



Luca Bernardi^a, Armando Carlone^b, Francesco Fini^c

^aDipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”
e INSTM RU Bologna, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
luca.bernardi2@unibo.it

^bDipartimento di Scienze Fisiche e Chimiche, Università degli Studi dell’Aquila
armando.carlone@univaq.it

^cDipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
francesco.fini@unimore.it

IMPATTO DELL’ORGANOCATALISI ASIMMETRICA IN CHIMICA FINE PER UNO SVILUPPO SOSTENIBILE

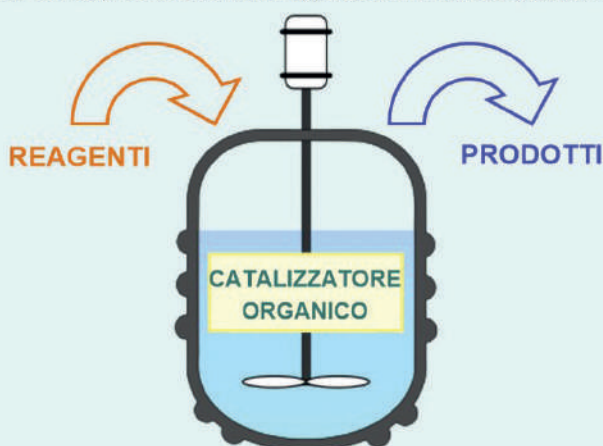
Il Premio Nobel per la chimica del 2021 è stato assegnato a B. List e D.W.C. MacMillan per lo sviluppo dell’organocatalisi asimmetrica, ovvero l’utilizzo di molecole organiche a basso peso molecolare come catalizzatori per reazioni asimmetriche. Questo breve articolo riporta una prospettiva sulle potenzialità di questa metodologia in ambiti produttivi.

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA:

-catalisi sostenibile basata su molecole organiche derivanti dal pool naturale

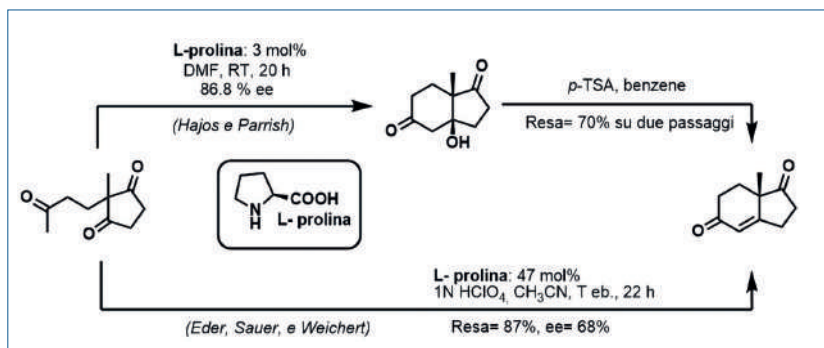
-condizioni di reazione blande, semplicità operativa

-facilità di scale up ed economicità: applicazioni in ambito produttivo

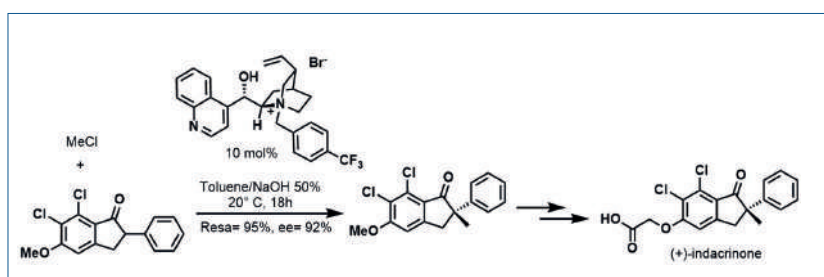


Il 6 ottobre 2021 l’Accademia delle Scienze Svedese ha insignito del premio Nobel per la Chimica Benjamin List e David W.C. MacMillan, per lo sviluppo dell’organocatalisi asimmetrica [1]. En-

