



# CATALISI: DAI POLIMERI AI PRODOTTI NATURALI

***Il Premio Junior 2023 in "Chimica organica nei suoi aspetti metodologici" è stato assegnato per lo sviluppo di nuove metodologie catalitiche basate su metalli di transizione per la sintesi stereoselettiva e la funzionalizzazione di alcheni e applicazioni nel campo della chimica dei polimeri. Unendo la catalisi e la chimica dell'organoboro, sono state sviluppate nuove strategie per la sintesi dei polichetidi, culminate nella sintesi totale di un 1,5-poliolo presente in natura.***

Il doppio legame carbonio-carbonio è il gruppo funzionale più versatile e utilizzato in sintesi organica, grazie alla varietà di metodi per la sua sintesi e funzionalizzazione. In particolare, i metodi catalitici basati sui metalli di transizione offrono illimitate possibilità nella funzionalizzazione di alcheni, e permettono il controllo della regio- e stereochimica della reazione. La catalisi organometallica stereoselettiva è oggi alla base di innumerevoli processi di sintesi ed è perfettamente integrata negli approcci retrosintetici a nuove molecole chirali. Il suo successo si deve alla profonda comprensione meccanicistica, all'efficienza dei sistemi catalitici e all'ampia disponibilità di leganti chirali e complessi metallici. Nonostante la catalisi organometallica si possa considerare una tecnica matura e perfezionata da decenni di studi e pratica industriale, le esigenze di sostenibilità ambientale mettono in discussione gli approcci classici basati sui metalli preziosi, e tendono a rivalutare i metalli più abbondanti della prima transizione. Inoltre, nuove tendenze nel controllo della stereochimica emergono dalla scoperta di nuove molecole naturali e dall'identificazione di nuovi farmacofori. Tutto ciò rende lo studio della catalisi sempre vivo e contemporaneo e pone nuove sfide alla creatività dei chimici. Da queste premesse nasce il mio percorso di ricerca, che mi ha visto impegnato, prima in Svizzera e poi in Inghilterra, nella ricerca di nuove strategie catalitiche per la sintesi e funzionalizzazione stereoselettiva di alcheni.

## Alcheni coniugati

La prima sfida che ho affrontato sotto la guida del Prof. Clement Mazet (Université de Genève) è stata

la sintesi e la funzionalizzazione selettiva di 1,3-butadieni omologhi dell'isoprene, una classe di olefine coniugate rilevanti nella chimica delle fragranze e nell'industria delle gomme. La varietà di dieni accessibili con metodi tradizionali è estremamente limitata e questo ha richiesto lo sviluppo di un metodo di *cross-coupling* che introducesse diversità a partire da sintoni vinilici. Questi ultimi sono stati identificati rispettivamente negli enolfosfati, elettrofili facilmente sintetizzabili dai corrispondenti metil chetoni, e nel vinilmagnesio bromuro. L'utilizzo di precatalizzatori di nichel(II) con fosfine bidentate ha permesso di accoppiare i sintoni vinilici con estrema efficienza e rapidità, ed eccellente compatibilità di gruppi funzionali (Fig 1a). Questo metodo consente ora l'installazione della funzione dienilica su un'ampia varietà di molecole [1]. La funzionalizzazione catalitica dei nuovi dieni è stato argomento di ricerca del gruppo del Prof. Mazet, che ha sviluppato eleganti metodi enantioselettivi con la catalisi di rame e di nichel [2].

