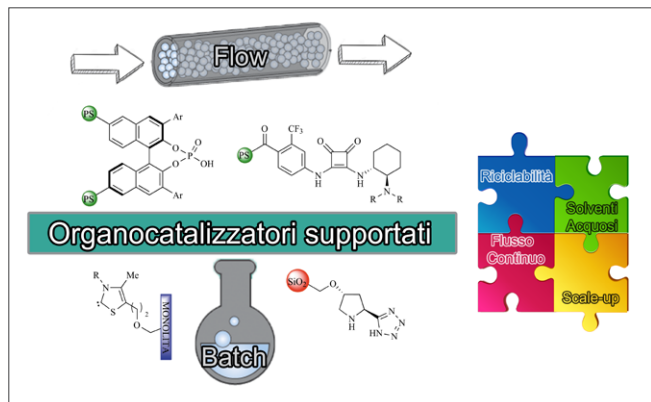




GRAZIANO DI CARMINE, OLGA BORTOLINI, PIER PAOLO GIOVANNINI,
ALESSANDRO MASSI, DANIELE RAGNO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE E FARMACEUTICHE
UNIVERSITÀ DI FERRARA
ALESSANDRO.MASSI@UNIFE.IT

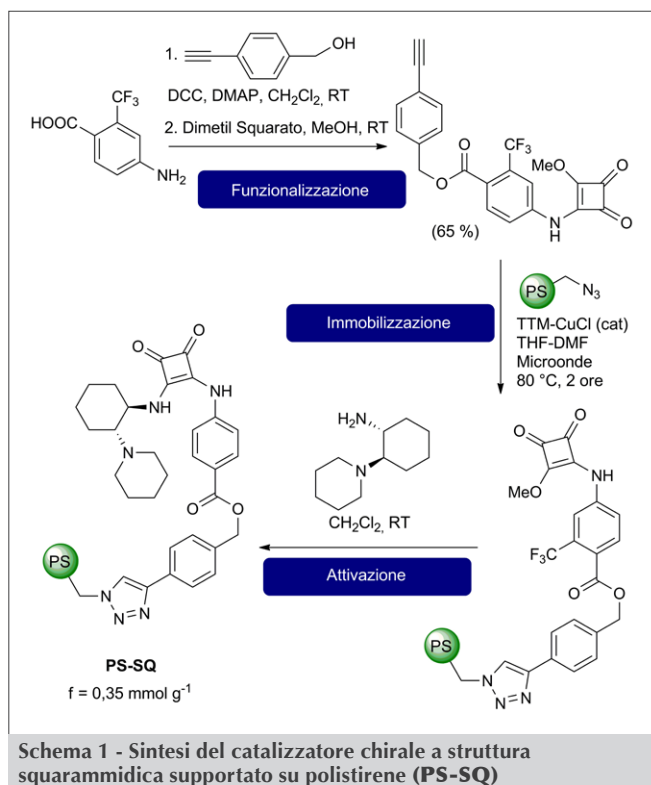
IMMOBILIZZAZIONE DI STRUTTURE ORGANOCATALITICHE PRIVILEGIATE PER APPLICAZIONI IN PROCESSI BATCH E FLUSSO CONTINUO

L'impiego di organocatalizzatori supportati in processi batch e flusso continuo è in continua crescita. L'aumento di riciclabilità e stabilità del catalizzatore, uniti all'incremento di produttività dell'intero processo, rappresentano alcuni degli aspetti maggiormente vantaggiosi legati al loro utilizzo.



L'impiego di organocatalizzatori in trasformazioni chimiche ha subito una crescita esponenziale negli ultimi vent'anni, rappresentando una valida alternativa all'utilizzo di catalizzatori metallici ed enzimatici, di comune impiego in campo accademico ed industriale. I benefici derivanti dall'utilizzo di un sistema organocatalitico sono molteplici e spaziano dall'assenza di contaminazione da metalli (condizione estremamente favorevole nella produzione di molecole ad attività biologica), ai bassi costi, alla facile reperibilità e agli elevati livelli di stereoselezione. Tuttavia, l'impiego di organocatalizzatori spesso presenta evidenti limiti in confronto, ad esempio, all'uso di catalizzatori metallici: *in primis*