trambi hanno contribuito in maniera fondamentale alla definizione del terzo pilastro della catalisi asimmetrica, l’*organocatalisi*, in aggiunta agli esistenti capisaldi della catalisi metallica ed enzimatica. Infatti, nonostante l’utilizzo di molecole organiche come catalizzatori per reazioni asimmetriche fosse già sporadicamente presente nella letteratura scientifica, è possibile affermare come siano stati i due contributi chiave apparsi nel *Journal of the American Chemical Society* nel 2000 ad opera di List (assieme al compianto Barbas) [2] e MacMillan [3] ad avere concettualizzato e definito questa metodologia come campo di ricerca a sé stante. In retrospettiva, alcune delle frasi presenti in questi due contributi appaiono sorprendentemente “profetiche”, a partire dall’introduzione del nome stesso “*organocatalysis*” e dell’anticipazione del suo potenziale, legato alla generalità dei modi di attivazione dei substrati (catalisi via enammina e ione imminio) proposti



Schema 1 - Reazioni di anellazione di Robinson catalizzate da L-prolina. ee = eccesso enantiomerico; p-TSA = acido *para*-toluenosolfonico



Schema 2 - Reazione di alchilazione asimmetrica a trasferimento di fase per la sintesi del (+)-indacrinone

nelle pubblicazioni stesse, fino alla delineazione di molte delle sue caratteristiche. Caratteristiche che comprendono aspetti biomimetici, utilizzo di catalizzatori semplici e poco costosi spesso derivati da prodotti naturali quali amminoacidi, condizioni di reazione estremamente favorevoli e facilità di *scale-up*. Rimandando per un'analisi generale ad un recente contributo apparso su questa rivista [4], in questo articolo ci focalizzeremo sugli aspetti applicativi di questa metodologia.

Innanzitutto, è interessante notare come alcuni degli esempi più noti riguardanti l'applicazione di molecole organiche come catalizzatori per reazioni asimmetriche, apparsi ben prima della concettualizzazione e definizione dell'organocatalisi, siano stati sviluppati all'interno di realtà industriali. Già negli anni Settanta del secolo scorso Eder, Sauer, Wiechert (Schering AG) [5] e Hajos, Parrish (Hoffmann-La Roche) [6] misero a punto reazioni di anellazione di Robinson catalizzate da L-prolina per la sintesi di *building block* strategici per l'ottenimento di nuclei steroidi (Schema 1), pur non proponendo una razionalizzazione convincente del meccanismo di reazione, che in realtà riflette la ca-

talisi via enammina proposta da List nel 2000.

Successivamente, negli anni Ottanta, Dolling e Grabowski (Merck Sharp & Dome, 1984) [7], pubblicarono un contributo per la sintesi asimmetrica di (+)-indacrinone (Schema 2). Sviluppando il primo esempio di alchilazione altamente enantioselettiva a trasferimento di fase, furono in grado di ottenere l'indanone chiave con buone rese ed elevati eccessi enantiomerici. Il catalizzatore a trasferimento di fase utilizzato fu un sale di ammonio quaternario ottenuto da un alcaloide della *Cinchona*, utilizzando condizioni bifasiche (toluene/NaOH) applicabili ad una scala di diversi chilogrammi.

Nonostante queste premesse, durante l'espansione vertiginosa di questo campo degli ultimi vent'anni, comprendente l'introduzione di una serie di nuovi modi di interazione fra substrati

