

La chiralità è vincente!

di Oreste Piccolo

Dopo una breve analisi sul presente e futuro del settore delle stereotecnologie, vengono discusse alcune tra le più recenti e interessanti novità di sintesi asimmetrica presentate a recenti convegni specialistici, che, secondo l'autore, possono essere adatte a produzioni industriali.

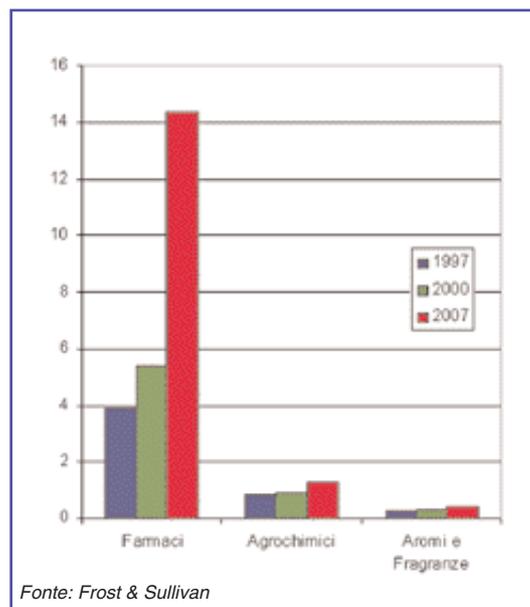


Figura 1 - Mercato totale dei prodotti chirali (Mld \$)

L'assegnazione dei premi Nobel per la Chimica ad alcuni tra i più autorevoli ideatori e realizzatori, a livello accademico e industriale, di sintesi di molecole enantiomericamente pure appare come un doveroso e forse tardivo riconoscimento dell'importanza e dell'impatto della chiralità nella produzione di farmaci, agrochimici, aromi ed essenze, materiali speciali, polimeri biodegradabili ecc., prodotti cosiddetti "fine chemicals", rilevanti per una gran parte del genere umano nella sua vita quotidiana.

Che la chiralità sia vincente in termini economici è un dato di fatto ormai ampiamente accettato. Secondo una recente analisi da parte di una ditta inglese specializzata in valutazioni economiche e strategiche, la Frost & Sullivan, il valore del mercato totale dei prodotti chirali, che era di circa $5 \cdot 10^9$ \$ nel 1997 e circa $6,6 \cdot 10^9$ \$ nel 2000, continua a crescere con un significativo incremento annuo del 13,2% e le previsioni per il 2007 indicano un valore superiore ai $16 \cdot 10^9$ \$. Nella Figura 1 è rappresentato il valore del mercato totale suddiviso per i settori di più vasta applicazione (i numeri sulle ordinate sono in miliardi di \$). Sebbene la crescita sia significativa anche per le altre applicazioni, il settore farmaceutico, come si può vedere, fa la parte del leone. D'altronde ogni anno vengono lanciati nuovi farmaci e circa l'80% di quelli

attualmente in sviluppo è costituito da prodotti chirali.

Per quanto riguarda le aziende operanti nel settore dei "fine chemicals" è in aumento il numero di quelle che rivendicano la sintesi asimmetrica, nel significato più ampio del termine, tra le loro tecnologie chiave. All'Informex 2001, su 663 espositori ben 167, pari al 25,2%, dichiaravano la loro capacità a produrre intermedi e prodotti finiti enantiomericamente puri, utilizzando tecnologie di risoluzione, "chiral pool", catalisi asimmetrica ovvero fermentazioni e biocatalizzatori. Analogamente, delle 77 aziende che compaiono in una "directory" dei produttori mondiali di prodotti di questo settore, ben 37 utilizzano almeno una stereotecnologia e in particolare 28 di esse impiegano sintesi asimmetriche catalitiche o stechiometriche, 13 adoperano le fermentazioni, 21 fanno uso di enzimi e 25 utilizzano tecnologie di risoluzione.

