^{6-}$ [4].

I primi dati relativi all'attività fotocatalitica dell'anione decatungstato risalgono agli anni Ottanta-Novanta e hanno evidenziato la sua efficacia nell'attivazione di una vasta gamma di composti organici

tramite un processo di HAT. A partire da queste prime evidenze sperimentali, sono state poi riportate svariate applicazioni sintetiche volte alla costruzione di legami C-C, C-N, C-F, nonché alla promozione di reazioni di ossidazione o ancora alla degradazione di inquinanti organici [5].

Il laboratorio di Pavia è attivo da diversi anni su questo filone di ricerca ed è impegnato nell'applicazione del TBADT per l'attivazione di legami $C(sp^3)\text{-H}$ in alcani, alcoli, eteri, acetali, cicloalcanoni e nitrili alifatici, nonché $C(sp^2)\text{-H}$ in aldeidi alifatiche e aromatiche, o Si-H in silani trisostituiti [6]. L'approccio fotocatalitico permette la formazione di una vasta



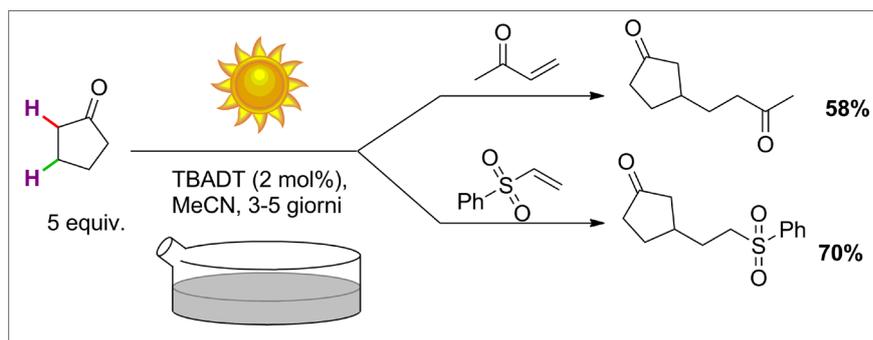
Schema 3 - Ciclo fotocatalitico del TBADT. EWG: Gruppo elettron-attrattore



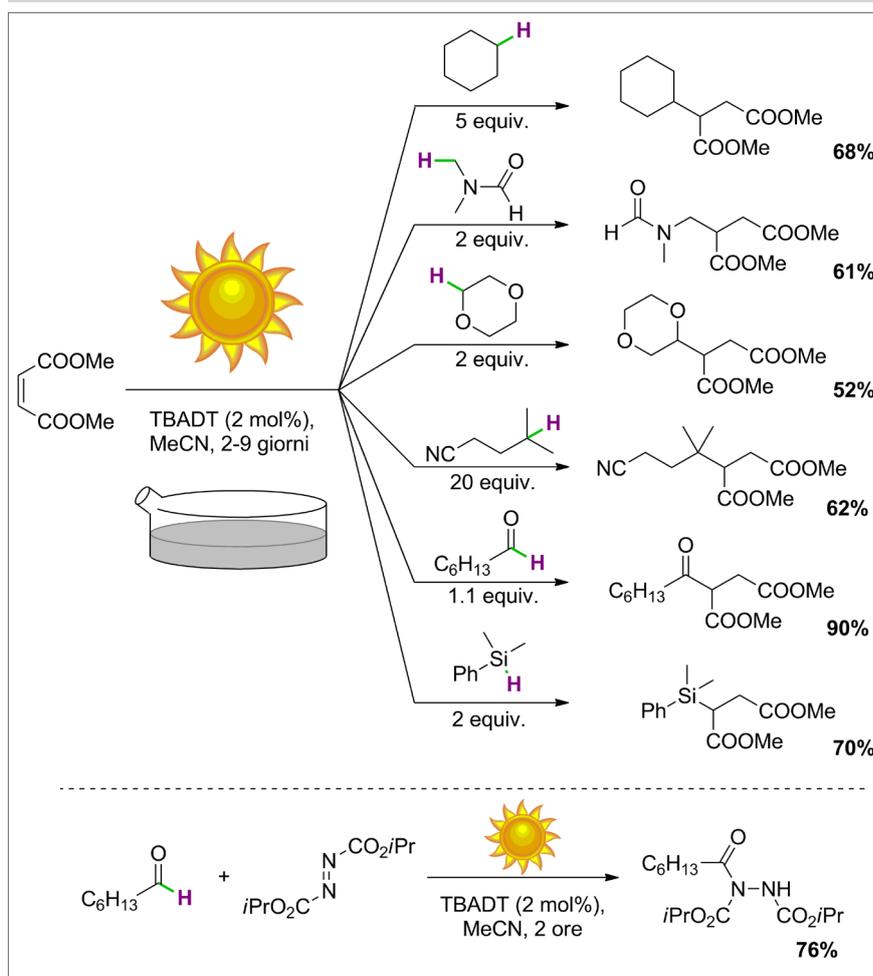
gamma di radicali, che sono poi sfruttati in reazioni di addizione coniugata su olefine elettron-povere (Schema 3). Il radicale addotto risultante dall'addizione sul doppio legame fornisce il prodotto desiderato tramite un processo di back-HAT, risultando in un processo caratterizzato da una *Atom Economy* del 100% e permettendo al contempo la chiusura del ciclo catalitico (linea tratteggiata, Schema 3).