e organocatalizzatori [8], c'è spesso stata la percezione che la bassa attività tipica di molti metodi organocatalitici potesse impedire l'applicazione di questo tipo di catalisi in ambiti produttivi. Infatti, i carichi catalitici tipicamente utilizzati in letteratura sono dell'ordine del 5-20% molare, accompagnati da tempi di reazione spesso considerevoli (>24 h). Inoltre, la reattività spesso limitata degli intermedi coinvolti in queste reazioni fanno sì che la generalità delle reazioni stesse risulti scarsa, rendendo difficile il coinvolgimento di substrati che non presentino elevate reattività. A titolo di esempio, reazioni di addizione coniugata organocatalitiche impiegano accettori di Michael particolarmente reattivi, quali nitroalcheni, mentre l'utilizzo di sistemi meno elettrofili (ad esempio semplici alchil crotonati) non è generalmente percorribile. Infine, la compatibilità dei diversi gruppi funzionali tipicamente presenti in prodotti di interesse farmaceutico e agrochimico con la catalisi stessa non può essere data per scontata. Tuttavia, non bisogna dimenticare i vantaggi intrinseci di questo approccio, quali l'utilizzo di catalizzatori organici generalmente semplici e poco costosi, privi di specie metalliche di transizio-

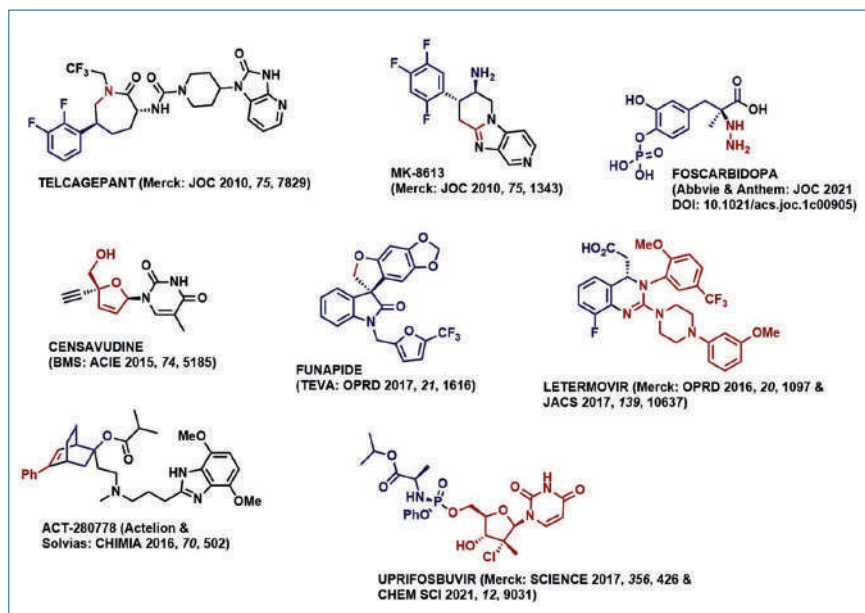


Fig. 1 - Esempi di principi attivi farmaceutici, e candidati per fasi cliniche, prodotti utilizzando uno stadio organocatalitico asimmetrico

ne dal costo spesso fluttuante e caratterizzate da problematiche di sostenibilità per la loro scarsità (es. alcuni dei metalli di transizione del gruppo VIII, rodio, iridio, platino), la facilità di *scale-up* dovuta, fra le altre cose, alla robustezza dei protocolli e alla tolleranza all'ossigeno e all'umidità, ed infine le possibilità di accedere a reattività uniche e difficilmente ottenibili con altri approcci.