Esistono due tipologie di aziende operanti in questo settore: le "aziende tecnologiche", che sono focalizzate all'acquisizione e allo sviluppo di nuove e/o più efficienti stereotecnologie e che spesso sono prive di capacità produttiva, e le "aziende manifatturiere", che hanno come finalità quella di produrre prodotti chirali. Le prime nascono generalmente da peculiari competenze dei proprietari, spesso di estrazione accademica, e si alimentano con finanziamenti reperibili sul mercato; normalmente la loro vita massima è di una decina di anni. Tuttavia ne esistono alcune che sono invece il

recente risultato di "spin-off" da grandi multinazionali chimiche e farmaceutiche e sono dotate quindi di un pluriennale bagaglio di competenze, che mettono a disposizione, come servizio, sia della casa madre sia del mercato. Le "aziende manifatturiere" hanno strutture operative consolidate e, sulla base della valutazione di mercato, hanno deciso di produrre anche prodotti chirali; spesso non dispongono di tecnologie proprietarie ma, attraverso l'acquisizione o la licenza d'uso, espandono il proprio bagaglio tecnologico.

Negli ultimi anni il settore aziendale dei "fine chemicals", ampiamente diversificato e frammentato, si sta consolidando attraverso acquisizioni e alleanze, con la scomparsa di "aziende tecnologiche" indipendenti che vengono incorporate in "aziende operative".

Le previsioni nel prossimo decennio indicano che la tendenza continuerà per arrivare ad un numero limitato di competitori in grado di padroneggiare tutte le stereotecnologie e utilizzare, caso per caso, quella più efficiente e vantaggiosa. È difficile prevedere se questa razionalizzazione sarà realmente un bene, se cioè "grande è bello" sarà economicamente vincente; personalmente preferirei che rimanesse un certo numero di "aziende tecnologiche", di sufficiente massa critica e specializzate per settori, dotate di una limitata ma versatile capacità produttiva, sostenute da un mondo accademico lungimirante e desideroso soprattutto di veder realizzate le nuove

O. Piccolo, Studio di Consulenza Scientifica - Via Bornò, 5 - 23896 Sirtori (LC). orestepiccolo@tin.it

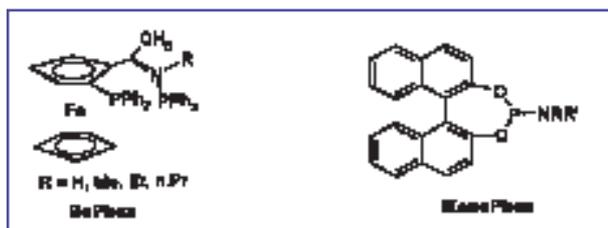
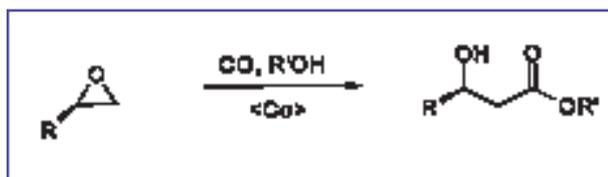
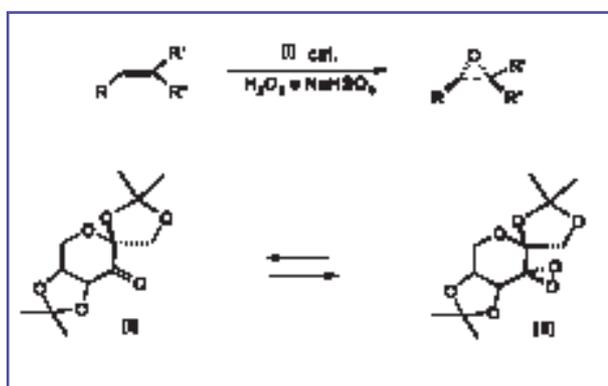


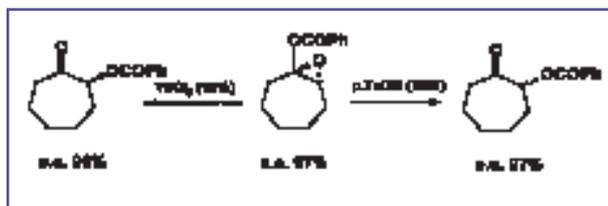
Figura 2



Schema 1



Schema 2



Schema 3

idee. Aziende di questo tipo, a mio avviso, sarebbero in grado di continuare ad innovare, di sviluppare nuove tecnologie da offrire come servizio, sarebbero più disposte a "rischiare"!

