

Opzioni catalitiche per la farmaceutica

Dal CPhI alcune soluzioni ai problemi

di Ferruccio Trifirò

Alla fiera sugli ingredienti per l'industria farmaceutica (CPhI), tenutasi l'ottobre scorso a Parigi, sono state presentate alcune soluzioni ai problemi che la catalisi incontra nel suo utilizzo nella produzione di farmaci, in alternativa alle sintesi tradizionali. Sono stati messi a punto nuovi leganti che hanno aumentato l'attività, la chemio e l'enantioselettività di catalizzatori omogenei, e ne hanno permesso la loro eterogeneizzazione, e tecnologie per il loro recupero dalle soluzioni di reazione e nuovi supporti per rendere più filtrabili i catalizzatori eterogenei.



Al CPhI 2002 "One-stop-shopping in pharmaceutical outsourcing", fiera sugli ingredienti per l'industria farmaceutica, tenutasi a Parigi lo scorso ottobre erano presenti con i loro prodotti e tecnologie circa 1.000 industrie di 56 paesi diversi, di cui 54 italiane ed un'altra decina straniere attive nel nostro Paese e presenti con i loro tecnici italiani.

La fiera era destinata a chi vendeva tecnologia o prodotti o a chi voleva acquistarli o cercare collaborazione per lo sviluppo di prodotti/processi, ma è stata anche un'occasione unica per cogliere quali sono i problemi dell'industria e quali le competenze necessarie nel settore. Inoltre è stato possibile conoscere quali delle nuove sintesi sono solo a livello di *bench scale* o di pilota e quali possono essere subito utilizzate al livello industriale.

La catalisi per strategie sintetiche sostenibili

Mi soffermerò in questa nota solo su alcuni aspetti delle tecnologie presentate alla Fiera, quelli legati alle sintesi catalitiche. La catalisi, può competere con successo con le sintesi tradizionali, quando migliora la "atom economy", riduce i reflu, può permettere di realizzare processi regio- e chemio-selettivi senza dover ricorrere alla protezione di altri gruppi funzionali ed utilizza processi continui

per rispettare più facilmente le norme di Gmp ed Iso, ma solo se riesce ad abbattere i suoi costi (diminuendo la quantità di catalizzatore, utilizzando metalli e chelanti meno costosi e processi più semplici) e risolvere alcuni dei suoi problemi. I problemi che incontra la catalisi omogenea, in particolare quella con i metalli di transizione, sono soprattutto la contaminazione del prodotto con i metalli e con i leganti, nonché la complessità delle tecnologie di separazione e recupero del catalizzatore dalla miscela di reazione. I maggiori problemi che incontra la catalisi eterogenea sono, invece, i seguenti: la lentezza delle procedure di filtrazione; i problemi di diffusione di molecole ingombranti (tipicamente utilizzate nella farmaceutica) all'interno dei pori; le minori chemio-selettività rispetto ai catalizzatori omogenei a causa delle condizioni non blande alle quali operano molti di essi, con conseguente possibilità di aggredire anche altri gruppi funzionali presenti quasi sempre in un intermedio per la farmaceutica; la minore enantioselettività; la facile disattivazione per avvelenamento soprattutto da parte dei diversi gruppi funzionali dei reagenti ed infine la solubilità dei suoi componenti nel liquido di reazione. Alla fiera sono state presentate varie soluzioni ai problemi incontrati nell'uso della catalisi omogenea ed eterogenea per la produzione di intermedi e principi attivi per la farmaceutica.

Alcune di queste soluzioni (tra cui quelle di Engelhard) sono state presentate per la prima volta, mentre altre (come quelle di Solvias, Dsm, Omg e Sumitomo), anche se non del tutto nuove, sono state commentate e discusse durante le conferenze sul "Custom Manufacturing", tenutesi negli stessi giorni della Fiera.

