



# TECNOLOGIE EMERGENTI PER LA SINTESI ORGANICA

*L'attività di ricerca premiata con il riconoscimento "Chimica Organica nei suoi Aspetti Metodologici Junior" dalla Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana si focalizza sulla combinazione di metodologie sintetiche e tecnologie avanzate per la generazione controllata di intermedi ad alta energia, quali i radicali. L'impiego di queste specie reattive sta aprendo nuove prospettive nella chimica organica, consentendo l'esplorazione di percorsi sintetici innovativi e sostenibili.*

La mia curiosità accademica è focalizzata sulla scoperta di metodologie innovative per la generazione di intermedi altamente reattivi, come i radicali, e sullo sviluppo di strategie sintetiche all'avanguardia, sfruttando appieno il potenziale offerto dalle tecnologie emergenti. Durante i miei studi di dottorato all'Università di Pavia, ho dato un contributo significativo allo sviluppo del trasferimento di atomi di idrogeno (HAT) fotocatalizzato [1-3], sia attraverso la progettazione di metodologie sintetiche innovative basate su questo meccanismo sia introducendo nuovi fo-

tocatalizzatori capaci di ampliarne le applicazioni (Fig. 1). Nel processo di HAT fotocatalizzato, il fotocatalizzatore, dopo aver assorbito un fotone di luce appropriata, strappa un atomo di idrogeno da un substrato, definito donatore di idrogeno. Questa metodologia è particolarmente rilevante in quanto i legami C-H, onnipresenti nelle molecole organiche, rappresentano una sfida significativa per quanto riguarda la loro funzionalizzazione regioselettiva. Una delle principali frontiere della ricerca in questo ambito è anche la scoperta di fotocatalizzatori capaci di operare in condizioni più

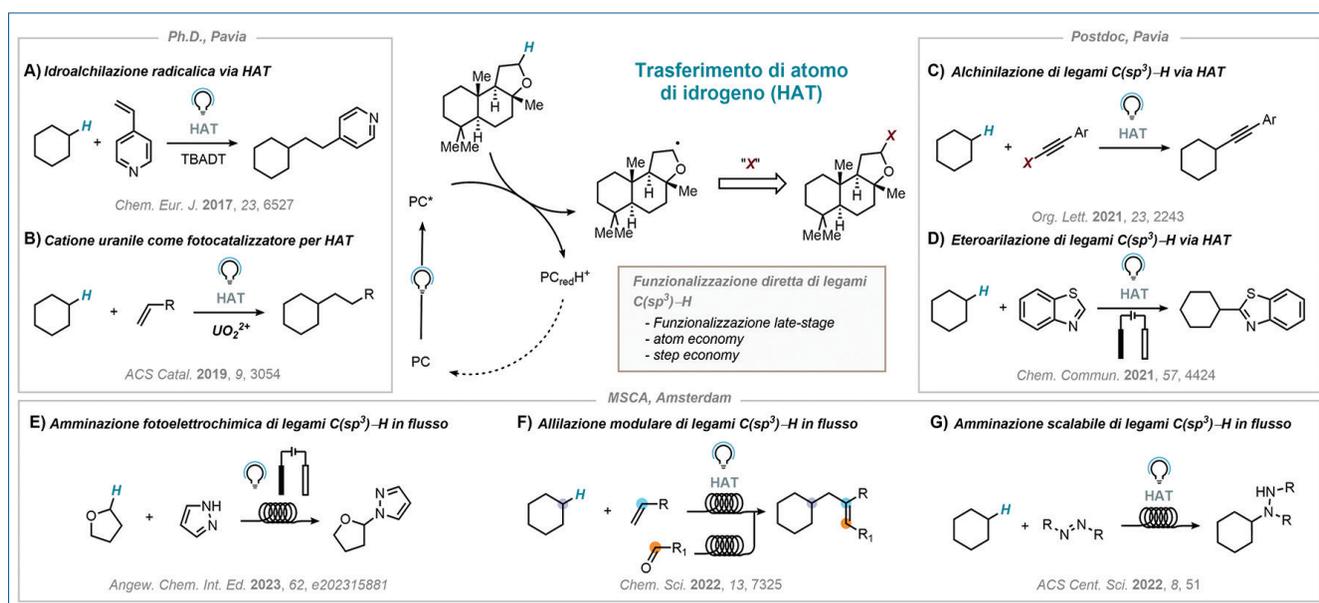


Fig. 1 - Trasferimento di atomo di idrogeno



blande, come sotto irraggiamento con luce visibile anziché ultravioletta, rendendo i processi più sostenibili e accessibili.