Ai più giovani chimici di sintesi (ma non solo a loro, visto che nel prossimo futuro sarà sempre più indispensabile il dialogo e la collaborazione in questo settore con biotecnologi, ingegneri, ecologi, economisti ecc.) la verifica di questo scenario prossimo futuro.

Nel frattempo è opportuno continuare a tenere sotto osservazione il settore delle stereotecnologie attraverso i numerosi convegni che si tengono ogni anno (anche questo è un "business" vincente, almeno per gli organizzatori!). Qui di seguito verranno riportate le novità più significative, a mio avviso, presentate nei

convegni Chiral Usa 2001, Chiral Europe 2001 e II° European Catalysis Symposium a cui ho partecipato. Un altro importante convegno si terrà in questo mese di novembre a Filadelfia, "ChiraSource 2001", mentre nell'ambito del CPhI 2001, a Londra, si è tenuta la consueta "Chiral Technology Conference".

• *Kragl* [Università di Rostock (D)] ha presentato le potenzialità dei liquidi ionici come solventi, con proprietà modulabili, in reazioni enzimatiche, quali, in particolare la risoluzione cinetica di alcoli chiralmente mediante l'impiego di lipasi e la sintesi di disaccaridi mediante transgalattosidazione. I liquidi ionici, a seconda della struttura, possono essere usati come co-solventi in fase acquosa, come solventi puri o in sistemi bifasici con solventi organici non miscibili.

I vantaggi principali offerti dai liquidi ionici in questo tipo di biotrasformazioni sono in genere:

- la possibilità di operare a temperatura più alta, con incremento della produttività, senza apprezzabile decremento della enantioselettività;
- l'aumento della solubilità in acqua del substrato che è sottoposto alla reazione enzimatica;
- la possibilità, in certe condizioni, di una continua rimozione del prodotto di reazione;
- la riduzione del consumo di enzima;
- la possibilità di uso ripetuto dell'enzima;
- minori reazioni collaterali;
- minore influenza del contenuto d'acqua sulla enantioselettività.

• *Boaz* (Eastman) ha presentato una classe di legandi ferrocenilfosfinici di nuova generazione, "BoPhoz", (Figura 2) i cui vantaggi rivendicati sono l'economicità, la stabilità all'aria e a temperatura ambiente, l'eccellente enantioselettività (>98%) nell'idrogenazione asim-

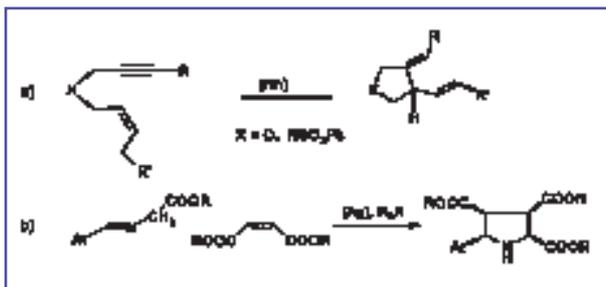
metrica di deidroamminoacidi, utilizzando i corrispondenti complessi di Rh (non sono stati forniti tuttavia i dati sulle condizioni di reazione, in particolare pressione, temperatura, solvente, S/C, TOF, così da permettere una più precisa valutazione).

• Anche *de Vries* [Dsm, Università di Groningen (ND)] ha illustrato i vantaggi di legandi monofosfinici assai economici, "MonoPhos" (Figura 2), nell'idrogenazione asimmetrica di deidroamminoacidi e di enammidici; si utilizzano complessi del Rh preparati mediante l'impiego di 2,2 equivalenti di legando fosfinico; si può lavorare con S/C fino a 2000/1, a temperatura di 0-25 °C e a pressioni da 5 a 60 atm. L'aumento di pressione non influenza l'enantioselettività ma permette reazioni molto più veloci con una maggiore produttività. Il ruolo del solvente è fondamentale; funzionano bene solventi di media polarità come il cloruro di metilene e l'etilacetato (*ee* 82-99%), mentre i solventi alcolici danno *ee* assai più bassi.