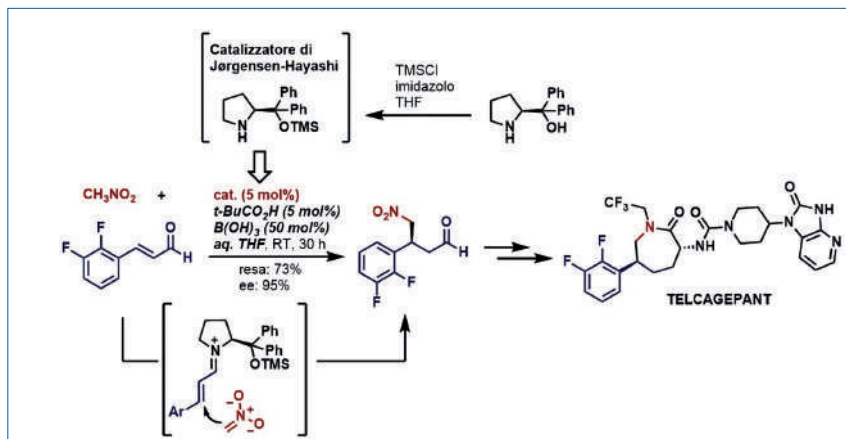
In relazione al nostro coinvolgimento nello studio e implementazione di metodi organocatalitici su larga scala (*vide infra*), negli ultimi anni abbiamo prestato la nostra attenzione al materiale disponibile in letteratura che evidenziasse l'effettiva applicazione di metodologie organocatalitiche asimmetriche alla produzione di intermedi per principi attivi farmaceutici (e ambiti correlati) in forma enantioarricchita. Nella prima parte della discussione di questo breve articolo andremo a sottolineare la varietà di esempi in cui uno *step* di reazione organocatalitico riveste uno stadio chiave del processo produttivo. Alcuni degli esempi rintracciati sono esposti in Fig. 1 in termini di principio attivo farmaceutico (o candidati per fasi cliniche avanzate) e accompagnati dai corrispondenti riferimenti e dalle aziende coinvolte nel loro sviluppo, il cui numero sembra dimostrare un interesse generalizzato a questa metodologia. Negli esempi mostrati, la metodologia è

stata descritta su scala produttiva (tipicamente in reattori batch da >100 L), anche se molto spesso non vengono forniti dettagli e viene solo menzionata l'avvenuta applicazione della metodologia stessa in impianto.

Se per una descrizione approfondita di questo materiale, dedicata ad un lettore specializzato, rimandiamo ai riferimenti di letteratura primaria riportati in Fig. 1 e a due nostre monografie recentemente pubblicate [9, 10], è comunque opportuno aggiungere alcune informazioni importanti ma non evidenti dalle strutture esposte in Fig. 1. La prima è legata alla diversità degli approcci organocatalitici che si sono dimostrati efficaci e appetibili per reazioni su larga scala. Infatti, le sintesi delle molecole mostrate in Fig. 1 utilizzano una varietà di approcci e di modalità di interazione fra catalizzatori e substrati:

- i) catalisi a trasferimento di fase (letermovir);
- ii) aminocatalisi, ovvero catalisi via enammina o ione imminio (telcagepant, foscarbidopa, ACT-280778);
- iii) catalisi bifunzionale con alcaloidi della *Cinchona* modificati (MK-8613, funapide);
- iv) catalisi con donatori di legame a idrogeno (di nuovo letermovir, per cui sono stati riportati due processi organocatalitici);
- v) catalisi con basi di Lewis (censavudine, uprifosbuvir).

Questo porta a pensare che è l'approccio organocatalitico nel suo insieme che è risultato essere meritorio di applicazioni, e non solo una specifica parte di esso. La seconda informazione riguarda le condizioni di reazione e le caratteristiche dei catalizzatori utilizzati, informazione che può venire esemplificata con il caso del telcagepant (Schema 3) [11], molecola studiata fino a fasi cliniche avanzate per il trattamento e la prevenzione dell'emigrania. In questo esempio, che utilizza una tipica attivazione del derivato aldeidico α,β -insaturo tramite formazione di uno ione imminio intermedio,