## Da dieni a polidieni

La rilevanza dei dieni nella chimica dei polimeri ci ha inoltre guidato nello sviluppo di un nuovo metodo di polimerizzazione. In collaborazione con il Prof. Christophe Thomas (Chimie ParisTech), abbiamo sviluppato un metodo di polimerizzazione tandem che, partendo dal precursore enolfosfato, portasse direttamente al polibutadiene, senza isolare il diene intermedio. La strategia di polimerizzazione tandem richiede che i due meccanismi catalitici operino in maniera indipendente nello stesso ambiente di reazione [3]. Questo approccio è stato possibile grazie alla scoper-

A Daniele Fiorito è stato conferito il premio 'Chimica organica nei suoi aspetti metodologici junior' 2023 dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

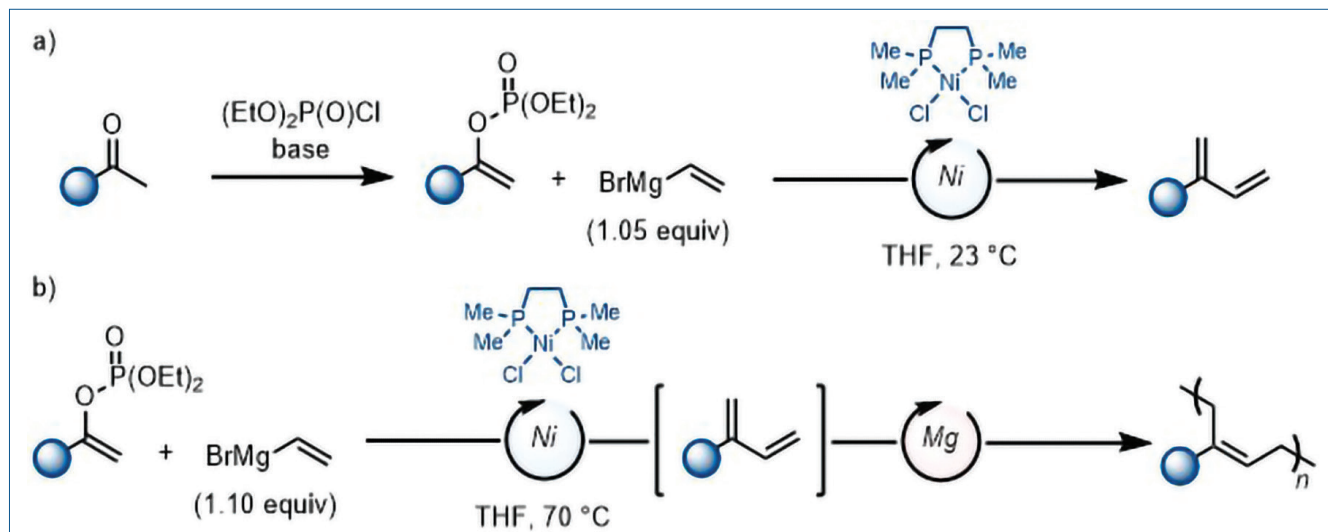


Fig. 1 - Sintesi e polimerizzazione di dieni

ta di un nuovo iniziatore anionico generato *in situ* dal vinilmagnesio bromuro per scambio con i sali di fosfato, derivanti dalla reazione di cross-coupling con gli enolfosfati (Fig. 1b). La reazione procede con eccellente controllo stereochimico 1,4-*cis* e ha permesso la rapida sintesi di una libreria di nuovi polimeri butadienici, di cui il sostituente aromatico determina le proprietà fisiche e meccaniche [4]. Inoltre, l'utilizzo di catalizzatori a base di metalli abbondanti come il nichel e il magnesio rendono questo approccio preferibile rispetto alla polimerizzazione con metalli nobili e rari.

