

Proponente: Dott. Riccardo Salvio, RTdB - CHIM/06 - Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche – Tor Vergata

Titolo: Organocatalisi e Catalisi da Metallici non Tossici nell’Ambito della Chimica Verde e della Sintesi Organica.

1. Descrizione del Progetto

Nel nostro gruppo di ricerca, nel corso degli ultimi anni, si è dedicata grande attenzione allo sviluppo di un numero di procedure varie ed eterogenee nell’ambito della sintesi organica.¹⁻¹¹ Tali procedure sintetiche hanno tutte in comune l’impiego di catalizzatori per ottenere chemo/regio selettività ed enantioselettività. L’impiego di catalizzatori, in tutte le procedure riportate in tali riferimenti, ha inoltre permesso di mettere a punto reazioni che possono procedere a temperature moderate ed in molti casi con un impiego di reagenti stechiometrici evitando l’impiego di eccessi. Inoltre, i catalizzatori impiegati in tali sintesi non sono mai costosi e/o tossici (e.g. composti del palladio, platino etc.). Al contrario si sono impiegati, in moltissimi casi, organocatalizzatori, ovvero piccole molecole organiche in molti casi disponibili da fonti naturali o preparabili in modo semplice ed immediato da composti esistenti in natura (si veda ad esempio la chinina^{3,4,6}). In altri casi, come ad esempio la realizzazione di una procedura per l’idratazione degli alchini, si è impiegato il ferro^{III}, realizzando una sintesi in cui questo metallo, economico e non tossico, svolge una funzione del tipo “Lewis acid-assisted Bronsted acid catalysis”.⁸

Sulla stessa linea di queste ricerche realizzate negli ultimi anni si propone il presente progetto che vede un candidato al titolo di dottore di ricerca impegnato per tre anni nello sviluppo di nuovi processi catalitici che impiegano organocatalizzatori o metalli economici e non tossici con particolare attenzione alle procedure che prevedano basse temperature, solventi e reagenti non-tossici o comunque che esista la possibilità di recuperarli e riutilizzarli al termine del processo. Tutte le procedure da realizzare puntano ad adeguarsi del tutto o in parte ai 10 principi della “chimica verde” così come definiti da Anastas e Warner¹² ovvero: impiego della catalisi, minimizzazione dei sottoprodotti, risparmio energetico, “atom economy” etc. Le sintesi saranno prevalentemente orientate ad ottenere composti di interesse farmaceutico o precursori di questi, oppure organocatalizzatori da impiegare anch’essi nell’ambito della sintesi di composti di interesse farmaceutico. In concreto il candidato lavorerà sulle seguenti linee:

- Sviluppo di derivati chirali del DMAP in grado di catalizzare reazioni di acilazione enantioselettive e risoluzioni racemiche (si veda rif. ^{9,10}).
- Studio di reazioni di idratazione e dimerizzazione di alchini catalizzate da Fe^{III} o altri metalli ecocompatibili (rif. ⁸).
- Realizzazione di processi enantioselettivi di accoppiamento arile-arile organocatalizzate da alcaloidi disponibili da fonti naturali o da derivati di questi (ref. ³)
- Sintesi di acidi fosforici a chiralità puntuale ottenuti mediante reazione di fosforilazione di zuccheri, quali mannitolo o eritrosio, ampiamente disponibili da fonti vegetali. Tali acidi fosforici trovano impiego nella catalisi di un numero molto ampio di reazioni.¹³
- Impiego della reazione di Minisci per la derivatizzazione di composti aromatici eterociclici a potenziale interesse farmaceutico (in collaborazione con il Prof. Massimo Bietti).

2. Obiettivi Formativi

Formare un dottore di ricerca estremamente competente in sintesi organica ed organocatalisi in grado di eseguire con facilità tutte le procedure sperimentali connesse con questo campo di ricerca: preparazione del set-up di una reazione con particolare attenzione al risparmio di reagenti e solventi ed al risparmio energetico, monitoraggio dei prodotti formati nel corso della reazione mediante varie tecniche analitiche (TLC, HPLC, gascromatografia, ¹H-NMR), separazione e purificazione dei prodotti mediante cromatografia liquida su colonna o cristallizzazione, caratterizzazione spettroscopica (¹H NMR, ¹³C NMR, tecniche di risonanza magnetica bidimensionale, IR, UV-Vis) e chimico fisica dei prodotti sintetizzati.

Inoltre il dottorando, alla fine del suo percorso, dovrà essere in grado di elaborare un progetto di ricerca in modo indipendente. Tale progetto di ricerca sarà orientato prevalentemente allo sviluppo di nuove procedure sintetiche per la preparazione di composti di interesse farmaceutico in conformità ai principi della chimica verde.

3. Attività Previste

Nel primo anno il candidato definirà un progetto di ricerca secondo le linee descritte nel paragrafo 1. Tale progetto sarà di natura molto ampia, cercando di includere tutte le linee di ricerca descritte precedentemente. Tra la fine del primo anno e l'inizio del secondo il candidato svolgerà la maggior parte dell'attività sperimentale presso i laboratori del Dipartimento di scienze e Tecnologie Chimiche dell'Università di Tor Vergata. Durante tale periodo dovrà supervisionare l'attività di tirocinio di un numero di laureandi triennali e magistrali che va da 3 a 6. Gli studenti dovranno aiutare il dottorando nell'esecuzione pratica degli esperimenti e nella loro progettazione. Tra la fine del secondo anno e

