



PAOLO MELCHIORRE

INSTITUTE OF CHEMICAL RESEARCH OF CATALONIA (ICIQ) - TARRAGONA (S)

PMELCHIORRE@ICIQ.ES

[HTTP://WWW.ICIQ.ORG/RESEARCH/RESEARCH_GROUP/PROF-PAOLO-MELCHIORRE](http://www.iciq.org/research/research_group/prof-paolo-melchiorre)

FOTOCHEMICA DELL'ORGANOCATALISI

L'organocatalisi utilizza semplici molecole chirali per catalizzare processi polari in maniera altamente stereocontrollata. Negli ultimi anni, la combinazione con la fotochimica ha permesso di espandere l'applicabilità dell'organocatalisi a processi asimmetrici nello stato eccitato e basati sulla reattività di intermedi radicalici.

L'abilità di preparare molecole chirali controllandone la struttura tridimensionale è un obiettivo primario per i chimici sintetici. L'organocatalisi offre una moderna ed efficiente strategia per raggiungere lo scopo [1]. Questo approccio, sviluppatosi negli ultimi vent'anni, utilizza semplici molecole organiche chirali per catalizzare processi altamente stereocontrollati. L'organocatalisi ha attratto l'interesse dei chimici per diversi motivi:

- i) impiega catalizzatori organici generalmente meno costosi dei sistemi basati sui metalli;
- ii) limita le problematiche connesse alla presenza di potenziali residui tossici nei prodotti di reazione;
- iii) richiede condizioni di reazione meno controllate, il che evita la necessità di particolari strumentazioni, assicurando una maggiore riproducibilità dei processi.

Questi fattori hanno reso l'organocatalisi una linea di ricerca economicamente e sperimentalmente accessibile, fornendo una sorta di approccio "democratico" rispetto alla più costosa catalisi metallica. Questi aspetti contribuiscono a razionalizzare il grande fermento che ha caratterizzato la ricerca accademica (ed in una certa misura anche industriale) [2] nel campo dell'organocatalisi, e che ha determinato lo sviluppo di molti processi stereocontrollati. Inizialmente, l'organocatalisi è stata applicata esclusivamente a processi ionici nello stato elettronico fondamentale, caratterizzati dalla reattività di intermedi di reazione polari (nucleofili ed elettrofili, carbanioni e cationi). Da un lato, l'elevato grado di sviluppo ed innovazione ben presto raggiunto ha

sancito l'utilità di questa strategia. D'altro canto, ha anche instillato la percezione nella comunità sintetica che l'impulso propulsivo e innovativo dell'organocatalisi fosse ormai sopito. Questa situazione è radicalmente cambiata quando l'organocatalisi è stata combinata con la fotochimica. La sinergia di queste due strategie sintetiche ha permesso di espandere il potenziale dell'organocatalisi a processi nello stato elettronico eccitato e basati sulla reattività di intermedi radicalici (Fig. 1) [3].

Questo articolo descrive succintamente le nuove reattività e possibilità sintetiche scaturite da questa combinazione. In particolare, mi soffermerò sui processi sviluppati negli ultimi anni nei miei laboratori di ricerca all'ICIQ, the Institute of Chemical Research of Catalonia - Tarragona, Spagna.

La fotochimica studia i processi indotti dall'interazione della luce con i substrati, incluse le molecole organiche [4]. La chimica italiana è storicamente congiunta alla fotochimica, sin dai tempi di Giaco-

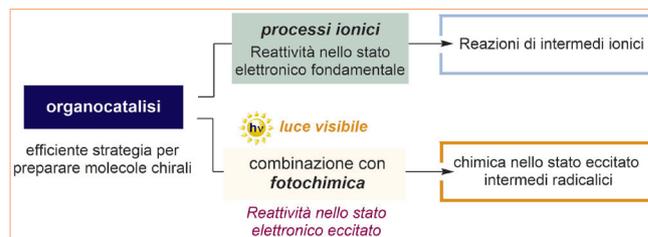


Fig. 1 - L'organocatalisi classica consente la sintesi stereocontrollata di molecole chirali utilizzando classici percorsi di reazione polari nello stato elettronico fondamentale. Recentemente, la combinazione con la fotochimica ha permesso di sviluppare processi enantioselettivi nello stato eccitato ed utilizzare reattività radicaliche

Il prof. Paolo Melchiorre è risultato vincitore del Premio Giorgio Modena 2019 assegnato dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.



mo Ciamician [5] ed Emanuele Paternò [6], veri pionieri della sintesi con la luce, arrivando ai contemporanei Vincenzo Balzani [7] ed Angelo Albini [8]. Gli studi di questi scienziati, insieme a quelli della comunità internazionale, hanno svelato l'aspetto saliente della fotochimica: una molecola, dopo eccitazione dovuta ad assorbimento di un fotone di luce, si comporta chimicamente in maniera completamente differente rispetto alla sua progenitrice nello stato elettronico fondamentale. Una molecola che raggiunge uno stato elettronico eccitato acquisisce nuove proprietà fisiche: ad esempio diventa, allo stesso tempo, sia un miglior ossidante sia un miglior riducente che nello stato fondamentale. Una molecola eccitata dalla luce può anche accedere ad una reattività altrimenti preclusa: questo accade perché la molecola ottiene dal fotone l'energia di attivazione necessaria per consentire un percorso di reazione altrimenti inaccessibile.