#### Da alcheni ad ammidi

Nel contesto della funzionalizzazione catalitica di alcheni si inseriscono anche gli studi di amidazione catalitica sviluppati a Ginevra durante il mio dottorato. Le reazioni di amidazione sono dominate dall'utilizzo di reagenti di accoppiamento acido-ammina che soffrono di scarsa sostenibilità e alto costo. Lo sviluppo di amidazioni catalitiche è, dunque, uno degli obiettivi della chimica verde, data la rilevanza delle ammidi in chimica farmaceutica. Il nostro approccio al problema è basato su un cambio di prospettiva, spostando il *focus* dalla formazione di legame C-N alla formazione di legame C-C, ovvero proponendo un accoppiamento tra olefine e isocianati. Il mezzo per realizzare tale accoppiamento è la chimica organometallica del rame, che è in grado di formare complessi rame(I)-boro che danno inserzione migratoria in olefine. Il derivante intermedio di *sec*-alchil rame(I) è nucleofilo e reagisce con gli isocianati, portando alla formazione di un nuovo legame C-C. Il vantaggio è che l'aggiunta del complesso borilico di rame può

essere effettuata in maniera enantioselettiva grazie all'utilizzo di leganti chirali. Il risultato finale è un'ammidazione enantioselettiva di olefine con isocianati a dare ammidi secondarie con uno stereocentro in alfa, e un residuo di estere boronico in beta (Fig. 2a) [5]. Tale gruppo funzionale apre la possibilità di funzionalizzare la posizione beta sfruttando l'ampia gamma di reazioni che coinvolgono il boro.

#### Alcheni e boro

La fascinazione per la chimica del boro, nata durante i miei studi di dottorato, mi ha portato a esplorare le potenzialità di questo elemento in sintesi organica nel gruppo del Prof. Varinder Aggarwal (University of Bristol). L'obiettivo della mia ricerca è stato sviluppare una strategia stereoselettiva per la sintesi di polioli attraverso l'unione della catalisi metallica e l'omologazione stereocontrollata di esteri boronici. Tale strategia è stata applicata alla sintesi di Bastimolide B, un macrolide di origine cianobatterica, isolato nel 2018 nelle acque di Panama. L'interesse per tale molecola deriva non solo dalla sua attività antimalarica, ma anche dalla rara architettura che vede 1,5-polioli alternati a 1,3-polioli. Con un totale di 10 centri stereogenici idrossilati, Bastimolide B pone sfide di stereocontrollo remoto aciclico senza precedenti. Il nostro approccio agli 1,5-polioli si basa sull'iterazione di una sequenza di:

- idroborazione anti-Markovnikov di alfa-olefine catalizzata da iridio;
- omologazione stereocontrollata di esteri boronici primari con carbenoidi di magnesio enantiopuri recanti un pendaglio olefinico (Fig. 2b).