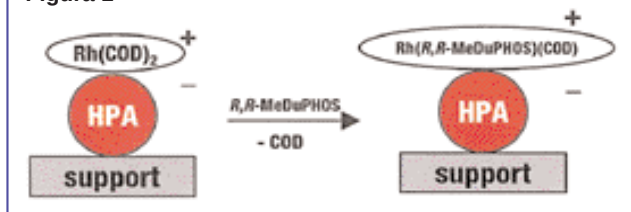
Le soluzioni Engelhard

Eterogeneizzazione di un pre-catalizzatore di idrogenazione omogeneo

Engelhard ha presentato a Parigi LigandNet, un nuovo pre-catalizzatore eterogeneo di $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ privo di leganti fosfinici supportato mediante l'impiego di eteropoliacidi. Mediante successivo scambio con fosfine si ottiene l'equivalente di un catalizzatore omogeneo pur rimanendo quest'ultimo legato al supporto. In particolare è stato proposto il complesso di LigandNet $\text{Rh}[1,1'\text{-bis}(\text{diisopropilfosfino})\text{ferrocene}]$ o $\text{Rh}(\text{DiPFc})$, ottenuto tramite reazione di scambio tra $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ e DiPFc. Questo catalizzatore omogeneo eterogeneizzato presenta elevate selettività nell'idrogenazione di $\text{C}=\text{C}$ o $\text{C}=\text{O}$ in molecole che contengono altri gruppi funzionali particolarmente reattivi, come bromuri o nitrocomposti, o gruppi, quali i solfuri, che normalmente disattivano i catalizzatori ete-

rogenei convenzionali. In aggiunta, l'uso di questo tipo di catalizzatore non comporta le costose operazioni di separazione (cristallizzazione, distillazione, precipitazione) dalla miscela di reazione necessarie usando catalizzatori omogenei. Durante le reazioni di idrogenazione (ad esempio l'idrogenazione del 4-bromostirene a 4-bromo-etilbenzene), non è stata osservata nessuna solubilizzazione del metallo ed il catalizzatore dopo filtrazione è stato utilizzato di nuovo senza perdita di efficacia (Figura 1). Nelle sintesi enantioselettive i catalizzatori omogenei sono quelli che presentano le più elevate selettività e turnover. L'immobilizzazione di catalizzatori asimmetrici omogenei di Rh risulta facile con LigandNet Rh(COD)₂BF₄, effettuando lo scambio con fosfine chirali.

Figura 1



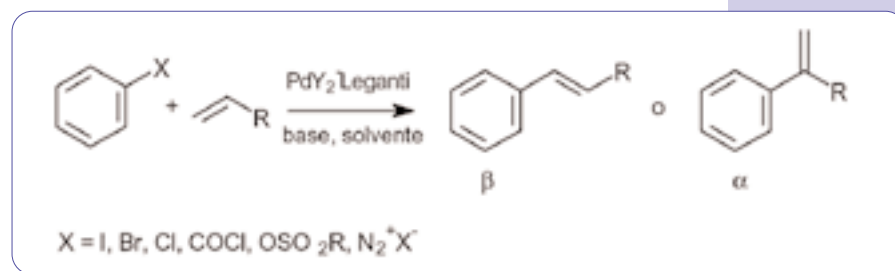
L'attività e l'enantioselettività del catalizzatore immobilizzato è risultata comparabile a quella del relativo catalizzatore omogeneo. Ad esempio, nell'idrogenazione del dimetilitaconato, substrato modello, come leganti sono stati utilizzati (S)-BINAP, (R,R)-MeDuPHOS, (R,R)-DiPAMP, (S)-DIOP l'eccesso di enantioselettività (e.e.) è sempre stato del 97%.