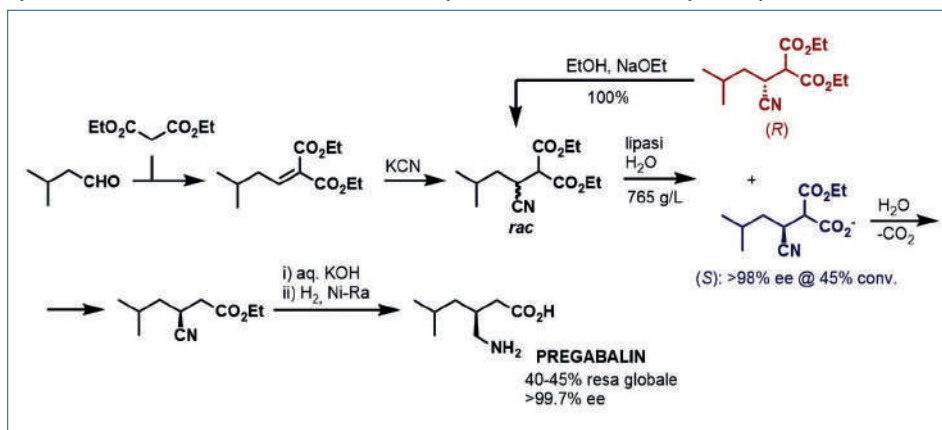
Schema 3 - Stadio organocatalitico asimmetrico della sintesi industriale del telcagepant. TMS=trimetilsilil

per promuovere l'addizione coniugata stereocontrollata di nitrometano, è possibile notare come le problematiche di un carico catalitico relativamente elevato (5% molare), siano compensate dalla semplicità del catalizzatore utilizzato (un derivato della *L*-prolina, un aminoacido naturale, generalmente conosciuto come catalizzatore di Jørgensen-Hayashi). Pur essendo commerciale, il catalizzatore stesso viene preparato mediante silylazione di un suo precursore solido e stoccato in soluzione. Inoltre, il processo è stato ottimizzato per quanto riguarda il mezzo di reazione (THF acquoso) e la miscela di additivi utilizzata (una miscela di acido pivalico e bórico), in modo da consentire un carico catalitico accettabile e limitare la formazione di co-prodotti e impurezze. Nelle condizioni ottimizzate, la reazione procede in maniera altamente stereoselettiva e, dopo 30 h, porta ad una soluzione contenente il prodotto desiderato in buone rese, soluzione che in seguito a riduzione di volume viene utilizzata direttamente nello stadio successivo del processo.

Considerazioni analoghe, accompagnate da ulteriori indicazioni, possono venire tratte dalla nostra esperienza nell'ambito di una campagna di ricerca e sviluppo di Dr. Reddy's per

un processo industriale rivolto alla sintesi del pregabalin. Il pregabalin è un γ -amminoacido relativamente semplice (acido (*S*)-3-ammino-metil-5-metil-esanoico), sviluppato da Pfizer come principio attivo del farmaco Lyrica™ ed utilizzato per il trattamento di varie patologie relative al sistema nervoso centrale. Il successo commerciale del pregabalin ha dato un impulso notevole alla ricerca di processi alternativi, liberi dal punto di vista della proprietà intellettuale e rivolti, in particolare, al mercato dei farmaci generici. Prima

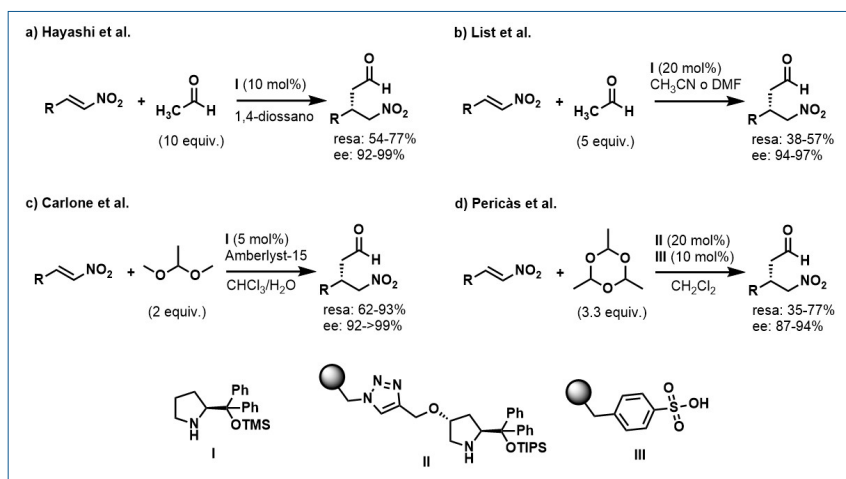
di passare alla descrizione del processo organocatalitico è opportuno ricordare il processo industriale di seconda generazione del pregabalin sviluppato da Pfizer, un classico della chimica organica industriale caratterizzato da un'elevatissima efficienza e sostenibilità del processo stesso in termini di utilizzo di solventi e di materiali. Il passaggio cruciale risiede in una risoluzione cinetica catalizzata da un enzima lipasi di un intermedio chirale racemico, preparato mediante addizione coniugata di cianuro ad un addotto di Knoevenagel (Schema 4) [12]. Punti di evidente rilievo di questa via sintetica sono la semplicità del processo, l'elevata concentrazione e il basso carico catalitico della reazione enzimatica, la collocazione dello stadio di risoluzione nei primi passaggi della sequenza, la possibilità di riciclare l'enantiomero indesiderato, ed infine l'utilizzo di acqua come solvente principale.