Tra i valori aggiunti di questo fotocatalizzatore, vi è la possibilità di sfruttare la luce solare. Il processo può essere così condotto semplicemente esponendo la miscela di reazione posta in un contenitore di vetro (vedi foto di apertura) sul davanzale di una finestra (Schemi 4 e 5). In questi anni sono stati messi a punto diversi protocolli di sintesi basati su questa chimica. Le reazioni sono state condotte in presenza di una quantità catalitica di fotocatalizzatore (2-4 mol%) e hanno richiesto tempi di irraggiamento di pochi giorni (8 ore/giorno), anche con cielo nuvoloso [6].

Lo stato reattivo wO del catalizzatore ha un forte carattere elettrofilo e mostra una spiccata preferenza nei confronti dei legami C-H nucleofili. Di conseguenza, nel caso del ciclopentanone si osserva l'attivazione selettiva del legame C-H in posizione β (più forte, in verde nello Schema 4), rispetto a quello in α (più debole, in rosso), a causa degli effetti polari esercitati dal gruppo carbonilico. Il radicale risultante è



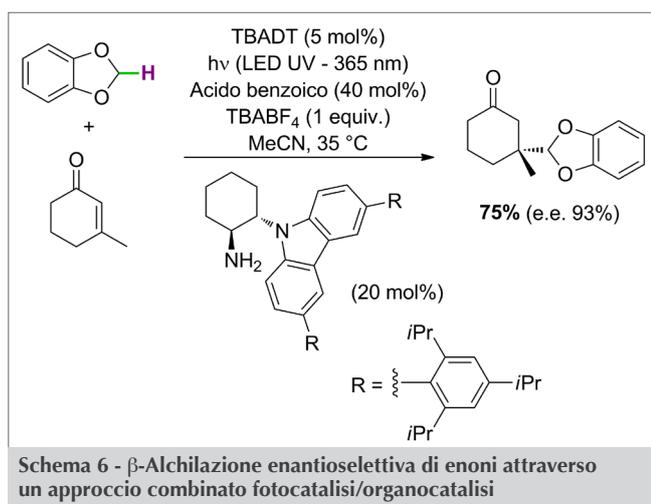
Schema 4 - Funzionalizzazione regioselettiva del ciclopentanone



Schema 5 - Applicazioni sintetiche della fotocatalisi via TBADT promosse dalla luce solare

stato quindi sfruttato in reazioni di addizione coniugata su una varietà di olefine elettron-povere, tra cui chetoni, nitrili o solfoni α,β -insaturi (Schema 4) [6]. Altri esempi riguardano il dimetil maleato, spesso usato come olefina elettron-povera di riferimento, che è stato funzionalizzato in presenza di una svariata gamma di donatori di idrogeno, quali cicloesano, DMF e 1,4-diossano, a dare i corrispondenti derivati idroalchilati in buone rese (50-70%). Come nel caso del ciclopentanone, anche l'isocapronitrile