la necessità di elevati loading catalitici (tipicamente nel range 10-20 mol%), il difficile recupero del catalizzatore stesso e i bassi valori di turnover number (TON). L'immobilizzazione dell'organocatalizzatore su matrici inerti di diversa natura rappresenta quindi una valida soluzione per permettere un suo più semplice recupero e, di conseguenza, il riutilizzo in processi sintetici consecutivi; di fatto, lavorando in condizioni eterogenee in processi batch, la separazione dell'organocatalizzatore dalla miscela di reazione avviene mediante semplice filtrazione, eliminando lunghi processi di purificazione, spesso accompagnati dall'utilizzo di ingenti quantità di solventi. L'immobilizzazione dell'organocatalizzatore, tuttavia, non sempre risolve le criticità legate al mantenimento dell'attività catalitica nel tempo ed al progressivo deterioramento del supporto per azione meccanica. La soluzione a queste problematiche può risiedere nel passaggio da un classico sistema produttivo di tipo batch ad un regime di flusso continuo [1]. In quest'ultimo caso, i reattivi vengono introdotti con flusso costante all'interno di un reattore tubolare (reattore a letto fisso) contenente l'organocatalizzatore immobilizzato; la reazione ha luogo all'interno del reattore stesso e la sua durata è funzione del tempo di residenza dei reattivi. Il flusso



in uscita dal reattore è quindi costituito da una miscela di prodotti di reazione e reattivi di partenza, la cui composizione può essere valutata attraverso opportuni metodi analitici sia *in-line* che *on-line* [2]. L'utilizzo di un regime di flusso continuo consente di limitare al massimo la degradazione meccanica dell'organocatalizzatore supportato e il suo contatto con aria ed umidità, che spesso compromettono l'attività catalitica, garantendo così un notevole incremento del TON e della produttività del processo. Sulla scala di laboratorio, i reattori a letto fisso impaccati con organocatalizzatori eterogenei possono garantire la produzione della molecola target fino alla scala del multi-chilo, grazie al funzionamento in continuo per un tempo prolungato di un singolo reattore oppure attraverso l'impiego di più reattori in parallelo (*numbering-up*). Nonostante gran parte dei processi industriali siano tuttora condotti in condizioni batch o semi-batch, negli ultimi anni sta crescendo l'interesse, in particolar modo nei campi farmaceutico e della chimica fine, verso lo sviluppo di sistemi in flusso per la produzione continua di molecole ad alto valore aggiunto [3]. I reattori a letto fisso organocatalitici utilizzati in laboratorio rappresentano quindi utili versioni *scaled-down* di reattori che operano su scala industriale e risultano potenti

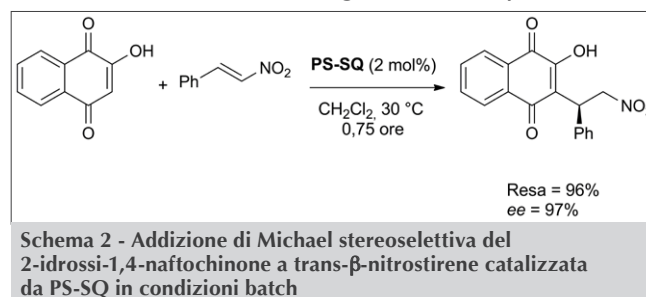
strumenti di indagine per lo screening di nuovi processi produttivi.

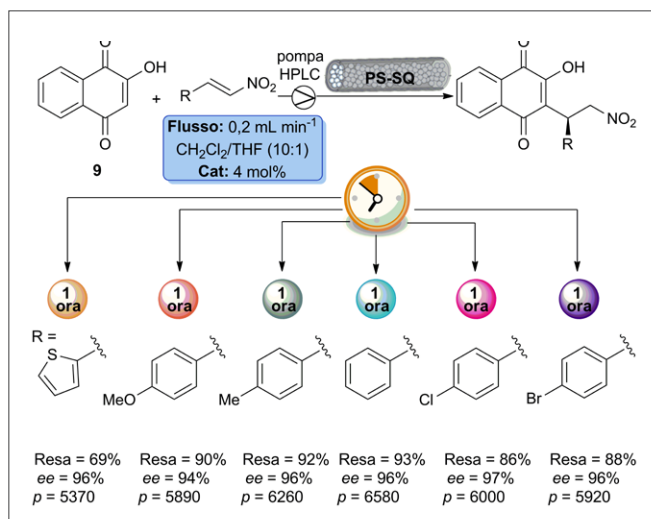
In questo articolo verranno presentate le strategie per l'immobilizzazione delle più importanti classi di organocatalizzatori (strutture privilegiate) in grado di mantenere o addirittura migliorare l'attività catalitica della controparte omogenea e il loro impiego in processi batch e flusso continuo.

