

Il premio Nobel per la Chimica 2001

di Piero Salvadori, Lorenzo Di Bari e Alessandro Mandoli

Quest'anno il Nobel per la Chimica ha premiato la catalisi asimmetrica: Knowles e Noyori per le reazioni di idrogenazione, Sharpless per le ossidazioni. Le loro scoperte sono state la base per lo sviluppo della moderna chimica organica enantioselettiva, nell'accademia e nell'industria. Oggi, la maggioranza dei farmaci chirali si vende come singolo enantiomero e si può prevedere una simile tendenza anche per gli agrochimici, gli aromi, gli additivi alimentari, con un crescente impiego della sintesi enantioselettiva.

Due ricercatori americani e uno giapponese condividono il premio Nobel per la Chimica 2001. William S. Knowles, nato nel 1917, ha ottenuto il PhD nel 1942 dalla Columbia University e ha svolto la propria attività presso la compagnia Monsanto (St. Louis, Usa) fino al 1986, anno del suo pensionamento. Ryoji Noyori, nato nel 1938, ha conseguito il PhD nel 1967 presso la Kyoto University, diventando Professore di Chimica alla Nagoya University nel 1972. Dal 2000 è Direttore del Centro di Ricerca per le Scienze dei Materiali della medesima Università. K. Barry Sharpless, nato nel 1941, ha ricevuto il PhD nel 1968 dalla Stanford University. Al Mit e alla Stanford University negli anni Settanta e Ottanta, è Professore di Chimica allo Scripps Research Institute (La Jolla, Usa) dal 1990.

L'Accademia Reale Svedese delle Scienze ha voluto premiare i tre scienziati con il prestigioso riconoscimento del premio Nobel, considerando "il loro contributo allo sviluppo della sintesi catalitica asimmetrica", che mira all'ottenimento di composti chirali aventi elevati eccessi enantiomerici a partire da substrati non

P. Salvadori, L. Di Bari e A. Mandoli, Dipartimento di Chimica e Chimica industriale - Università di Pisa - Via Risorgimento, 35 - 56126 Pisa.

chirali, mediante l'uso di sistemi catalitici chirali. In particolare, Knowles e Noyori condividono il premio per "il loro lavoro sulla catalisi asimmetrica in reazioni di idrogenazione", mentre Sharpless ha ricevuto il riconoscimento per "la catalisi asimmetrica in reazioni di ossidazione".

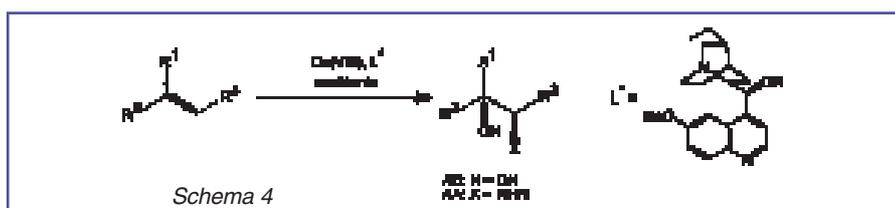
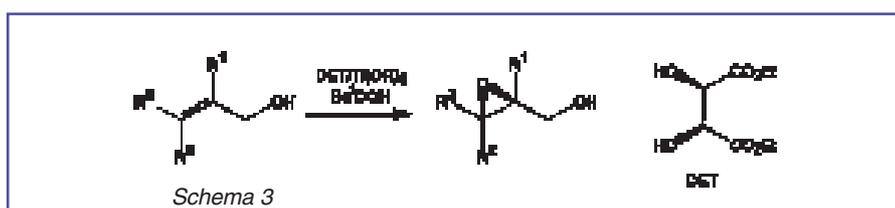
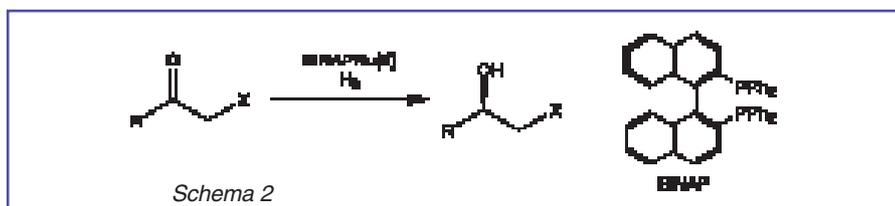
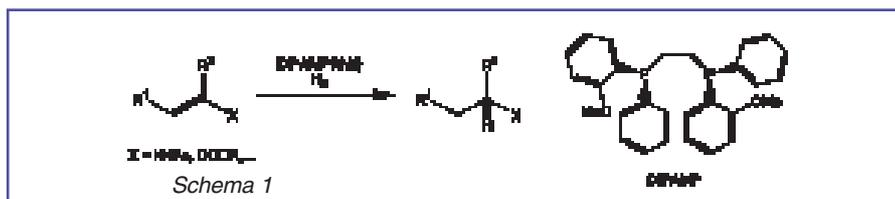
Quando i due enantiomeri di una molecola chirale si trovano in presenza di un terzo partner anch'esso chirale, stabiliscono interazioni di tipo diastereomero che danno luogo a proprietà diverse. Casi paradigmatici sono ad esempio il carvone - il cui isomero (R) è un costituente dell'aroma di menta, mentre l'(S) è molto meno gradevole e richiama il cumino - o l'-L-DOPA, il ben noto farmaco anti-Parkinson, il cui enantiomero ha seri effetti collaterali. L'interesse per la produzione di sostanze enantiopure mediante catalisi asimmetrica è evidente in considerazione della specificità di azione degli enantiomeri, della riciclabilità dell'induttore asimmetrico e del minor impatto ambientale.