Schema 4 - Processo di seconda generazione per il pregabalin sviluppato da Pfizer

Tornando alla nostra esperienza, all'inizio della campagna di ricerca e sviluppo per un processo competitivo per una versione generica del pregabalin, è stato valutato senza preclusioni un gran numero di strategie sintetiche disponibili: risoluzioni di racemi, biocatalisi, catalisi organometallica, organocatalisi ecc. Questa valutazione, basata sul costo delle materie prime, sulla facilità e il grado di sviluppo delle tecnologie e, infine, sulla libertà operativa in termini di proprietà intellettuale, ha portato alla selezione di un numero ristretto di approcci sintetici. Uno screening di laboratorio su questa selezione ha, dunque, limitato il campo a due possibilità, entrambe basate sull'organocatalisi asimmetrica.

La prima possibilità riguardava l'addizione di acetaldeide a nitroalcheni catalizzata dal catalizzatore di Jørgensen-Hayashi; questa è una reazione concettualmente ed intuitivamente abbastanza semplice, ma l'alta reattività dell'acetaldeide e la sua tendenza alla formazione di oligomeri e sottoprodotti ne hanno reso lo sviluppo piuttosto problematico (Schema 5). Infatti, fu solo nel 2008 che Hayashi (Schema 5a) [13] e List (Schema 5b) [14] pubblicarono due approcci a questa reazione, in grado di dare un rapido accesso a precursori diretti di importanti γ -amminoacidi, quali il pregabalin e il baclofen. Le difficoltà che l'acetaldeide comporta si riflettono, d'altronde, nel carico catalitico relativamente elevato (10-20% molare), nella necessità in alcuni casi di addizione lenta dell'acetaldeide tramite una pompa a siringa (*syringe pump*) e nell'elevato eccesso di aldeide utilizzata (5-10 equivalenti). In effetti, questa strategia sintetica venne scartata, a livello industriale, proprio a causa dell'eccesso elevato di acetaldeide, che, tenendo conto della sua pericolosità ed infiammabilità, renderebbe l'applicazione su larga scala estremamente difficoltosa. Una possibile strategia per superare, almeno in parte, queste problematiche, consiste nell'utilizzo di una versione "mascherata" dell'acetaldeide, in grado di rilasciare gradualmente acetaldeide *in situ*. Questa possibilità venne effettivamente pre-



Schema 5 - Reazioni di addizione di acetaldeide (o di suoi precursori) a nitroalcheni promosse da catalizzatori di tipo Jørgensen-Hayashi

liminatamente studiata, e recentemente ripresa e pubblicata [15], mediante l'impiego del derivato dimetilacetalico dell'acetaldeide, in combinazione con un acido solfonico supportato (Amberlyst-15) per il suo rilascio (Schema 5c). L'utilizzo di questo derivato acetalico, rendendo possibile l'utilizzo di due soli equivalenti di aldeide ed un carico catalitico relativamente basso (5% molare), risulta particolarmente efficace, o perlomeno più efficace rispetto agli altri approcci riportati. Ad esempio, l'utilizzo di paraldeide in combinazione con due catalizzatori supportati (oltre ad una resina solfonica, un derivato di tipo Jørgensen-Hayashi), riportato da Pericás nel 2013, richiede ben 3,3 equivalenti di paraldeide, corrispondenti a 10 equivalenti di acetaldeide, ed un carico catalitico decisamente più elevato (Schema 5d) [16].