Sistemi efficaci di rimozione di catalizzatori omogenei

Engelhard ha anche presentato un nuovo prodotto, ScavNet. Esso permette di eliminare tracce di complessi di metalli del gruppo del platino (Pd, Pt, Rh, Ru, Ir ecc.), con il metallo presente sia come complesso cationico sia con valenza zero, evitando così complicati e costosi processi di ricristallizzazione, precipitazione o distillazione per purificare la miscela di reazione. Contemporaneamente al metallo vengono eliminati anche i leganti. La purificazione può essere condotta con una colonna di tipo cromatografico o direttamente introducendo ScavNet nella miscela di reazione. Il metallo può essere successivamente recuperato utilizzando i servizi offerti a questo scopo da Engelhard.

Catalizzatori eterogenei facilmente filtrabili

La lentezza nel processo di filtrazione di un catalizzatore eterogeneo non solo determina una riduzione della produttività, ma può anche portare all'insorgere di reazioni parassite. Engelhard ha messo a punto una nuova tecnologia per la produzione di una nuova famiglia di ca-



talizzatori, FastNet. La tecnologia FastNet può essere applicata ad una vasta gamma di catalizzatori a base di metalli preziosi e, nella maggioranza dei casi, una filtrazione più efficace viene ottenuta senza alcuna

perdita di attività e di selettività. Le prestazioni superiori di questa famiglia di catalizzatori sono la conseguenza di modifiche effettuate da Engelhard sulla superficie delle particelle di carbone e sulla loro forma (ad esempio esercitando un controllo sulla distribuzione delle dimensioni delle particelle che porta ad una maggiore velocità di filtrazione, fino a quattro volte superiore). (Per informazioni, Engelhard telefono: 02/281975.1; e-mail: milan.catalysts@engelhard.com).

Le soluzioni Dsm

Catalizzatori "omeopatici" e senza leganti per il CC coupling

Le reazioni di sostituzione sugli anelli aromatici sono di gran lunga le reazioni più importanti catalizzate da metalli di transizione nel campo della chimica fine, anche perché possono essere condotte in condizioni blande e soprattutto sono compatibili con diversi gruppi funzionali.

In particolare per la reazione di Heck i vantaggi di utilizzare catalizzatori a base di palladio consistono nell'eliminazione di basi forti come *n*-Bu-Li, reagente classico per la formazione di legami C-C, nella maggio-

re selettività, nella compatibilità con altri gruppi funzionali e nella possibilità di utilizzare la catalisi all'ultimo stadio di una sintesi, evitando operazione di protezione/deprotezione. Il costo del palladio penalizza, comunque, i processi catalitici, essendo utilizzato in quantità dal 1-5% ed in produzioni in genere di larga scala. Inoltre i leganti del metallo sono di difficile rimozione dalla miscela di reazione (Formula 1).

Le reazioni di Heck possono essere condotte a temperatura fra 50 e 80 °C con selettività elevate per dare i prodotti α o β aril sostituiti. È stato messo a punto un catalizzatore omogeneo senza leganti per la sintesi di Heck sugli ioduri aromatici a partire da un sale di palladio, preferibilmente l'acetato.

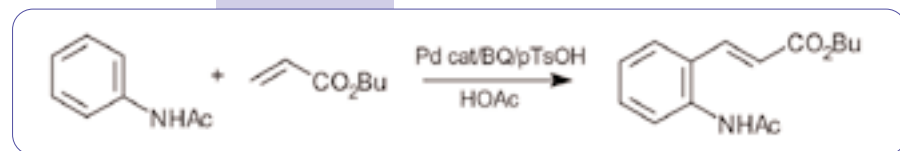
Nell'ambiente di reazione sono i reagenti che fanno entrare il palladio nel ciclo catalitico, mentre in loro assenza (alla fine della reazione) questo precipita come palladio metallico, rendendo facile la sua separazione dall'ambiente di reazione. Nello stesso tempo l'assenza di leganti evita qualsiasi contaminazione della miscela di reazione.