è stato attivato selettivamente sulla posizione metinica e ha dato il corrispondente addotto in buone rese (62%; Schema 5). Le aldeidi alifatiche rappresentano il substrato d'elezione per il decatungstato e permettono di ottenere chetoni asimmetrici come prodotto finale. Nel caso dell'eptanale, ad esempio, è stato possibile utilizzare una soluzione (100 mL) quasi equimolare dei due reagenti a concentrazione elevata (0,5 M), portando all'isolamento del prodotto di idroacilazione con un'ottima resa (90%) e su una



scala di ca. 10 g (Schema 5) [6]. Oltre ai legami C-H, il TBADT è in grado di attivare anche altri tipi di legami, come il legame Si-H. Il dimetilfenilsilano è stato quindi impiegato per la idrosilazione del dimetil maleato in buone rese. Anche in questo caso, l'attivazione è stata selettiva e ha riguardato il solo legame Si-H, senza interessare i gruppi metilici (Schema 5) [6]. La fotocatalisi solare via decatungstato è stata impiegata inoltre per la formazione di legami C-N attraverso intrappolamento dei radicali fotogenerati con un azoderivato, come il diisopropil azodicarbossilato (DIAD). Nel caso della reazione tra eptanale e DIAD, il prodotto desiderato è stato ottenuto con brevi tempi di irraggiamento (2 ore), anche grazie al marcato carattere elettrofilo della trappola impiegata (Schema 5) [6].

L'elevata versatilità del decatungstato è dimostrata anche dalle sue molteplici applicazioni. Nel campo dei nanomateriali, ad esempio, il TBADT ha permesso l'aggiunta dei radicali generati tramite H-estrazione da catene di polietilenglicole (PEG) su nanotubi al carbonio, sempre tramite irraggiamento con luce solare. La funzionalizzazione della superficie dei nanotubi con catene a base di PEG (PEGilazione) ha così permesso di ottenere un materiale caratterizzato da una migliore disperdibilità in acqua [6].

Il laboratorio di Pavia, in collaborazione con altri gruppi di ricerca internazionali, ha esplorato la possibilità di combinare la chimica via decatungstato ad altri approcci sintetici. Un esempio riguarda la collaborazione con il gruppo del prof. Ryu (Osaka Prefecture University,

Giappone), incentrata sulla messa a punto di processi multi-componente in presenza di CO e basata sulla spiccata reattività del monossido di carbonio nei confronti degli intermedi radicalici [7]. Insieme al gruppo del prof. Melchiorre (ICIQ, Tarragona, Spagna), è stato invece sviluppato un metodo sintetico per la formazione di carboni quaternari asimmetrici (eccessi enantiomerici fino al 97%; Schema 6) a partire da 1,3-benzodiossolo ed enoni β -sostituiti in presenza di TBADT e un'ammina primaria chirale, rispettivamente, nel ruolo di foto- e organo-catalizzatore [8].

Un altro importante sviluppo, questa volta incentrato sull'ottimizzazione del processo fotocatalitico, è inteso all'adattamento delle vie sintetiche riportate in condizioni di flusso. Questa tematica ha conosciuto un'ampia diffusione solo in tempi relativamente recenti, ma ha subito trovato nella fotochimica un campo di applicazione privilegiato. Nei reattori impiegati a tale scopo, la soluzione contenente la miscela di reazione fluisce all'interno di tubi di materiale, diametro e lunghezza variabili. Il diametro interno (D) denota le tipologie di reattore, che si distinguono in micro-reattori ($D < 1$ mm) oppure meso-reattori ($D > 1$ mm). La scelta del materiale è dettata dal tipo di processo, per cui l'attenzione viene focalizzata sulla resistenza chimica e/o meccanica e, nel caso delle reazioni fotochimiche, sulla trasparenza alla radiazione impiegata; materiali tipici sono, ad esempio, polimeri fluorurati, quali il PFA (*perfluoroalkoxyalkane*), il FEP (*fluorinated ethylene propylene*) o il PTFE (*polytetrafluoroethylene*).

Uno dei principali vantaggi associati alla fotochimica in flusso, tale da giustificare l'assemblaggio di reattori dedicati, consiste nella drastica diminuzione dei tempi di reazione. Questo aspetto è legato ad una migliore penetrazione della radiazione elettromagnetica all'interno dei canali del reattore, che ne consente uno sfruttamento più efficace. In particolare, presso il nostro laboratorio sono stati sviluppati nel corso degli anni due meso-reattori concettualmente analoghi, ma differenti nelle caratteristiche tecniche, come si evince dalla Tab. 1.

| | Flusso 1 | Flusso 2 |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Materiale tubi | PTFE | FEP |
| Diametro esterno/interno tubi [mm] | 1,6/1,3 | 3,18/2,1 |
| Volume reattore [mL] | 12 | 50 |
| Sorgente radiazione | Lampada vapori Hg 125 W | Lampada vapori Hg 500 W |