L'idea che ha ispirato la mia ricerca negli anni recenti si è basata proprio sulle nuove proprietà acquisite da una molecola quando accede allo stato eccitato. Nello specifico, il mio gruppo di ricerca ha esplorato l'interazione della luce visibile con intermedi organocatalitici chirali, che erano stati precedentemente utilizzati con successo in reazioni ioniche. Lo scopo è stato quello di capire se l'eccitazione potesse indurre reattività e caratteristiche fisiche tali da permettere lo sviluppo di processi

stereocontrollati non permessi attraverso i classici percorsi reattivi nello stato fondamentale [4]. Questi studi, che sono stati finanziati da progetti europei [9], hanno consentito di svelare la rigogliosa fotochimica dell'organocatalisi.

Inizialmente abbiamo studiato la reattività delle enammine **A** (Fig. 2a). Queste sono intermedi transienti generati dalla condensazione di un catalizzatore amminico chirale **1** (generalmente un'ammina ciclica secondaria) con un'aldeide o un chetone enolizzabili **2**. Gli studi di Gilbert Stork, condotti negli anni Sessanta del secolo passato, hanno stabilito che le enammine si comportano da nucleofili in reazioni nello stato fondamentale [10]. Questa reattività polare è stata applicata in numerose reazioni organocatalitiche enantioselettive dove l'enammina chirale, agendo da nucleofilo, può intercettare differenti elettrofili in maniera altamente stereocontrollata [11]. Le enammine hanno anche un'altra caratteristica: possono assorbire la parte iniziale dello spettro elettromagnetico del visibile (luce di lunghezze d'onda fino a 410 nm). Questa osservazione ci ha spinto ad esplorare la possibilità che la luce visibile potesse alterare la reattività delle enammine [12]. I nostri studi hanno confermato che l'enammina, una volta raggiunto lo stato eccitato, non si comporta più come un nucleofilo ma diventa un forte riducente. Questa proprietà fotochimica consente l'attivazione di substrati, come

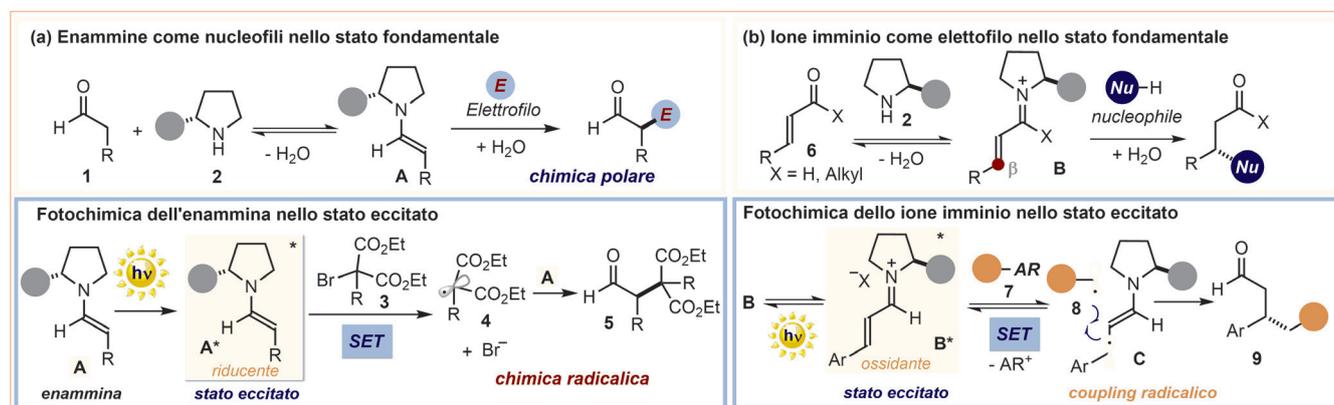


Fig. 2 - La fotochimica dell'organocatalisi: (a) l'enammina **A** è un nucleofilo nello stato elettronico fondamentale; dopo eccitazione con luce visibile (400 nm), diventa un forte riducente (**A***) capace di attivare alchil bromuri elettron-poveri, come il bromomalonato **3**, verso la formazione di radicali **4**. L'enammina **A** nello stato fondamentale intercetta il radicale **4** per dare il prodotto chirale **5**; b) l'eccitazione dello ione imminio **B** con luce visibile (420 nm) trasforma questa specie elettrofila in un forte ossidante (**B***), che può attivare substrati **7** via single-electron transfer (SET). L'intermedio radicalico chirale **C**, che si genera dalla riduzione di **B***, può quindi intercettare il risultante radicale **8** formando il prodotto chirale **9**. Entrambe le reazioni mostrate nei riquadri blu sono precluse in assenza di luce. SET: single-electron transfer, AR: ausiliare redox