Tutto il Pd può essere recuperato, a fine reazione, per essere riutilizzato (99%) per semplice aggiunta di I₂. Le reazioni avvengono intorno ai 50-80 °C con Et₃N o N-metilpirrolidinone (NMP) come solventi e con 0,5% molare di Pd(OAc)₂. È stato scoperto che quantità omeopatiche di Pd(OAc)₂ senza leganti (da 0,01 a 0,05% mol) danno ottime conversioni nelle reazioni di Heck e di Suzuki a partire dagli arilbromuri. In questo caso non solo ci sono i vantaggi dell'utilizzo di un catalizzatore senza leganti, ma anche quelli di un suo basso costo (<5 €/kg prodotto).

Sintesi di Heck senza alogenuri alchilici

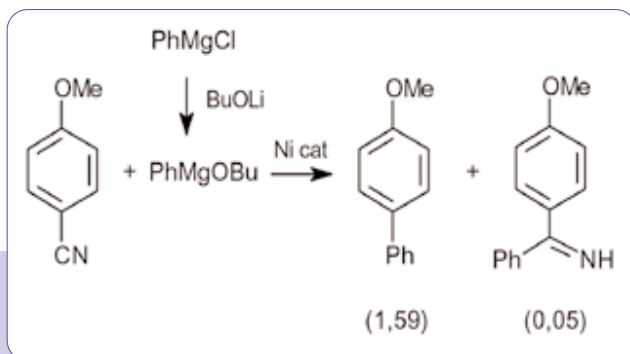
Gli alogenuri aromatici, reagenti di partenza per le reazioni di Heck descritte nel precedente paragrafo, possono essere costosi, non facilmente disponibili e producono notevoli quantità di reflui sali-

ni. Sono state messe a punto sintesi di Heck utilizzando come materie prime alternative anidridi aromatiche che reagiscono con olefine contenenti gruppi elettronaccettori evitando così la produzione di sali. Per esempio utilizzando anidride benzoica e *n*-butilacrilato si è ottenuto (E)-*n*-butilcinnamato con rese dal 77% al 100% di conversione in NMP e sodio bromuro a 160 °C (in 90 minuti). Come coprodotto si ottiene acido benzoico che può essere, comunque, riciclato. Il prodotto di queste reazioni può essere successivamente idrogenato ad arilalcano, fornendo così una via alternativa pulita alla reazione di Friedel-Crafts. La completa soluzione dei problemi dei reflui, infine, è stata trovata recentemente nella sintesi di Heck attivando direttamente il legame CH, utilizzando derivati dell'anilina, con sintesi che possono essere condotte a temperatura ambiente. Per esempio nella trasformazione dell'acetanilide con *n*-butilacrilato in (E)-3-(2-(acetilammino)fenil)acido propenoico butilestere si sono ottenute rese del 70% e selettività del 100%, utilizzando come ossidante benzochinone (BQ) e per solvente acido acetico, entrambi a basso costo, e come promotore acido *p*-toluen-solfonico (p-TsOH) (Formula 2).



CC coupling con catalizzatori a base di nichel

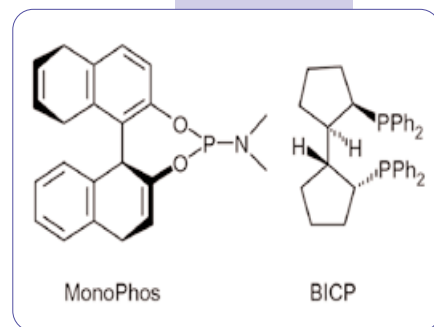
Sono stati sviluppati catalizzatori attivi nella formazione di legami C-C a base di nichel, quali per esempio Ni(Acac)₂, con triisopropilfosfito come legante e con piccole quantità di zinco come promotore, meno costosi di quelli a base di palladio. In particolare questi catalizzatori sono efficaci nell'accoppiamento di un benzonitrile con un reattivo aromatico di Grignard, ArMgX, a bassa temperatura. La reazione procede con maggiore selettività in presenza di un reattivo come *t*-BuOLi che trasforma *in situ* il ArMgCl in ArMgOBu (Formula 3).