Tab. 1 - Caratteristiche tecniche dei due meso-reattori fotochimici assemblati



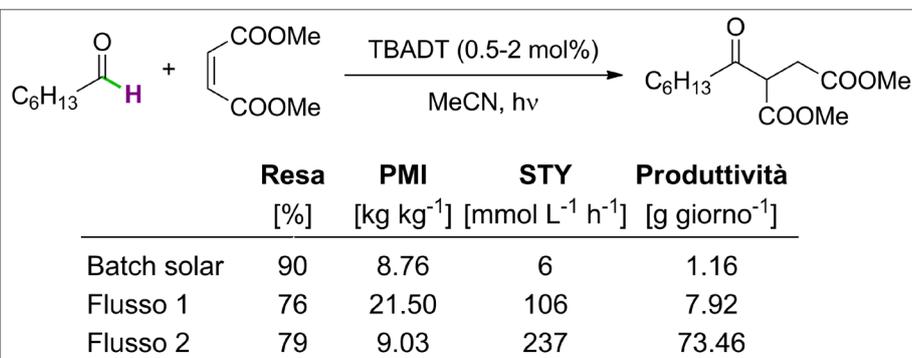
Fig. 2 - Immagine del reattore fotochimico di tipo "Flusso 1"

Entrambi i reattori sono ispirati al modello proposto dal prof. Booker-Milburn [9] e sono costituiti da un segmento di tubo di volume interno definito, avvolto attorno alla camicia di raffreddamento di una lampada a vapori di mercurio. Tale camicia può essere in materiali differenti, generalmente in Pyrex o in quarzo, in funzione del tipo di reazione coinvolta. Il sistema prevede inoltre l'impiego di una *syringe pump* (o una pompa HPLC) per far fluire la miscela di reazione all'interno del reattore e di un regolatore di *back-pressure*, ne-

cessario a garantire una velocità di flusso costante all'interno dei tubi (Fig. 2).

L'idroacilazione del dimetil maleato da parte dell'eptanale è stata impiegata come reazione modello (Schema 7) per valutare come i parametri del processo vengano modificati nel passaggio dalla modalità in batch (si consideri ad esempio l'alternativa riportata nello Schema 4) a quella in flusso (cfr. alternative in Tab. 1) [10].

Le rese isolate sono in ogni caso soddisfacenti e si attestano sul 90% per il *batch* vs 76-79% nel caso dei due approcci in flusso. Il panorama cambia drasticamente, tuttavia, quando si comparano i due processi attraverso parametri in grado di definirne con più accuratezza le prestazioni. In particolare, l'intensità di massa del processo (PMI, *process mass intensity*), grandezza che viene calcolata come la massa di materiali necessaria per produrre un'unità di massa del prodotto desiderato, oscilla tra i 10 kg·kg⁻¹ (per le modalità batch e "Flusso 2") e i 20 kg·kg⁻¹ (per la modalità "Flusso 1"), evidenziando come questo parametro non sia strettamente correlabile alle modalità con cui viene condotta la reazione. Al contrario, parametri come la produttività, ovvero la quantità di prodotto sintetizzato nell'unità di tempo, e la resa spazio-tempo (STY, *space-time-yield*), intesa come la quantità di prodotto sintetizzato per unità di volume del reattore per unità di tempo, subiscono degli incrementi significativi nel passaggio dalla modalità batch a quella in flusso. Nello specifico, si osserva un drastico aumento (circa 40 volte) del valore di STY, che arriva ad un valore massimo di 237 mmol·L⁻¹·h⁻¹ nel caso del reattore di tipo "Flusso 2" e lo stesso vale per la produttività, che si attesta su un valore massimo di 73,46 g al giorno, sempre per il medesimo reattore (Schema 7). Globalmente si ha quindi un miglioramento delle prestazioni del sistema, a



Schema 7 - Confronto tra le prestazioni offerte dalla modalità in *batch* vs quelle in flusso nell'acilazione del dimetil maleato da parte dell'eptanale

conferma dell'effettivo vantaggio connesso con l'adozione dell'approccio in flusso [10].