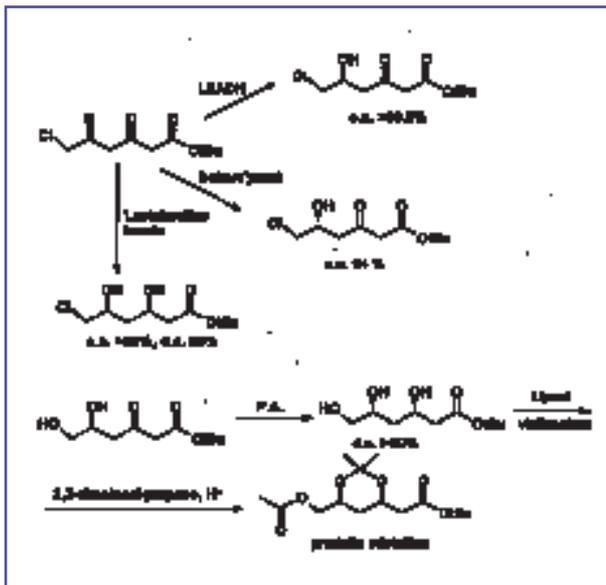
• I legandi "MonoPhos", sono stati altresì usati con successo da *Feringa* [Università di Groningen (ND)] sotto forma di complessi di rame nell'addizione asimmetrica 1,4 di dietilzinco a enoni ciclici e nell'apertura di epossidi. Tali complessi operanti in fase omogenea sono stati utilizzati anche dopo supportazione su resine tipo Merrifield in un lavoro di collaborazione tra Feringa e il gruppo di Salvadori [Università di Pisa (I)].

• *Jacobsen* [Università di Harvard (Usa)], oltre a presentare i più recenti risultati sulla risoluzione cinetica di epossidi terminali mediante idrolisi selettiva con catalizzatori usati al livello industriale (scala fino a 10 t), ha mostrato la versatilità di tali epossidi enantiomericamente puri. Ad esempio particolarmente interessante è la possibilità di effettuare la loro carbonilazione in solventi alcolici, in presenza di cobalto carbonile, per ottenere β-idrossi-esteri otticamente attivi (Schema 1), una reazione alternativa all'idrogenazione asimmetrica di β-cheto-esteri.

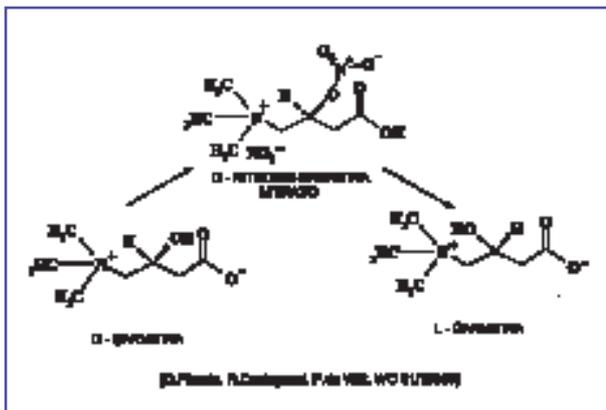
• *Shi* [Università del Colorado (Usa)] ha sviluppato un interessante metodo di epossidazione enantioselettiva di olefine trans e di olefine trisostituite utilizzando come catalizzatore il chetone di struttura [I], derivato dal fruttosio, e acqua ossigenata o oxone come ossidanti economici. La reazione procede attraverso il diossirano chirale [II], generato *in situ* da [I] e dall'ossidante; [II] è la reale specie che trasferisce l'atomo di ossigeno all'olefina



Schema 4



Schema 5



Schema 6

riformando [1], che quindi può essere usato in quantità catalitiche (Schema 2). Nel caso dell'epossidazione di enolesteri, è possibile effettuare un successivo riarrangiamento, sotto condizioni acide controllate, per ottenere α -acilossichetoni otticamente attivi. A partire dal medesimo epossido si riescono ad ottenere entrambi gli enantiomeri del prodotto finito scegliendo opportunamente l'acido di Lewis (Schema 3).