Nuovi leganti chirali per idrogenazione asimmetrica

Per l'ottenimento di ammine ad elevato eccesso enantiomerico Dsm ha nel portafoglio diverse tecnologie, come la riduzione asimmetrica di immine, la risoluzione mediante formazione di sali diastereoisomeri, la risoluzione enzimatica e l'utilizzo di ausiliari chirali.

Per l'idrogenazione asimmetrica ha quasi raggiunto il traguardo di 100% di rese e 100% di enantioselettività con complessi di Rh utilizzando come leganti chirali MonoPhos e BICP. Sono riportati eccessi enantiomerici (e.e.) fino al 98% per la sintesi di ammine non funzionalizzate, di α o β amminoacidi e di amminoalcoli (Formula 4).

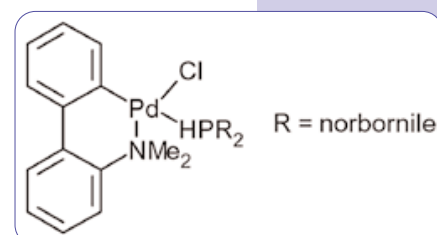


Le soluzioni Solvias

Nuovi leganti per catalizzatori omogenei migliorati

Solvias ha messo a punto un nuovo legante costituito da dialchilfosfina secondaria per catalizzatori a base di palladio attivi nella reazione di Heck fra arilcloruri disattivati con olefine come stirene, vinilene ed etilacrilati.

Questo può essere considerato il primo esempio di applicazione di una fosfina secondaria come legante per reazioni catalizzate da palladio (Formula 5).



Questo catalizzatore è stabile, facilmente maneggiabile e può essere usato per altre reazioni come l'arilazione dei chetoni e l'aminazione di cloruri arilici. Per esempio il suddetto catalizzatore nella reazione fra butilacrilato e 4-cloroanisolo ha presentato maggiori rese di quelli sempre a base di palladio con leganti come P(*t*-Bu)₃, noti dalla letteratura per essere i più attivi.

Per le sintesi asimmetriche Solvias offre, inoltre, una vasta serie di leganti, appartenenti a diverse famiglie (Josiphos, Walphos, Raphos e Butiphane), anche in quantità di alcuni chilogrammi. La conferenza è stata presentata da Anita Schnyder della Solvias AG (Klybeckstrasse 191 CH 40002 Basel).

Le soluzioni Omg

Nuovi leganti e tecnologia efficace di recupero del metallo

Omg dispone di tutti i catalizzatori per le reazioni in cui si utilizzano metalli del gruppo del Pt. In particolare per le sintesi di Heck dispone di nuovi leganti per il Pd per reazioni di aminazione e CC coupling e anche leganti chirali per le sintesi asimmetriche, come il Dephyphos, il Taniaphos e il Mandiphos, disponibili in scala industriale in circa sei mesi, mentre una sintesi industriale, che può produrre diversi chili, è già disponibile. Catalizzatori a base di Rh con que-

sti leganti danno, per esempio, nell'idrogenazione dell'estere metilico dell'acido α -acetoamidocinnamico e.e. >96. Omg ha messo, inoltre a punto una tecnologia per il recupero del Rh da catalizzatori esausti chiamata Ecolyst che presenta alte rese nel recupero del metallo e maggiore velocità di processo rispetto a tecniche alternative.

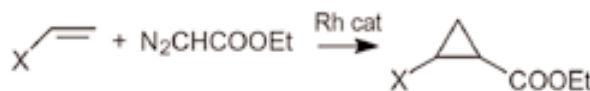
La tecnologia si basa su un processo proprietario di estrazione del Rh da soluzioni che lo contengono anche molto diluite, evitando preventive calcinazioni che portano sempre a perdite del metallo. Il processo di estrazione è accompagnato da un secondo stadio di purificazione che porta a produrre un Rh con una purezza del 99,9% utilizzabile di nuovo per i cicli catalitici. (Per informazioni Omg Rodenbacher Chausse 4 D.63457 Hanau-Wolfgang, Germania).