i bromomalonati **3**, attraverso un meccanismo di trasferimento elettronico (SET: single-electron transfer), risultante nella generazione di intermedi radicalici **4** [13]. La specie **4** viene poi intrappolata dalla enammina nello stato fondamentale per formare il prodotto chirale enantio-arricchito **5**. È importante considerare che questo processo è totalmente inibito in assenza di luce, in quanto il substrato **3** non è abbastanza elettrofilico per reagire con l'enammina in un processo polare. Questi studi dimostrano che l'eccitazione delle enammine impartisce una nuova reattività nello stato eccitato, che può essere applicata in processi radicalici foto-indotti ed enantioselettivi.

Lo ione imminio **B**, generato per condensazione di un catalizzatore amminico chirale con un'aldeide o un chetone insaturi **6** (Fig. 2b), è un altro intermedio organocatalitico di grande rilevanza sintetica [14]. Lo ione imminio possiede un forte carattere elettrofilico ed è stato utilizzato in processi asimmetrici polari con nucleofili, nell'ambito di reazioni coniugate. Dato che anche lo ione imminio può assorbire luce visibile, abbiamo studiato l'effetto dell'eccitazione sulla reattività di **B**. Lo ione imminio nello stato eccitato (**B***) si comporta come un ossidante chirale, che può attivare substrati **7** attraverso SET per formare radicali **8**. L'intermedio radicalico chirale **C**, che emerge dalla riduzione di **B***, è in grado di governare un accoppiamento radicalico con **8** in maniera stereocontrollata [15, 16]. Questa strategia è servita per attivare substrati completamente inerti in un processo non fotochimico. Ad esempio, sono state usate olefine [17] e toluene [18] composti estremamente difficili da attivare in processi polari nello stato fondamentale.

La fotochimica degli intermedi organocatalitici ha svelato nuove reattività e, con esse, aperte nuove opportunità per sintetizzare molecole chirali in maniera efficiente e sostenibile. Questi studi sono stati condotti dai giovani ed appassionati studenti e ricercatori che ho avuto il piacere di avere nel mio gruppo di ricerca, e che desidero qui ringraziare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.W.C. MacMillan, *Nature*, 2008, **455**, 304.
- [2] F. Xu, Organocatalysis for asymmetric synthesis: From lab to factory, in Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the

- Pharmaceutical and Fine Chemical Industries, P. Dunn, M. J. Krische, M.T. Williams (Eds.), Wiley, Hoboken (NJ), 2013, pp. 317-337.
- [3] N.J. Turro, V. Ramamurthy, J.C. Scaiano, in Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules, University Science Books, 2010.
- [4] M. Silvi, P. Melchiorre, *Nature*, 2018, **554**, 41.
- [5] G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385.
- [6] E. Paternò, *Gazz. Chim. Ital.*, 1914, **44**, 31.
- [7] V. Balzani, *La Chimica e l'Industria* 2016, **98**(5-6), 24.
- [8] Photochemistry: Past, Present and Future, A. Albini (Ed.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016.
- [9] ORGA-NAUT - Exploring Chemical Reactivity with Organocatalysis; ERC Starting Grant no. 278541 (2011-2016); CATA-LUX - Light-Driven Asymmetric Organocatalysis; ERC Consolidator Grant no. 681840 (2016-2021). Funding agency: European Research Council.
- [10] G. Stork, A. Brizzolara *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 207.
- [11] S. Mukherjee, J.W. Yang *et al.*, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471.
- [12] E. Arceo, I.D. Jurberg *et al.*, *Nat. Chem.*, 2013, **5**, 750.
- [13] M. Silvi, E. Arceo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 6120.
- [14] G. Lelais, D.W.C. MacMillan, *Aldrichim. Acta*, 2006, **39**(3), 79.
- [15] M. Silvi, C. Verrier *et al.*, *Nat. Chem.*, 2017, **9**, 868.
- [16] J.J. Murphy, D. Bastida *et al.*, *Nature*, 2016, **532**, 218.
- [17] P. Bonilla, Y. Rey *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 12819.
- [18] D. Mazzarella, G.E.M. Crisenza, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 8439.

Organocatalysis Fotochemistry

Organocatalysis uses small chiral organic molecules to efficiently catalyse ionic processes in an enantioselective manner. Recently, the combination with photochemical reactivity has expanded the functions of organocatalysis to include one-electron-mediated chemistry and excited-state reactivity.