• Zhang [Università Penn State (Usa)],

oltre a presentare un gran numero di nuovi legandi fosfinici, adatti per la preparazione di differenti catalizzatori enantioselettivi, ha illustrato due nuove reazioni catalitiche asimmetriche di formazione di legami C-C: la cicloisomerizzazione ene-ino, Rh catalizzata, e la cicloaddizione [3+2], Ag catalizzata (Schema 4). Entrambe queste reazioni possono essere utilizzate per la sintesi di eterocicli complessi dotati di attività farmacologia e agrochimica.

• Turner [Università di Edimburgo (UK)] ha illustrato numerosi metodi pratici per la sintesi di composti otticamente attivi mediante biotrasformazioni e mediante combinazioni insolite di reattivi chimici e biologici. Particolarmente efficiente e originale è la sintesi di D-amminoacidi a partire da DL-amminoacidi in presenza L-amminoacido ossidasi (cellule intere), di un catalizzatore di Pd/C e di ammonio formiato come donatore di idrogeno; in pratica il sistema biologico ossida selettivamente L-amminoacido ad immunoacido, che viene idrogenato, mediante trasferimento di idrogeno, catalizzato dal Pd, in una miscela equimolare di D- e L-amminoacido. Dando al sistema sufficiente tempo si ha l'accumulo di D-amminoacido, con rese 80-90% ed ee fino a 99%.

• Jørgensen [Università Aarhus (Danimarca)] ha illustrato le possibilità di nuove reazioni asimmetriche, concettualmente simili e basate sull'addizione enantioselettiva a composti carbonilici, immine e alcheni, catalizzate da acidi di Lewis chirali a simmetria C₂, principalmente complessi del rame (Figura 3; X=OTf, ClO₄, PF₆,...) e dello zinco. È particolarmente stimolante il fatto che il

medesimo complesso dia origine a reazioni solo apparentemente assai diverse; tra queste citiamo:

- a) etero Diels-Alder per la sintesi di carboidrati;
- b) la reazione di Henry per la preparazione di β -nitro- α -idrossi-esteri;
- c) la reazione di aza-Diels-Alder per la preparazione di eterocicli azotati;
- d) la reazione di Friedel-Crafts per la preparazione di acidi mandelici e di amminoacidi aromatici;
- e) l'alchilazione di Friedel-Crafts enantioselettiva.

• Müller (Juelich) ha presentato esempi di riduzione altamente regio- ed enantioselettiva di 3,5-diosso-carbossilati mediante biotrasformazioni; i prodotti così ottenuti sono intermedi chiave di una grande varietà di molecole farmacologicamente attive, in particolare statine (Schema 5). LBADH deriva da *Lactobacillus brevis*, ma è incapace di ridurre β -ossoesteri, il gene produttore è stato trasferito su *E. coli*; la riduzione è NADPH dipendente, ma NADPH viene rigenerato per ossidazione dell'i.PrOH catalizzata dallo stesso enzima; LBADH possiede un'ampia versatilità ed è in grado di ridurre con elevata enantioselettività altri chetoni α -cloro-sostituiti.

• Anche Holt (Avecia) ha affrontato il medesimo argomento riportando la riduzione altamente selettiva del 5(S), 6-diidrossi-3-oxo-esanoato di *t*-butile, mediante un lievito "Pichia angusta", a 3(R), 5(S), 6-tridrossi-esanoato di *t*-butile (de >99%) (Schema 5); è interessante anche l'impiego di gruppi protettivi mediante catalisi enzimatica o chimica per arrivare ad un'intermedio cristallino facilmente purificabile. L'importanza delle statine, nonostante il caso Cerivastatina, rimane notevole e numerosi sono gli approcci descritti per la produzione di intermedi chiave, mediante l'impiego di chemo- o bio-catalisi alternativi rispetto a riducenti più convenzionali: tutto ciò porta alla produzione non solo di rilevanti metodologie sintetiche ma anche di numerosi brevetti su intermedi intesi a sbarrare la strada ai competitori, oltre che a