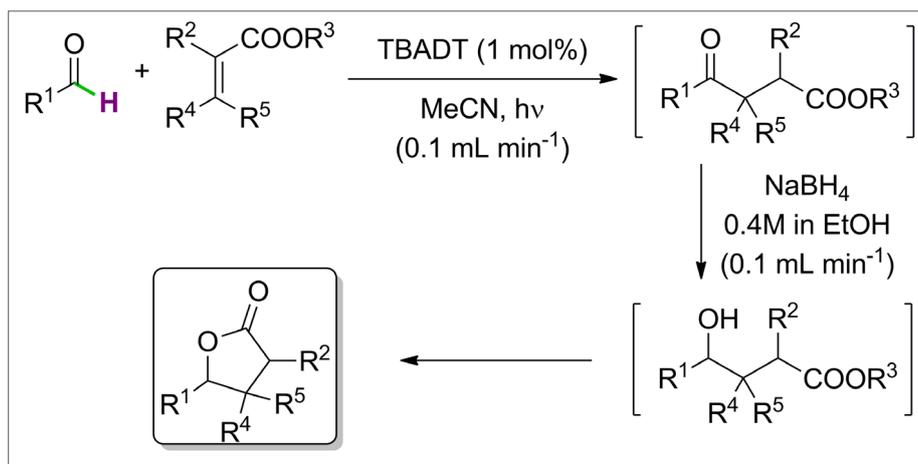
In una collaborazione con l'Università di Camerino, i sistemi così ottimizzati sono stati implementati per condurre processi *multi-step* in flusso, quali ad esempio la sintesi di γ -lattoni, come illustrato nello Schema 8. In particolare, la strategia sintetica prevede di effettuare una prima acilazione fotocatalitica di un estere α,β -insaturo adottando il sistema "Flusso 1" a dare un chetoestere intermedio. Il tubo in uscita dal reattore fotochimico è stato quindi miscelato tramite un'opportuna giunzione a T con una soluzione di sodio boroidruro in etanolo, così da promuovere la riduzione del gruppo carbonilico a dare l'idrossi-derivato corrispondente, che ha fornito il lattone desiderato attraverso una ciclizzazione spontanea (Schema 8) [11].

Conclusioni

La ricerca nel campo della fotocatalisi via decatungstato e delle sue applicazioni in ambito sintetico è ancora attiva e altamente stimolante, vista l'unicità di questo fotocatalizzatore nell'attivazione tramite HAT di svariati derivati organici; è tuttavia necessario evidenziare un limite di tale approccio. Nonostante il decatungstato si sia rivelato molto efficiente anche sotto irraggiamento con luce solare, questo derivato è in grado di sfruttarne esclusivamente la componente UV, che è una frazione minoritaria dell'intero spettro di emissione solare. Uno degli obiettivi principali della ricerca in questo settore è quindi quello di promuovere il processo HAT impiegando una radiazione meno energetica, quale la luce visibile. Nel campo della *photoredox catalysis* questo è reso possibile grazie all'impiego di derivati colorati, quali i già menzionati complessi a base di Ru o Ir, oppure coloranti organici di diversa natura. La ricerca di possibili sostituti del decatungstato nel ruolo di fotocatalizzatori colorati per reazioni via HAT è stata intrapresa di recente nel nostro laboratorio con l'obiettivo finale di aumentare la sostenibilità di questi promettenti processi fotocatalitici.

BIBLIOGRAFIA

[1] S. Protti, M. Fagnoni, D. Ravelli, *ChemCatChem*, 2015, **7**, 1516.



Schema 8 - Sintesi di γ -lattoni tramite l'accoppiamento di un'acilazione fotocatalitica seguita da una riduzione con sodio boroidruro

- [2] D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 9850.
- [3] M.H. Shaw, J. Twilton, D.W.C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6898.
- [4] V.D. Waele *et al.*, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 7174.
- [5] M.D. Tzirakis, I.N. Lykakis, M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2609.
- [6] D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 2232.
- [7] I. Ryu *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1869.
- [8] J.J. Murphy *et al.*, *Nature*, 2016, **532**, 218.
- [9] M. Bergami *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 1164.
- [10] J.P. Knowles *et al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 2025.
- [11] M. Fagnoni *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 753.

Ringraziamenti: Silvia Garbarino e Davide Ravelli ringraziano il progetto SIR "Organic Synthesis via Visible Light Photocatalytic Hydrogen Transfer" (RB-SI145Y9R).

Photocatalytic Processes via Decatungstate Anion Applied to Organic Synthesis

Recent advances on the use of the decatungstate anion $[W_{10}O_{32}]^{4-}$ as a photocatalyst applied to organic synthesis have been reported. Particular emphasis has been devoted to the peculiar activation mode of organic derivatives offered by this unique photocatalyst: a Hydrogen Atom Transfer (HAT) step.