Organocatalisi via H-bonding

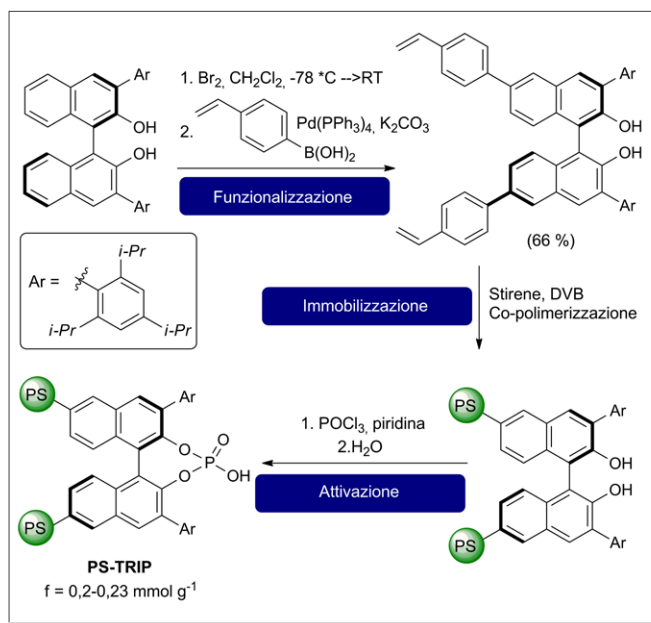
Il gruppo del prof. Pericàs ha sviluppato un'efficiente strategia sintetica per l'immobilizzazione di squarammidi bifunzionali [4] su matrice polistirenica (PS-SQ, Schema 1) [5]. La sintesi del catalizzatore prevede l'iniziale esterificazione dell'amminoacido aromatico di partenza con l'introduzione di un'unità alchino-terminale, di fondamentale importanza ai fini della successiva immobilizzazione, seguita da reazione con il dimetil squarato (fase di funzionalizzazione). L'eterogeneizzazione avviene grazie alla reazione di *click chemistry* rame-catalizzata con azidometil-polistirene (fase di immobilizzazione). Una volta ottenuta la resina funzionalizzata, l'introduzione della porzione chirale procede mediante reazione con un eccesso di ammina otticamente attiva (fase di attivazione).

L'efficienza del catalizzatore PS-SQ è stata successivamente testata nella reazione di addizione di Michael stereoselettiva del 2-idrossi-1,4-naftochinone a nitroalcheni, in condizioni batch e in regime di flusso continuo. [6] È importante sottolineare che la natura non covalente (legami a ponte idrogeno) delle interazioni che coinvolgono le squarammidi, le rende candidate ideali per un impiego in flusso continuo. La reazione modello tra il 2-idrossi-1,4-naftochinone e il *trans*- β -nitrostirene è stata ottimizzata in condizioni batch utilizzando PS-SQ in minime quantità (2 mol%), fornendo ottimi valori di resa (96%) e stereoselezione (97% ee; Schema 2). L'estensione metodologica è stata poi condot-





Schema 3 - Produzione in flusso continuo di una piccola libreria di naftochinoni ad elevata purezza ottica, utilizzando PS-SQ come catalizzatore



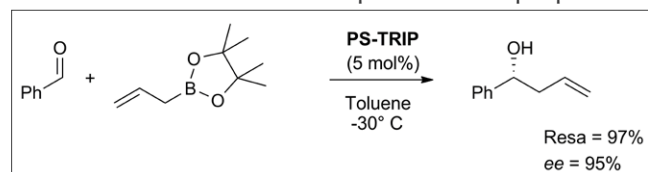
Schema 4 - Sintesi del PS-TRIP

ta impiegando diversi β -nitrostireni recanti gruppi elettron attrattori ed elettron donatori, riscontrando valori ottimali di resa (56-98%) e stereoselezione (91-98% ee) in tempi di reazione mediamente brevi (0,75-2,5 ore), a dimostrazione dell'elevata efficienza catalitica di **PS-SQ**. È stata inoltre indagata la riciclabilità del catalizzatore considerando dieci cicli di utilizzo consecutivi, intervallati da filtraggio e lavaggio della resina. Mentre è stato riscontrato che l'enantioselezione non subisce alcuna variazione nel tempo, si è osservato un sostanziale decremento della conversione a partire dal sesto ciclo impu-