l'inizio del terzo il candidato svolgerà un periodo dai 6 agli 8 mesi presso **l'azienda CordenPharma Latina SpA** o altra azienda farmaceutica che si renderà disponibile. Presso l'azienda, con cui il supervisore del dottorando ha già avuto rapporti svolgendo attività di consulenza e messa a punto di reazioni su grande scala, il dottorando completerà il suo percorso formativo occupandosi prevalentemente della preparazione di antibiotici o altri farmaci su grande scala applicando i principi di economicità, risparmio energetico e minimizzazione delle scorie prodotte appresi durante l'inizio del corso di dottorato. Il dottorando trascorrerà inoltre un periodo di **formazione e di ricerca all'estero** di almeno sei mesi in gruppi di ricerca con una posizione consolidata a livello europeo nell'ambito dell'organocatalisi (e.g. i gruppi del Prof. Benjamin List, Germania, del Prof. Nuno Maulide, Austria e del Prof. Andrei Malkov, UK, con i quali si è precedentemente interagito).

4. Attinenza del Progetto all'Area Indicata

Il progetto di ricerca presentato si inserisce perfettamente nella tematica "Green" dei posti aggiuntivi di dottorato distribuiti dal ministero perché prevede la scoperta e la messa a punto di procedure sintetiche quanto più possibile aderenti ai 10 principi della "Green Chemistry"¹² così come delineati nel paragrafo 1.

5. Risultati Attesi

Sintesi di un numero considerevole di organocatalizzatori e messa a punto di altre procedure sintetiche basate su altro tipo di catalisi così come descritti nel paragrafo 1. Caratterizzazione delle loro prestazione catalitiche in termini di resa delle reazioni catalizzate, numero e quantità di eventuali sottoprodotti, efficienza energetica del processo, uso di solventi meno inquinanti e recuperabilità dei solventi e reagenti utilizzati. Pubblicazione dei risultati ottenuti su riviste di livello internazionale a fattore di impatto medio-alto. Formazione di un dottore di ricerca e di laureati triennali e magistrali così come illustrato nel paragrafo 2.

6. Riferimenti

1. Moliterno, M.; Margarita, C.; Panarello, S.; Salvio, R.; Bella, M.; Synthesis of 1,2-Diols and Their Base-Initiated Rearrangement to Butyrolactones. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6896-6902.
2. Salvio, R.; Moliterno, M.; Bella, M.; Alkynes in Organocatalysis. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 340-351.

3. Moliterno, M.; Cari, R.; Puglisi, A.; Antenucci, A.; Sperandio, C.; Moretti, E.; Di Sabato, A.; Salvio, R.; Bella, M.; Quinine-Catalyzed Asymmetric Synthesis of BINOL-Type Biaryls under Mild Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6525-6529.
4. Salvio, R.; Moliterno, M.; Caramelli, D.; Pisciotanni, L.; Antenucci, A.; D'Amico, M.; Bella, M.; Kinetic resolution of phosphoric diester by Cinchona alkaloid derivatives provided with a guanidinium unit. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2280–2288.
5. Salvio, R.; Juliá-Hernández, F.; Pisciotanni, L.; Mendoza-Meroño, R.; García-Granda, S.; Bassetti, M.; Kinetics and Mechanistic Insights into the Acetate-Assisted Dimerization of Terminal Alkynes under Ruthenium- and Acid-Promoted (RAP) Catalysis. *Organometallics* **2017**, *36*, 3830-3840.
6. Puglisi, A.; Giustini, C.; Ricucci, A.; Perotti, E.; Massaro, L.; Morra, D.; Ciucci, F.; Zucchet, A.; Antenucci, A.; Moliterno, M.; Placidi, S.; Sciubba, F.; Galantini, L.; Salvio, R.; Bella, M.; Synthesis of Benzofuranones via Malonates Desymmetrization: Yield Increase by the Portion-wise Addition of Quinones. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6941-6945.
7. Salvio, R.; Massaro, L.; Puglisi, A.; Angelini, L.; Antenucci, A.; Placidi, S.; Sciubba, F.; Galantini, L.; Bella, M.; Organocatalysis and catalyst aggregation: a study using the asymmetric synthesis of benzofuranones as a test reaction. *Organic & biomolecular chemistry* **2018**.
8. Antenucci, A.; Flamini, P.; Fornaiolo, M. V.; Di Silvio, S.; Mazzetti, S.; Mencarelli, P.; Salvio, R.; Bassetti, M.; Iron(III)-Catalyzed Hydration of Unactivated Internal Alkynes in Weak Acidic Medium, under Lewis Acid-Assisted Brønsted Acid Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4517-4526.
9. Salvio, R.; Placidi, S.; Sinibaldi, A.; Di Sabato, A.; Buscemi, D. C.; Rossi, A.; Antenucci, A.; Malkov, A.; Bella, M.; Organocatalytic Synthesis of Benzazetidines by Trapping Hemiaminals with Protecting Groups. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7395-7404.
10. Salvio, R.; Bella, M.; Placidi, S.; Benzazetidines and Related Compounds: Synthesis and Potential. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10157-10174.
11. Salvio, R.; Bassetti, M.; Sustainable hydration of alkynes promoted by first row transition metal complexes. Background, highlights and perspectives. *Inorg. Chim. Acta* **2021**, *522*, 120288.
12. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p.30. .
13. Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M.; Complete field guide to asymmetric BINOL-phosphate derived Brønsted acid and metal catalysis: history and classification by mode of activation; Brønsted acidity, hydrogen bonding, ion pairing, and metal phosphates. *Chem Rev* **2014**, *114*, 9047-153.