Tuttavia, al termine di uno screening preliminare ci si è orientati sulla seconda possibilità inizialmente individuata, ovvero sull'addizione di malonati a nitroalcheni promossa da catalizzatori bifunzionali, reazione che ha avuto innumerevoli esempi di letteratura, inclusa un'applicazione in impianto che riguarda la sintesi del candidato clinico MK-8613 riportato in Fig. 1 [17]. Nel caso specifico del pregabalin (Schema 6), però, ci si è trovati ad affrontare una serie di problematiche aggiuntive, collegate alla natura del nitroalchene di interesse. Infatti, il nitroalchene necessario per la sintesi del pregabalin, a differenza di nitrostireni quali quello utilizzato per l'MK-8613, è un liquido, che, presentando una sta-



bilità limitata, non può venire purificato mediante distillazione, specialmente su larga scala. Inoltre, nello sviluppo del processo bisogna tenere conto della pericolosità di questa specie e dei suoi intermedi di sintesi (sali del nitrometano, il nitrometano stesso ecc.). Infine, nitroalcheni alifatici come quello di interesse sono caratterizzati da una reattività in addizioni coniugate minore rispetto a quella tipica di nitroalcheni aromatici, rendendo potenzialmente difficoltoso il raggiungimento di carichi catalitici adeguati ad un processo economicamente conveniente. Per riassumere, come mostrato nello Schema 6, le problematiche legate alla sintesi del nitroalchene sono state risolte utilizzando la chimica in flusso, che ha permesso di produrre questo accettore di Michael in maniera sicura e con alta resa e purezza, rendendo possibile l'utilizzo del grezzo di reazione nello stadio successivo senza ulteriore purificazione. Questo stadio sintetico è basato sulla reazione di addizione di dimetilmalonato al nitroalchene promossa da un catalizzatore bifunzionale derivato dalla idrochinidina, la cui struttura è stata individuata dopo un ampio screening di strutture correlate. Mediante l'utilizzo di questa specie catalitica in assenza di solvente, è possibile ottenere il prodotto desiderato, intermedio per la sintesi del pregabalin, in elevate conversioni ed eccessi enantiomerici anche con carichi catalitici relativamente bassi, dell'ordine dello 0,5-1% molare. L'economia del processo può venire ulteriormente migliorata mediante il recupero (e il riuso) dell'organocatalizzatore, effettuato portando il catalizzatore basico

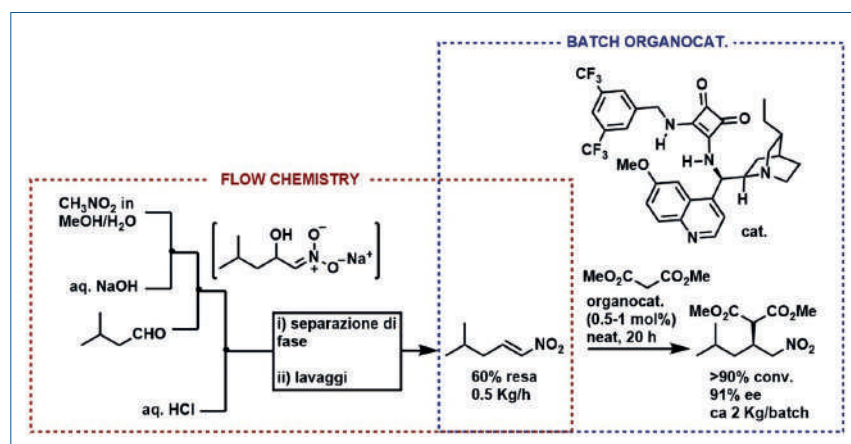
su una resina solfonica acida al termine del processo, e suo successivo rilascio mediante trattamento della resina con ammoniaca [18].