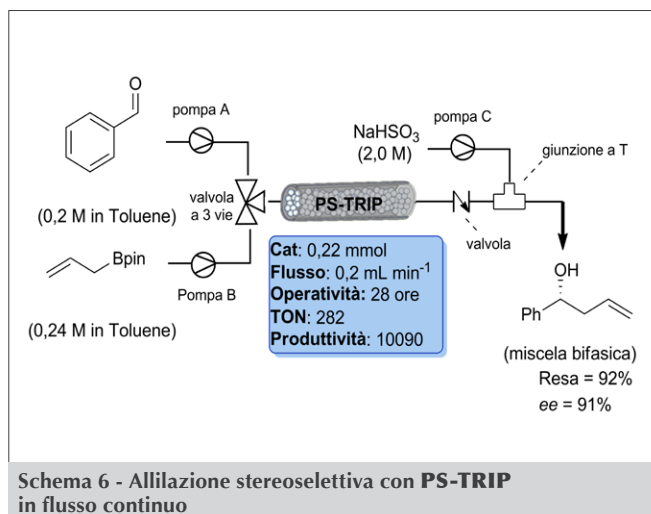
tabile a degradazione meccanica del catalizzatore. Lo sviluppo del processo in flusso ha previsto l'impaccamento di un microreattore con la resina funzionalizzata **PS-SQ** seguito dall'interfacciamento con una pompa micro-HPLC; la miscela dei due reattivi è stata introdotta all'interno del microreattore con un flusso costante di $0,2 \text{ mL min}^{-1}$, raccogliendo e analizzando il flusso in uscita. In seguito a 20 ore di utilizzo del reattore sono stati ottenuti 6,6 g di prodotto caratterizzati da elevata purezza ottica (96% ee), cui corrisponde un valore di TON di 200 e una produttività p di $10.700 \text{ mmol}_{\text{prod}} \text{ mmol}_{\text{cat}}^{-1} \text{ h}^{-1} \cdot 10^3$. Questi valori incoraggianti hanno spinto i ricercatori all'impiego del sistema in flusso per la rapida preparazione di una piccola libreria di nuovi composti otticamente attivi. In particolare, sono stati sintetizzati sei differenti prodotti in maniera consecutiva utilizzando lo stesso reattore, intervallando ad ogni ora di reazione mezz'ora di lavaggio della resina (Schema 3). I nuovi prodotti sintetizzati sono stati ottenuti con produttività comparabili a conferma dell'assenza di decremento di prestazioni durante l'intero periodo di lavoro del reattore.

Organocatalisi con acidi di Brønsted

Lo stesso gruppo del prof. Pericàs ha messo a punto una procedura di immobilizzazione dell'acido fosforico chirale TRIP [7] su matrice polistirenica (**PS-TRIP**, Schema 4) [8]. La sua eterogeneizzazione rappresenta un'importante soluzione alle problematiche riscontrate nell'uso del catalizzatore omogeneo, ovvero la necessità di un elevato *loading* catalitico, l'alto costo e la facile disattivazione dovuta alla formazione dei corrispondenti sali di sodio e calcio. La sintesi di **PS-TRIP** è stata ottimizzata a partire da un opportuno diolo mediante di-bromurazione seguita da reazione di Suzuki per l'introduzione del gruppo stirenile (funzionalizzazione, Schema 4). L'immobilizzazione è stata successivamente condotta tramite co-polimerizzazione in presenza di stirene e divinilbenzene. La fosforilazione finale con ossicloruro di fosforo ha infine permesso la preparazio-



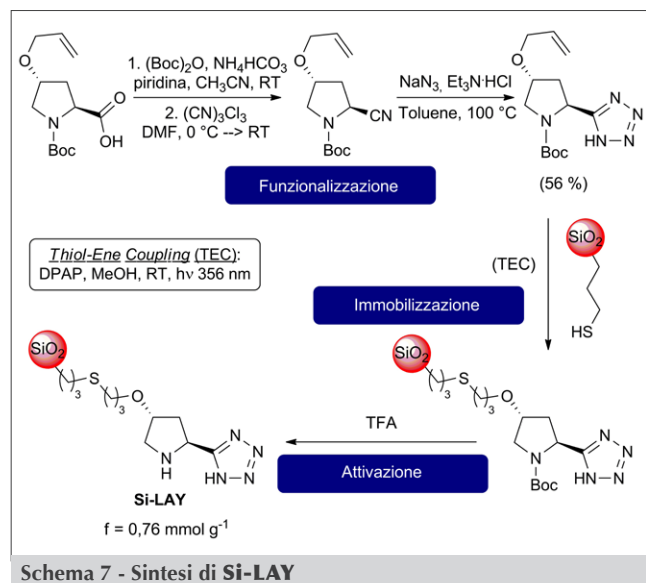
Schema 5 - Allilazione stereoselettiva di aldeidi con PS-TRIP in condizioni batch



ne di **PS-TRIP** con un adeguato *loading* e grado di porosità (attivazione).