Nel 2017, abbiamo dimostrato l'utilità delle vinilpiridine come trappole radicaliche per radicali centrati sul carbonio generati via HAT [4]. Le alchilpiridine ottenute con questo approccio rivestono un ruolo importante come additivi alimentari, evidenziando il valore applicativo di questa metodologia (Fig. 1A). Nel 2018, abbiamo proposto il catione uranile come nuovo fotocatalizzatore per promuovere in modo estremamente efficiente reazioni di HAT sotto irraggiamento con luce blu [5]. Questo sistema si è rivelato capace di attivare legami C-H presenti in idrocarburi, eteri, ammine e ammidi, consentendo la loro funzionalizzazione regioselectiva attraverso la formazione di legami C-C mediante idroalchilazione radicalica (Fig. 1B). Questi risultati dimostrano il potenziale della fotocatalisi per espandere i confini della sintesi organica verso processi più efficienti e sostenibili.

Successivamente, durante il mio primo postdoc, ho ulteriormente espanso le possibilità dell'HAT fotocatalizzato, riportando un processo di alchilazione radicalica di diversi donatori di idrogeno (eteri, aldeidi, alcani, ammidi) con alchinil solfoni (Fig. 1C) [6]. Questa metodologia ha permesso di sintetizzare alchini interni in modo complementare alle più comuni alchilazioni nucleofile ed elettrofiliche [7].

Nel 2019, in collaborazione con il Prof. Davide Ravelli dell'Università di Pavia, abbiamo ipotizzato che uno step di ossidazione anodica potesse rimpiazzare l'aggiunta di ossidanti chimici per condurre reazioni ossidative via HAT fotocatalizzato in modo sostenibile. Abbiamo dimostrato la fattibilità di questo concetto nella realizzazione di una strategia fotoelettrochimica per il *cross-dehydrogenative coupling* di donatori di idrogeno alifatici non attivati (es. idrocarburi) con benzotiazoli, utilizzando il decatungstato di tetrabutylammonio come fotocatalizzatore (Fig. 1D) [8].

Per espandere questa chimica, mi sono spostato all'Università di Amsterdam come *MSCA Individual Fellow* (progetto HAT-TRICK) nel gruppo del Prof. Timothy Noël. Qui ho avuto l'opportunità di introdurre la chimica in flusso come tecnologia emergente nella mia ricerca sull'HAT fotocataliz-

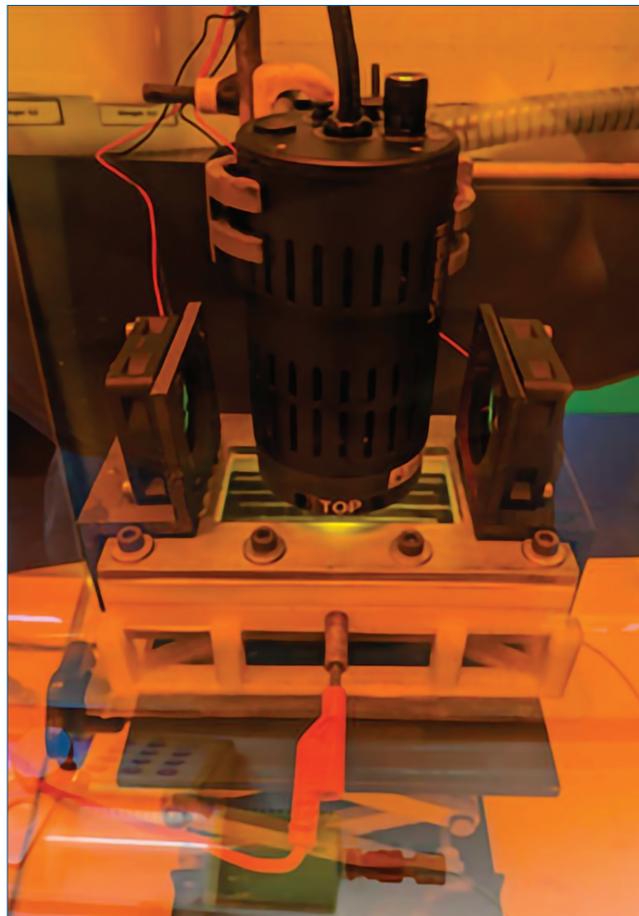


Fig. 2 - Fotografia del reattore realizzato per condurre reazioni fotoelettrochimiche in flusso