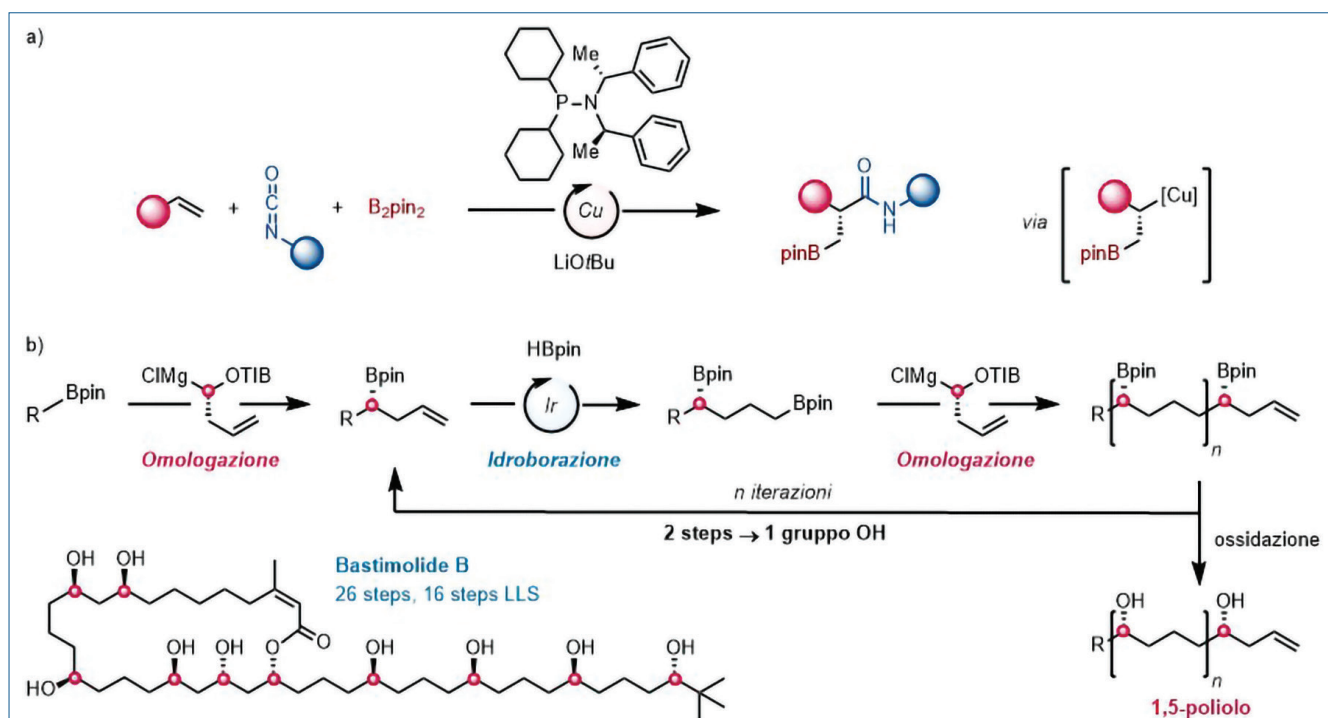


Fig. 2 - Catalisi e sintesi con il boro

L'iterazione di queste due reazioni ha portato alla costruzione dello scheletro di Bastimolide con perfetto controllo degli stereocentri recanti esteri boronici. Una semplice ossidazione alcalina con acqua ossigenata ha permesso di rivelare gli stereocentri idrossilati in maniera stereospecifica. Con un totale di 26 passaggi sintetici, Bastimolide B è stata sintetizzata utilizzando solo reazioni della chimica del boro per ogni legame C-C ed ogni stereocentro [6]. Il Premio alla Ricerca Junior della SCI rappresenta un apprezzato riconoscimento per il mio percorso di ricerca e una forte motivazione a continuare gli studi nel campo delle metodologie di sintesi. Oggi continuo questo percorso presso il Politecnico di Milano, integrando la mia formazione in sintesi e catalisi con le potenzialità della biocatalisi per la sintesi di molecole complesse.

## Ringraziamenti

Desidero ringraziare la SCI per il Premio alla Ricerca Junior 2023 e i mentori che mi hanno guidato durante questo percorso di ricerca: Prof. Cesare Gennari (Università degli Studi di Milano), Prof. Clement Mazet (Université de Genève) e Prof. Varinder Aggarwal (University of Bristol).

## BIBLIOGRAFIA

[1] D. Fiorito, S. Folliet *et al.*, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 1392, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.7b04030>

- [2] A. Flaget, C. Zhang, C. Mazet, *ACS Catal.*, 2022, **12**, 15638, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.2c05251>
- [3] C. Robert, C.M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 9392, DOI: <https://doi.org/10.1039/C3CS60287G>
- [4] D. Fiorito, M. Simon *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 13401, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.1c06553>
- [5] D. Fiorito, Y. Liu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 623, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b12297>
- [6] D. Fiorito, S. Keskin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144, 7995, DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.2c03192>

## Catalysis: from Polymers to Natural Products

The Junior Research Award 2023 'Methodologies in Organic Chemistry' has been awarded for developing new catalytic methodologies based on transition metals for the stereoselective synthesis and functionalization of alkenes, and applications in the field of polymer chemistry. By merging catalysis and organoboron chemistry, novel strategies for polyketide synthesis have been developed, culminating in the total synthesis of a naturally occurring 1,5-polyol.