Una volta messa a punto la via sintetica di immobilizzazione, è stata testata l'efficacia catalitica di **PS-TRIP** nella reazione di allilazione asimmetrica di aldeidi, ottimizzandone le condizioni come riportato nello Schema 5. L'estensione metodologica è stata studiata inizialmente impiegando diverse aldeidi aromatiche recanti gruppi elettron attrattori ed elettron donatori, riscontrando valori ottimali di resa (71-98%) e stereoselezione (72-96% ee) dopo 6 ore di reazione. L'aspetto maggiormente interessante relativo a questo screening di aldeidi è stato l'utilizzo dello stesso lotto di **PS-TRIP** per la produzione di ben 18 diversi composti, senza osservare alcun decremento di efficienza della specie catalitica. Infine è stato eseguito anche uno screening di agenti allilanti che ha confermato nuovamente la robustezza del catalizzatore eterogeneo.

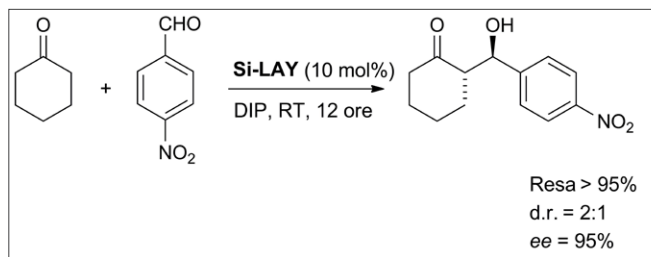
Il processo in flusso continuo è stato ottimizzato utilizzando un microreattore impaccato con **PS-TRIP**, interfacciato ad una valvola a tre vie per introdurre separatamente i reattivi. L'impiego di una valvola in uscita e una successiva giunzione a T ha poi permesso l'analisi *on-line* dell'eluato e l'introduzione di un flusso di NaHSO_3 acquoso, al fine di portare in soluzione acquosa l'aldeide non reagita, evitando così un'eventuale reazione *background* in fase organica, responsabile della diminuzione di stereoselettività (Schema 6). In queste condizioni, dopo 28 ore di operatività del sistema in flusso, sono stati raccolti 4,60 g di prodotto (92% resa, 91% ee) senza rilevare alcun decremento delle prestazioni del catalizzatore. Questo profilo produttivo corrisponde ad



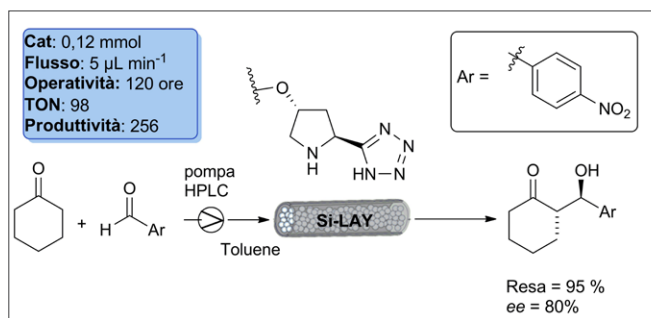
un valore di TON pari a 282 e ad una produttività di $10.090 \text{ mmol}_{\text{prod}} \text{ mmol}_{\text{cat}}^{-1} \text{ h}^{-1} \cdot 10^3$, confermando la possibilità di utilizzo del sistema in flusso come micro impianto per la produzione continua di alcoli omo-allilici enantiopuri.