zato. Infatti, ho approfondito l'approccio fotoelettrochimico iniziato durante il postdoc sviluppando un nuovo reattore in flusso dedicato (Fig. 2) [9]. Il reattore consiste di un catodo trasparente in FTO (Fluorine-doped Tin Oxide) rivestito di platino per migliorarne le proprietà di evoluzione di idrogeno; l'anodo è fatto di grafite. L'impiego di un catodo trasparente garantisce che i fotoni raggiungano la miscela di reazione sottoposta all'elettrolisi. Per mantenere una distanza micrometrica tra i due elettrodi, è stato utilizzato un distanziatore in PTFE. Con questa tecnologia abbiamo sviluppato un processo efficiente per l'eteroarilazione elettrofotocatalitica di legami C(sp<sup>3</sup>)-H (Fig. 1E).

Parallelamente alla fotoelettrochimica, ho anche integrato la chimica in flusso per ottimizzare le reazioni fotochimiche, ottenendo risultati significativi in termini di efficienza e scalabilità. Un esempio concreto di questa integrazione è lo sviluppo di

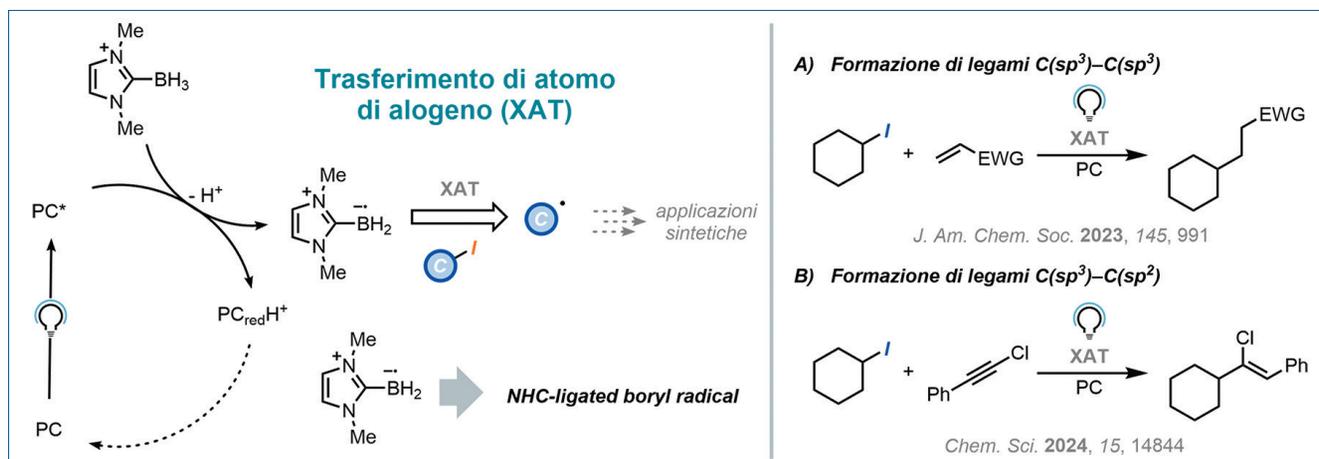


Fig. 3 - Trasferimento di atomo di alogeno

una sequenza multistep per l'allilazione di legami  $C(sp^3)-H$  alifatici via HAT (Fig. 1F) [10]. In dettaglio, abbiamo progettato un sistema a flusso che prevede l'utilizzo di un fotoreattore per l'idroalchilazione radicalica via HAT di un vinilfosfonato. Successivamente, nel secondo reattore (termico), viene condotta una reazione di Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) per ottenere il prodotto desiderato. Questo protocollo innovativo consente di realizzare un'allilazione modulare e scalabile, con l'ulteriore vantaggio di applicarsi a molecole strutturalmente complesse. La capacità di combinare processi fotocatalitici e termici in un ambiente di flusso rappresenta una strategia potente per accelerare le reazioni, migliorare i rendimenti e ridurre i tempi di sintesi, portando a un approccio più sostenibile e adatto a scenari industriali.