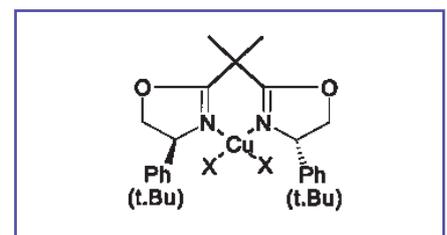


Figura 3

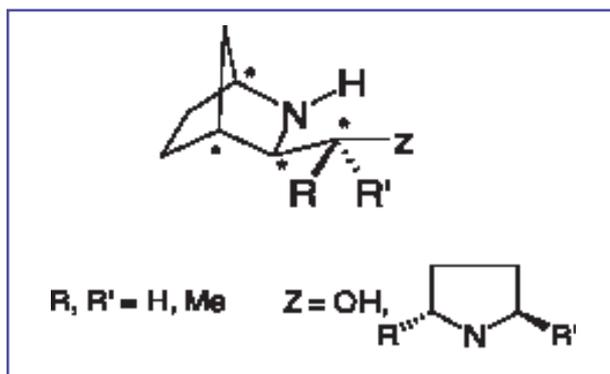


Figura 4

rendere più economici i processi di produzione.

• *Mosbach* [Università di Lund (Svezia)] ha discusso sulla possibilità di sviluppare, come reattivi e/o catalizzatori di uso pratico, polimeri organici o inorganici ottenuti mediante "imprinting" chimico, analogamente a quanto è possibile fare nel campo della produzione di anticorpi monoclonali, ma in maniera assai più economica. Si tratterebbe di effettuare la polimerizzazione di monomeri in presenza di induttori, eventualmente chirali, in grado di interagire con legami labili (per esempio legami ionici salini) con gruppi funzionali presenti nella catena laterale

dei polimeri nascenti. Al termine della polimerizzazione, si rimuove l'induttore; nel polimero rimangono a questo punto delle cavità e/o conformazioni particolari che manterrebbero memoria dell'"imprinting". Se l'induttore è chirale, lo spazio vuoto lasciato sarebbe a sua volta chirale e potrebbe venire usato ad esempio per separazioni cromatografiche enantioselettive. L'idea è indubbiamente affascinante e la sua rilevanza potenzialmente notevole. La risoluzione rimane ancora la stereotecnologia più utilizzata, in particolare quando è possibile recuperare e riinserire nel ciclo produttivi l'antipodo sbagliato.

• È stato presentato da *Castagnani* (Biosint) al Chiral Europe, come poster, il nuovo procedimento, già testato su scala industriale, per la produzione di L-carnitina a partire dalla D-carnitina, sottoprodotto della risoluzione industriale (Schema 6).