Classicamente il problema viene affrontato con tecniche di risoluzione, che fanno uso di ausiliari chirali, spesso presi da un *chirality pool*, essenzialmente legato



Da sinistra: W.S. Knowles, R. Noyori e K. Barry Sharpless

ai prodotti naturali. Questa via comporta una resa massima teorica del 50% nello stadio di risoluzione, con i conseguenti problemi di stoccaggio o riciclo del prodotto non desiderato. La via della sintesi enantioselettiva dà un'alternativa con resa teorica fino al 100%. L'induzione asimmetrica può essere effettuata da un reagente chirale, che viene adoperato in rapporto stechiometrico con il substrato o da un catalizzatore, spesso adoperato in rapporti molar inferiori a 10^{-3} . Pertanto, anche trascurando il riciclo (ovviamente in linea di massima sempre possibile) la via catalitica appare particolarmente efficiente e allettante. Sebbene la possibilità di effettuare questo tipo di trasformazioni fosse stata dimostrata fin dall'inizio del secolo passato [1], i bassi valori di eccesso enantiomerico (e.e.) generalmente ottenuti fino agli anni Sessanta rendevano l'approccio di scarso interesse pratico.



Dopo la dimostrazione della possibilità di indurre una modesta enantioselettività mediante l'impiego di complessi di rodio con fosfine chirali monodentate (1968), il lavoro di Knowles alla Monsanto condusse rapidamente allo sviluppo della difosfina chelante DIPAMP che permise l'ottenimento di significativi e.e. nell'idrogenazione di substrati olefinici funzionalizzati (Schema 1) [2]. Tale legante chirale ha consentito la realizzazione del primo processo catalitico asimmetrico in ambito industriale, per la preparazione di L-DOPA (Processo Monsanto, 1974).

Gli studi pionieristici di Knowles stimolarono immediatamente un'intensa attività di ricerca da parte di vari gruppi, con la preparazione di numerose fosfine chirali per l'idrogenazione asimmetrica con complessi di Rh.

Un secondo importante sviluppo si ebbe nella metà degli anni Ottanta, con l'introduzione del legante atropoisomerico BINAP e lo spostamento dell'attenzione verso l'impiego di sistemi catalitici a base di rutenio. Questa innovazione, indissolubilmente legata al nome di Noyori per l'impressionante serie di lavori pubblicati a partire dal 1986, risultò feconda di risultati.

Oltre a consentire l'idrogenazione asimmetrica di diverse classi di olefine funzionalizzate (enammi e alcoli, acidi e composti carbonilici insaturi), i sistemi BINAP-Ru si dimostrarono efficienti anche nella riduzione di composti carbonilici, provvisti o meno di gruppi funzionali polari (Schema 2) [3].

Parallelemente ai progressi nel campo dell'idrogenazione asimmetrica, Sharpless ha sviluppato importanti reazioni di ossidazione enantioselettiva.

I promettenti risultati iniziali nell'epossidazione asimmetrica di alcoli allilici (1980) furono presto seguiti dallo sviluppo di un affidabile protocollo catalitico (Schema 3), che da allora è stato impiegato innumerevoli volte, sia come passaggio chiave nella preparazione sulla scala di laboratorio di sostanze naturali chirali sia nella produzione industriale di *building blocks* chirali (per esempio glicidolo e metilglicidolo) [4]. Nello stesso periodo il gruppo di ricerca di Sharpless è stato impegnato nello studio di reazioni di ossidazione enantioselettiva di substrati olefinici mediate da composti di osmio(VIII), che si è tradotto nella messa a punto di efficienti procedure per la diidrossilazione (AD) e l'amminoidrossila-

zione (AA) di doppi legami carbonio-carbonio, in presenza di leganti chirali alcaloidici (Schema 4) [5].

Il lavoro dei ricercatori premiati con il Nobel ha avuto un notevole impatto sulla sintesi organica, non solo dal punto di vista della conoscenza fondamentale e come stimolo per la realizzazione di altri tipi di reazioni catalitiche asimmetriche, ma anche nella prospettiva di una sempre maggiore applicazione di questo approccio in campo industriale.

A testimonianza di questo fatto vale la pena di ricordare diversi processi per la produzione su larga scala di prodotti chirali enantiopuri, riconducibili direttamente alle scoperte di Knowles, Noyori e Sharpless: oltre al già citato processo Monsanto per L-DOPA e in generale l'estensivo utilizzo dell'idrogenazione asimmetrica (per esempio per la produzione di antiinfiammatori e antibiotici), si possono citare la produzione di mentolo (processo Takasago) e la preparazione di β -bloccanti (processo Arco).

Con un mercato mondiale di prodotti di chimica fine chirali stimato in oltre i 6,5 miliardi di dollari, di cui più dell'80% relativo a composti farmaceutici, e con una prospettiva di crescita a 16 miliardi di dollari nel 2007 [6], le conseguenze del lavoro dei tre studiosi premiati, e di tutti gli altri ricercatori impegnati nel campo della catalisi asimmetrica, avranno certamente ricadute applicative sempre maggiore negli anni futuri.

Bibliografia

Per maggiori informazioni si può consultare il sito dell'Accademia Reale Svedese delle Scienze: <http://www.kva.se>

[1] Per un approfondimento dello sviluppo storico della catalisi enantioselettiva: H.B. Kagan, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Springer, Berlin, 1999, Cap. 2.

[2] W.S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, 1983, **16**, 106.

[3] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1994.

[4] R.A. Johnson, K.B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Ed.), VCH, Berlin, 1993, Cap. 4.1.

[5] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2, M. Beller, C. Bolm (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Capp. 2.5 e 2.6.

[6] S.C. Stinson, *Chem. Eng. News*, 2001, May 14, 45.