Organocatalisi via enammina

Fra i primi contributi apparsi in letteratura nel campo dell'organocatalisi eterogenea in flusso, vi è quello del nostro gruppo di ricerca riguardo l'immobilizzazione su silice dell'amminoacido L-prolina e il suo utilizzo in reazioni aldoliche stereoselettive [9]. In quello studio, tuttavia, si riscontrava una veloce disattivazione del catalizzatore eterogeneo a causa di una reazione collaterale di decarbossilazione della funzionalità amminoacidica. Per evitare questa problematica, il nostro gruppo ha successivamente proposto l'immobilizzazione su silice del catalizzatore di Ley-Arvidsson-Yamamoto (LAY), che presenta sull'anello pirrolidinico un'unità tetrazolica (gruppo bioisosterico) al posto della funzionalità carbossilica [10]. La versione eterogenea **Si-LAY** è stata preparata in pochi passaggi a partire da 4-idrossi-prolina, che è stata opportunamente funzionalizzata con un gruppo allilico per il successivo ancoraggio (Schema 7). L'immobilizzazione è avvenuta impiegando la silice mercapto-propile come partner di reazione nell'accoppiamento tiolo-alchene foto-indotto (*Thiol-Ene Coupling, TEC*). È importante sottolineare che questa strategia di ancoraggio ha evitato l'uso delle classiche condizioni termiche, permettendo di mantenere l'integrità stereochimica del catalizzatore, requisito



Schema 8 - Reazione aldolica stereoselettiva con Si-LAY in condizioni batch



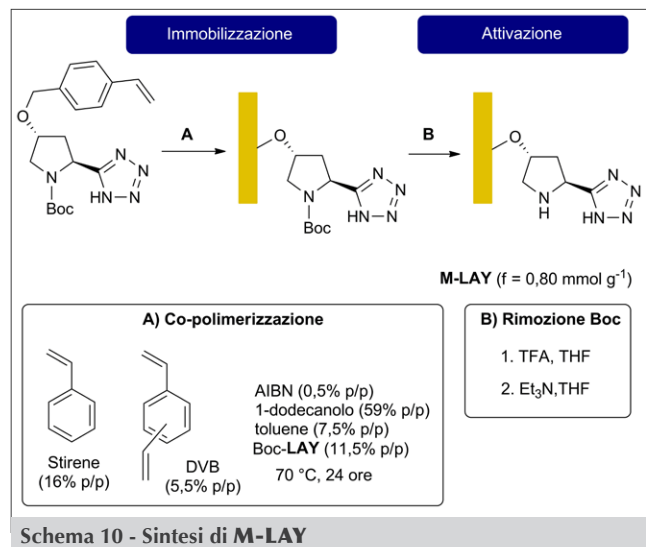
Schema 9 - Reazione aldolica stereoselettiva con Si-LAY in flusso continuo

fondamentale per garantire elevati livelli di stereoselettività nei successivi processi batch e in flusso continuo. La fase finale di attivazione del catalizzatore ha poi coinvolto la rimozione del gruppo protettivo all'azoto, liberando così la funzionalità base di Lewis necessaria per la catalisi bi-funzionale via enammina di **Si-LAY** [11].

Il catalizzatore eterogeneo **Si-LAY** è stato poi testato in diverse tipologie di reazioni batch, la reazione aldolica, di Mannich, l'addizione di Michael e la reazione di α -amminazione, dimostrando un'elevata efficienza catalitica in termini sia di conversione che di stereoselettività (Schema 8). In tutti gli studi effettuati è stato cruciale, per raggiungere alti livelli di enantioselezione, scegliere un solvente di reazione a bassa polarità come il diisopropil-etero o il toluene, al fine di indurre interazioni idrofobiche fra gli stati di transizione chirali e il supporto idrofilico a base di silice.

L'elevata riciclabilità di **Si-LAY** è stata confermata negli esperimenti in flusso continuo, in cui il reattore a letto impaccato è stato utilizzato per 5 giorni consecutivi senza osservare perdita di efficienza di conversione e stereoselettività (TON = 98; Schema 9).

Nel panorama attuale, dove l'ecosostenibilità dei processi sta diventando una richiesta sempre più incalzante, la possibilità di riprodurre reazioni con formazione di legame C-C in acqua o solventi *gre-*