Successivamente, abbiamo riportato l'uso di un nuovo fotoreattore in flusso, equipaggiato con tecnologia LED chip-on-board ad alta intensità (144 W), per condurre l'amminazione regioselectiva e scalabile di legami  $C(sp^3)-H$  tramite fotocatalisi con decatungstato (Fig. 1G) [11]. Questa piattaforma ad alta intensità consente di ottenere risultati rapidamente e garantisce la scalabilità in un unico dispositivo, colmando così il divario tra le scoperte accademiche (scala millimolare) e la produzione industriale (produttività >2 kg/giorno). Più in dettaglio, la trasformazione fotocatalizzata è stata applicata per la formazione di prodotti idrazinici protetti tramite reazione dei radicali al carbonio generati via HAT con azodicarbossilati. Abbiamo inoltre validato la robustezza del nostro sistema progettando

do approcci telescopici in flusso per la sintesi di pirazoli, ftalazinoni e ammine libere.

Più recentemente, nel contesto della mia ricerca indipendente, mi sono concentrato sul trasferimento di atomo di alogeno fotoindotto (XAT) come un approccio programmabile e selettivo per la generazione di radicali centrati sul carbonio. In particolare, ho dimostrato la fattibilità dell'impiego degli NHC-boril radicali (NHC: *N*-heterocyclic carbene) come una nuova classe di estrattori di atomo di alogeno, facilitando la formazione di legami  $C(sp^3)-C(sp^3)$  a partire da legami  $C-X$  ( $X$ : alogeno) in condizioni di fotocatalisi con luce visibile (Fig. 3A) [12]. Questo approccio offre un controllo superiore sulla regioselectività, permettendo la generazione di radicali centrati sul carbonio in modo altamente specifico e conveniente.

In uno studio successivo, ho esteso questa strategia per la formazione di legami  $C(sp^3)-C(sp^2)$  tramite l'addizione radicalica su cloroalchini, ottenendo cloruri vinilici con elevata selettività *Z:E* ed alte rese (Fig. 3B) [13]. Questi prodotti hanno mostrato un'alta utilità sintetica, trovando applicazione in reazioni di *cross-coupling* catalizzate da metalli di transizione, evidenziando così il potenziale della metodologia nel migliorare l'efficienza e la versatilità della sintesi organica.

In conclusione, la mia attività di ricerca si concentra sulla combinazione di metodologie all'avanguardia per la generazione di intermedi altamente reattivi in condizioni blande, sfruttando le potenzialità offerte dagli approcci fotochimici ed elettrochimici. Ho integrato la chimica in flusso nei miei studi in



quanto essa rappresenta una piattaforma versatile e scalabile che consente di migliorare la sicurezza dei processi, ottimizzare l'efficienza delle trasformazioni chimiche e ridurre l'impatto ambientale, facilitandone il trasferimento su scala industriale.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Bonciolini, T. Noël, L. Capaldo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, **24**, e202200417.
- [2] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2056.
- [3] L. Capaldo, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 1875.
- [4] L. Capaldo, M. Fagnoni, D. Ravelli, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 6527.
- [5] L. Capaldo, D. Merli *et al.*, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 3054.
- [6] L. Capaldo, D. Ravelli, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 2243.
- [7] F. Le Vaillant, J. Waser, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 8909.
- [8] L. Capaldo, L.L. Quadri *et al.*, *Chem. Commun.*, 2021, **57**, 4424.
- [9] D.I. Ioannou, L. Capaldo *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, e202315881.
- [10] L. Capaldo, S. Bonciolini *et al.*, *Chem. Sci.*, 2022, **13**, 7325.
- [11] T. Wan, Z. Wen *et al.*, *ACS Cent. Sci.*, 2022, **8**, 51.
- [12] T. Wan, L. Capaldo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 991.
- [13] L. Capaldo, T. Wan *et al.*, *Chem. Sci.*, 2024, **15**, 14844.

#### Emerging Technologies in Organic Chemistry

The research activity awarded with the “Organic Chemistry in its Methodological Aspects” Award by the Organic Chemistry Division of the Italian Chemical Society focuses on the combination of synthetic methodologies and advanced technologies for the controlled generation of high-energy intermediates, such as radicals. The use of these reactive species is opening new horizons in organic chemistry, enabling the exploration of innovative and sustainable synthetic pathways.

**Chemistry  
Europe**

European Chemical  
Societies Publishing

WILEY-VCH

# The Journal for Excellence in Chemistry, Open to All

## Why publish with *ChemistryEurope*?

- Fully open access for global reach and impact
- No article publication charges until June 2026
- Highest publishing standards backed by a team of academic Editors-in-Chief and expert in-house editors
- Rapid dissemination of your research through fast editorial decisions and efficient article processing



The flagship journal of the Chemistry Europe publishing association