Nonostante la struttura relativamente semplice, il pregabalin è risultato essere un interessante banco di prova per un grande numero di approcci enantio-selettivi organocatalitici, dimostrando quindi il potenziale enorme di questa piattaforma tecnologica che permette di affrontare lo stesso problema da diverse angolazioni, fornendo soluzioni differenti [10].

Conclusioni

La concettualizzazione dell'organocatalisi asimmetrica, tramite l'introduzione del nome stesso, la sua enunciazione e la definizione di metodi di attivazione unici nell'ambito della catalisi ma generalizzabili, hanno innescato lo sviluppo esponenziale di un campo di ricerca vario ma ben definito. Nonostante uno scetticismo iniziale, dovuto principalmente alla scarsa attività tipicamente mostrata da catalizzatori organici (organocatalizzatori), è possibile affermare come anche questa metodologia catalitica sia stata e sia tuttora applicata su larga scala, come mostrato in questo breve contributo con alcuni esempi, la cui abbondanza risulta ancora più significativa se si pensa che molto spesso i processi produttivi non vengono divulgati per ragioni di competizione tecnologica. D'altra parte, utilizzando molecole organiche spesso derivate da fonti naturali e condizioni di reazione generalmente blande e semplici (*user-friendly*), l'organocatalisi asimmetrica possiede caratteristiche necessarie e buona potenzialità

competitiva per lo sviluppo di una tecnologia industriale pienamente sostenibile. Benché l'organocatalisi asimmetrica si possa attualmente considerare un campo di ricerca maturo, è possibile prevedere nuovi sviluppi in diverse direzioni, quali lo sviluppo di nuovi catalizzatori, la sua combinazione con altre tecnologie abilitanti, come mostrato brevemente nella seconda parte della discussione, o le sue applicazioni in diversi campi quali la chimica dei radicali e la fotochimica, o la chimica dei polimeri e dei materiali.



Schema 6 - Sintesi su larga scala di un intermedio per il pregabalin mediante combinazione di chimica in flusso e organocatalisi

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>
- [2] B. List *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395.
- [3] K.A. Ahrendt *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243.
- [4] M. Bandini, M. Benaglia, *La Chimica e l'Industria online*, 2021, **5(6)**, 12.
- [5] U. Eder *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1971, **10**, 496.
- [6] Z.G. Hajos *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1615.
- [7] U.-H. Dolling *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 446.
- [8] D.W.C. MacMillan, *Nature*, 2008, **455**, 304.
- [9] A. Carlone, L. Bernardi, *Phys. Sci. Rev.*, 2019, article number: 20180097.
- [10] L. Bernardi, A. Carlone, F. Fini, in *Methodologies in Amine Synthesis: Challenges and Applications*, Alfredo Ricci, Luca Bernardi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2021, Ch. 6.
- [11] F. Xu *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7829.
- [12] P.J. Dunn *et al.*, in *Green chemistry in the pharmaceutical industry*, P.J. Dunn, A.S. Wells, M.T. Williams (Eds.), Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 2010, pp. 161-177.
- [13] Y. Hayashi *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 4722.
- [14] P. García-García *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 4719.
- [15] G. Giorgianni *et al.*, *Catalysts*, 2020, **10**, 1296.
- [16] X. Fan *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 10814.
- [17] F. Xu *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1343.
- [18] A. Carlone *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2021, **25**, 2795.

Impact of Asymmetric Organocatalysis in Fine Chemicals and Sustainable Development

Nobel Prize 2021 in Chemistry was awarded to B. List and D.W.C. MacMillan for the development of asymmetric organocatalysis, *i.e.* the utilisation of small organic molecules as catalysts in asymmetric reactions. This short article provides a perspective of this methodology in fine chemical production.

Reliability
Innovation
Personalisation
After sales all over the world



OZACQUA



OZOMIX



OZWINE