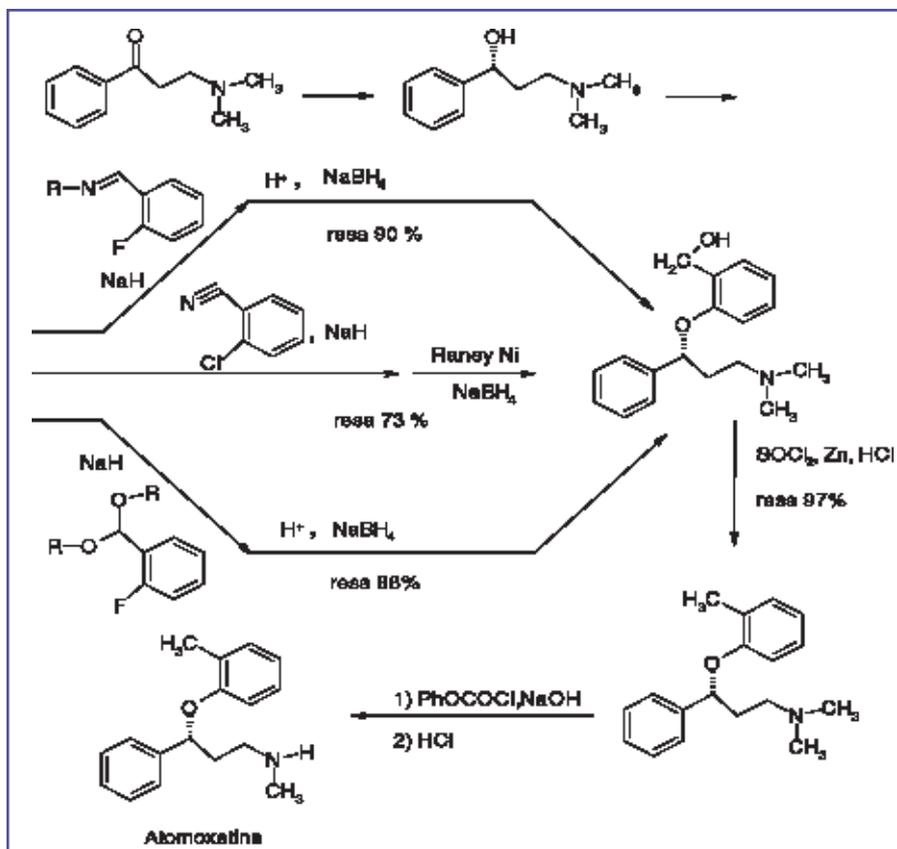
• Sempre nell'ambito della sintesi della L-carnitina, è stato presentato in detta-

glio da *Piccolo*, durante il convegno di Pisa, lo studio di un processo migliorativo effettuato in collaborazione tra la Chemi SpA, la Sigma-Tau SpA e la Biosint SpA, che consiste nell'idrogenazione asimmetrica del 4-cloro-3-oxo-butirrato di etile e successiva reazione con trimetilammina, e sono state illustrate le problematiche affrontate durante lo sviluppo su scala pilota di tale processo.

• *Ratz* (Lilly) ha illustrato il lavoro di sviluppo di nuove e ottimizzate vie sintetiche per la produzione dell'Atomoxetina, farmaco attualmente in fase clinica III per la cura dei disturbi in adulti e bambini legati all'iperattività e determinanti deficit di attenzione. La sintesi dell'amminoalcol otticamente attivo è stata realizzata mediante risoluzione, biocatalisi e idrogenazione asimmetrica. Nonostante la resa ovviamente più bassa (43% vs 87%) la risoluzione mediante cristallizzazione frazionata è stata giudicata più economica della riduzione asimmetrica. Sono state studiate tre differenti vie sintetiche per l'ottenimento dell'ariletere e risolto un difficile problema di riduzione selettiva (Schema 7). Conseguenza di questo lavoro è stata il raddoppio della resa globale del processo rispetto alla metodologia precedente.

• *Andersson* [Università Uppsala (Svezia)] ha presentato un interessante approccio alla sintesi di nuovi ed economici aminoalcoli e/o diammine chirali (Figura 4), preparati a partire dalla α -fenilettilammina enantiomericamente pura. Tali prodotti si sono dimostrati utili quali legandi chirali in catalizzatori di Ru, Rh o Ir, nella reazione di riduzione enantioselettiva di chetoni mediante trasferimento di idrogeno ovvero come catalizzatori basici asimmetrici nel riarrangiamento di epossidi e nell'aggiunzione di organo zinco ad immine. È stata sottolineata la modularità di tali sistemi per ottenere produttività e rese ottiche assai elevate.

Per concludere, è doveroso ricordare la particolarmente interessante, sia dal punto di vista scientifico sia dal punto di vista umano, conferenza plenaria del neopremio Nobel, Ryoji Noyori, a Pisa, sull'utilizzo di catalizzatori di Ru con legandi diammino/difosfinici o con legandi di amminici elettronicamente differenziati nell'idrogenazione asimmetrica di chetoni mediante idrogeno e trasferimento di idrogeno e le considerazioni meccanicistiche che hanno permesso di ottenere risultati di grande rilevanza applicativa con quantità "omeopatiche" di catalizzatore.



Schema 7