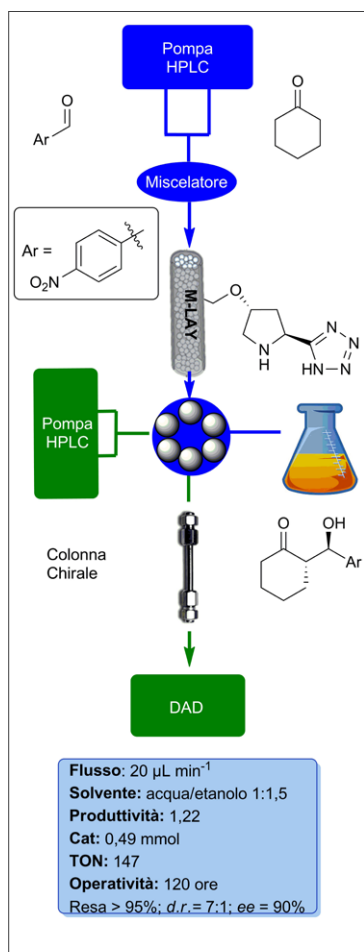


Schema 10 - Sintesi di M-LAY

en rappresenta un importante valore aggiunto per la produzione di molecole otticamente attive. In quest'ambito di ricerca, il nostro gruppo ha presentato un sistema in flusso basato sull'impiego di microreattori polistirenici monolitici funzionalizzati con il catalizzatore **LAY**, dimostrando la loro efficienza in reazioni aldoliche stereoselettive condotte in miscele di acqua e del solvente *green* etanolo [12]. Caratteristica dei reattori monolitici è la presenza di canali reticolari meso- e micro-porosi, che garantiscono una migliorata efficienza rispetto ai reattori a letto impaccato grazie ad una maggiore superficie di contatto tra i siti catalitici e il fluido [13]. La scelta dei microreattori monolitici polistirenici, inoltre, garantisce la formazione di microambienti di reazione simili a quelli enzimatici, grazie alle interazioni idrofobiche che si instaurano tra il supporto polistirenico e il sito catalitico, garantendo elevati livelli di stereoselettività anche in solvente acquoso.

La sintesi del catalizzatore monolitico **M-LAY** ha previsto l'iniziale preparazione del monomero opportunamente funzionalizzato con un gruppo stirenile e un lungo studio sulle condizioni di polimerizzazione con stirene, divinilbenzene e i porogeni, al fine di ottenere una colonna monolitica con adeguate caratteristiche fluidodinamiche (Schema 10).

Dopo uno studio preliminare in condizioni batch, la reazione aldolica stereoselettiva in flusso è stata ottimizzata con un *setup* strumentale a due dimensioni, garantendo la contemporanea produzione in continuo dell'aldolo e l'analisi *on-line* dell'eluato per la determinazione della conversione e della stereoselettività del processo (Schema 11). L'elevata stabilità



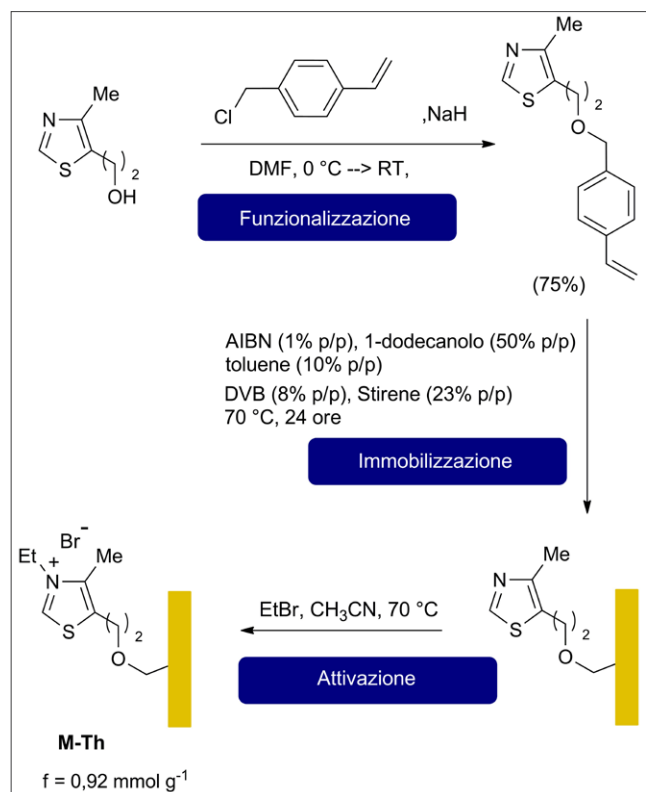
Schema 11 - Reazione aldolica stereoselettiva con **M-LAY** in flusso continuo

del sistema catalitico in solvente acquoso (5 giorni in regime di stato stazionario) è stato un altro importante risultato del nostro approccio alla reazione aldolica con **M-LAY**.

Organocatalisi con carbeni *N*-eterociclici (NHC)

Sempre sfruttando le caratteristiche dei microreattori monolitici, il nostro gruppo di ricerca ha proposto l'immobilizzazione di un sale di tiazolio su matrice polistirenica, dimostrando il suo potenziale in una serie di classiche reazioni di *umpolung* (inversione di polarità), quali la reazione benzoica, aciloinica e di Stetter [14].