Le soluzioni Sumitomo

Nuovi sviluppi nella ciclopropanazione catalitica

Sumitomo da anni ha messo a punto diverse tecnologie per la sintesi di derivati dell'acido ciclopropanecarbossilico, -presenti in molti farmaci e fitosanitari. Alcune delle sintesi industriali di ciclopropanazione sono per esempio l'aggiunta di un etildiazoacetato o di un α -cloretere ad un alchene (Formula 6).

Per la ciclopropanazione asimmetrica sono stati utilizzati catalizzatori sempre aventi come atomo centrale il rame e leganti chirali a base di derivati di salicilal-dimmina, ottenendo il prodotto con elevati ee. Attualmente è in sviluppo una nuova reazione di ciclopropanazione molto efficace che utilizza complessi di Rh come catalizzatore aggiungendo diazoetilacetato ad olefine sostituite (Formula 7).



In particolare con catalizzatori a base di $Rh_2(OCOPh)_4$ ed utilizzando come olefina $EtOCH=CH_2$ si sono raggiunte rese del 90% ed un rapporto cis/trans di 47/53 del prodotto.

In Tabella sono riportate le rese ottenute con diverse olefine. Per ottenere elevati eccessi enantiomerici nei prodotti, quando l'enantioselettività non risultava sufficiente, sono stati utilizzati successivamente anche metodi di risoluzione diastereomerica o enzimatica. Ugualmente importanti per questi prodotti sono risultati i metodi di racemizzazione e di inversione di uno o di entrambi i centri chirali. La conferenza è stata presentata da Jim Birnie, Custom Synthesis Business, Sumitomo, Brussels (Belgio).

Conclusioni

Per le reazioni di idrogenazione, idrosililazione, idroformilazione, carbonilazione, CC coupling, ciclopropanazione, la catalisi omogenea rimane la soluzione più importante, in alternativa alle sintesi organiche classiche.

La catalisi eterogenea, invece, ha allargato il suo campo di applicazione nelle

sintesi acido e base catalizzate, nelle reazioni di ossidazione, idrogenolisi e deidrogenazione. Dall'ultimo CPhI si è potuto constatare che la catalisi omogenea sta risolvendo velocemente i suoi problemi nelle applicazioni alla chimica fine e farmaceutica.

Sono stati messi a punto nuovi catalizzatori attivi in quantità omeopatiche, senza leganti o con metalli centrali me-

Tabella - Rese nella ciclopropanazione con diazoetilacetato e diverse olefine sostituite

X	Rese%	X	Rese%	X	Rese%
OAc	94	CH ₂ Cl	88	COOMe	72
CH ₂ OAc	90	CH ₂ Br	61	CH(OEt) ₂	70



no costosi e, inoltre, con la scoperta di sempre nuovi leganti si stanno raggiungendo, per molte sintesi catalitiche, rese, chemio, stereo, diastereo ed enantio-selettive del 100%.

Le difficoltà di separazione del catalizzatore dall'ambiente di reazione si stanno risolvendo, sia mettendo a punto nuovi sistemi che permettendo di ancorare il complesso catalitico ad un solido, sia attraverso lo sviluppo di tecnologie efficaci di purificazione e di recupero dei metalli e dei leganti dal liquido di reazione e sia mediante messa a punto di supporti facilmente filtrabili.

Oramai diverse sono le aziende che offrono il loro servizio per screening di catalizzatori, prove in impianto pilota, scale up, industrializzazione e "trouble shooting" dell'impianto. Quindi tutte le aziende farmaceutiche e quelle di custom manufacturing possono facilmente pensare e subito passare all'opzione catalitica nella scelta di strategie sintetiche sostenibili.

Our ChiralPhos™ products

DephyPhos™ and Rh DephyPhos™ complex

MandyPhos™ type ligands

TantalPhos™ type ligands

Substituents for both ligands are independently variable, allowing a fine tuning of electronic and steric behavior.

Figura 2