La sintesi del pre-catalizzatore monolitico **M-Th** ha previsto l'iniziale funzionalizzazione del substrato tiazolico di partenza con il gruppo stirenile, seguita da polimerizzazione con stirene, divinilbenzene in presenza di porogeni. La successiva reazione di *N*-alchilazione ha poi permesso la preparazione del sale di tiazolio **M-Th** che, in presenza di una base opportuna, è in grado di generare la specie catalitica attiva, ovvero l'*N*-eterociclo carbene supportato [15] (Schema 12). Studi preliminari condotti in condizioni batch sulla reazione benzoica in mezzo acquoso (tampone fosfato, pH=8) hanno permesso di identificare le principali difficoltà legate a questo programma di ricerca, la dimerizzazione della specie carbenica sul supporto e la rottura idrolitica dell'anello tiazolico in presenza d'acqua. Entrambe queste reazioni determinano una perdita di efficienza catalitica da parte di **M-Th**. Il processo in flusso è stato realizzato con successo operando con una colonna mono-

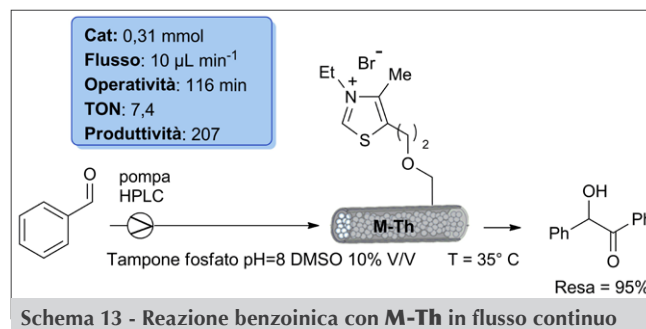


Schema 12 - Sintesi di **M-Th**

litica **M-Th** con densità di siti catalitici controllata sotto costante flusso di argon (Schema 13). In queste condizioni è stato osservato un notevole incremento della produttività (5 volte) passando da condizioni batch a condizioni flusso, molto probabilmente grazie alla continua rimozione di tracce d'acqua e impurezze dai siti catalitici presenti sul monolita.

Conclusioni

In conclusione, l'immobilizzazione di organocatalizzatori e il loro utilizzo in condizioni batch o flusso continuo rappresentano una valida strategia nell'ottimizzazione di un processo catalitico; i benefici derivanti dai bassi costi sintetici, dal semplice scale-up, uniti agli elevati livelli di stereoselezione e



Schema 13 - Reazione benzoica con **M-Th** in flusso continuo

di produttività di processo hanno contribuito in maniera determinante al crescente impiego di sistemi organocatalizzati in flusso continuo in ambito accademico, rappresentando una promettente frontiera per applicazioni in campo industriale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] I. Atodiresei, C. Vila, M. Rueping, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 1972.
- [2] V. Sans, L. Cronin, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 2032.
- [3] R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Org. Process Res. Dev.*, 2016, **20**, 2.
- [4] J. Alemán *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 6890.
- [5] P. Kasaplar *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 2905.
- [6] P. Kasaplar *et al.*, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 14, 3498.
- [7] D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 395.
- [8] L. Clot-Almenara *et al.*, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 7647.
- [9] A. Massi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 619.
- [10] V. Aureggi *et al.*, *Org. Synth.*, 2008, **85**, 72.
- [11] O. Bortolini *et al.*, *Green Chem.*, 2012, **14**, 992.
- [12] R. Greco *et al.*, *React. Chem. Eng.*, 2016, **1**, 183.
- [13] E.C. Peters, F. Svec, J. M. Fréchet, *Adv. Mater.*, 1999, **11**, 1169.
- [14] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5606.
- [15] O. Bortolini *et al.*, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2981.

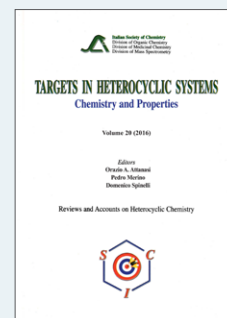
Immobilization of Privileged Organocatalytic Structures for Applications in Batch and Continuous Flow Processes

Nowadays, supported organocatalysts have been widely employed in batch and flow-mode processes. The catalyst recyclability and stability improvement, combined with the increase of process productivity, represent some of the main benefits related to their use.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 20

È disponibile il 20° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Pedro Merino e Domenico Spinelli www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_20_2016



Sono disponibili anche i volumi 1-19 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a manuela.mostacci@soc.chim.it