



*Marta Catellani  
Dipartimento di Chimica Organica  
e Industriale  
Università di Parma  
marta.catellani@unipr.it  
Oreste Piccolo  
Studio di Consulenza Scientifica  
Sirtori (LC)  
www.scsop.it*

## PROCESSI CATALITICI SELETTIVI

### Ricerca ed applicazione nella sintesi di "fine chemicals"

Varie potenzialità applicative di tecniche catalitiche chemo-, regio- ed enantio-selettive sono emerse dalle presentazioni di numerosi contributi al XIV Congresso Nazionale di Catalisi di Lerici nel settore dei "fine chemicals", come pure le problematiche e le aspettative industriali verso procedimenti più efficaci, economici e sostenibili.

I XIV Congresso Nazionale di Catalisi di Lerici ha consentito di presentare sinteticamente alcuni tra i principali filoni dell'attuale ricerca italiana ed internazionale sull'impiego della catalisi omogenea ed eterogenea finalizzata alla sintesi di "fine chemicals".

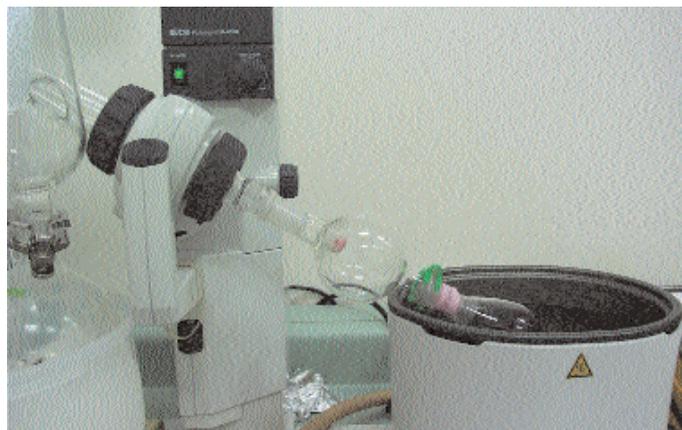
Sono state inoltre evidenziate numerose potenzialità applicative mediante processi chemo-, regio- o enantioselettivi.

I contributi (1 lezione plenaria e 29 comunicazioni di cui 16 orali e 13 poster) sono stati di livello buono-alto ed hanno spaziato da reazioni di riduzione (43%), a reazioni di ossidazione (27%), a reazioni di formazione di legami C-C (30%).

Verranno di seguito recensiti alcuni dei lavori più significativi ed in particolare quelli, a nostra personale e soggettiva opinione, di più rilevante potenziale impatto industriale, presentati come comunicazioni orali o come poster.

La conferenza plenaria è stata tenuta da H. deVries, capo della Divisione "Fine Chemicals, Advance Synthesis and Catalysis" della DSM (Olanda) che ha mostrato i brillanti risultati ottenuti nell'impiego di catalizzatori proprietari a base di Rh, in particolare nell'idrogenazione asimmetrica di derivati deidroamminoacidici, utili intermedi per la preparazione industriale di nuovi farmaci. Ha sottolineato che il procedimento è attualmente in sviluppo pilota presso la DSM, che è

tra i principali protagonisti nello scenario mondiale di produttori di "fine chemicals". Ha inoltre messo in evidenza l'importanza della creazione di una libreria di leganti, modulabili secondo le diverse necessità steriche ed elettroniche dei substrati su cui viene applicata la catalisi asimmetrica, e di un rapido ed efficiente metodo di screening automatizzato. Sono stati preparati mediante sintesi parallela in breve tempo ben 96 leganti chirali monodentati, costituiti da ammi-



di di esteri ciclici binaffilici dell'acido fosforoso e caratterizzati da un diverso gruppo amminico. Tale libreria di leganti, e quindi di catalizzatori, dovrebbe permettere, secondo deVries, di ottimizzare, in breve tempo ed in funzione del substrato, i parametri utili per un'efficiente idrogenazione enantioselettiva. Una sintesi ed uno screening veloci sono fattori molto importanti per chi opera nell'industria dove i tempi necessari per portare sul mercato i vari prodotti sono di fondamentale importanza.

Gladioli (Sassari) ha analizzato i recenti orientamenti nella sintesi e progettazione dei nuovi leganti chirali, con esempi tratti dalla letteratura e dalla esperienza del suo gruppo di ricerca. Ha evidenziato le difficoltà frequentemente incontrate nel passare da substrati modello a casi pratici e nel trovare il catalizzatore giusto caso per caso, rilanciando quindi il dilemma se possa essere più efficace un approccio ragionato o uno screening multiplo ed automatizzato.

Un interessante esempio di idrogenolisi regioselettiva, catalizzata da Pd/C, di uno solo di due legami C-OH adiacenti, è stato riportato da Raspolli Galletti (Pisa); il risultato, ottenuto mediante ampia valutazione e sperimentazione di diversi catalizzatori disponibili sul mercato o preparati *ad hoc* presso i laboratori universitari al fine di individuarne il più efficace e selettivo, risulta assai importante per la semplificazione della sintesi di antibiotici antraciclinici; il nuovo procedimento è attualmente sotto sviluppo industriale presso la Menarini SpA.

L'idrogenazione enantioselettiva di chetoni funzionalizzati ad alcoli enantiomericamente arricchiti su superfici di Pt modificate con alcaloidi cinchoninici è stata riportata da Ferri del gruppo di ricerca di Baiker (Zurigo); è stata sottolineata l'importanza dell'utilizzo di metodi spettroscopici, in particolare IR, per la comprensione dei parametri critici di questa reazione.

L'uso di catalizzatori eterogenei commerciali a base di Pd, drogati con sostanze chirali si è dimostrato potenzialmente utile nell'idrogenazione enantioselettiva di acidi  $\alpha,\beta$ -insaturi, composti importanti per la produzione di sostanze farmaceutiche e di fitofarmaci. L'influenza significativa del solvente sull'e.e. è stata dimostrata. La comunicazione è stata presentata da Franceschini del gruppo di Vaccari (Bologna) nell'ambito di una ricerca fatta in collaborazione con Piccolo (Sirtori).

L'idrogenazione enantioselettiva, mediante catalizzatori omogenei a base di Rh e di Ru legati a difosfine chirali enantiopure, è stata usata come passaggio chiave in un nuovo procedimento di sintesi di un farmaco, Tolterodina, utile contro l'incontinenza urinaria. L'approccio sintetico, recentemente brevettato, ed i suoi van-



taggi rispetto alle attuali procedure industriali più costose e con maggiori sottoprodotti, sono stati congiuntamente presentati da Marchetti (Sassari) e Piccolo (Sirtori). Un problema rilevante nell'uso di catalizzatori omogenei è la loro separazione dai prodotti di reazione, in particolare quando questi ultimi non possono essere facilmente distillati o purificati mediante estrazione o cristallizzazione selettiva; un'interessante soluzione può essere offerta dalla nuova tecnologia, ScavNet™, sviluppata da ricercatori della Engelhard e presentata da Cavenaghi (Milano). Essa si basa sull'uso di supporti inorganici a base di carbone o di allumina, opportunamente modificati, che consentirebbe in maniera semplice l'eliminazione di complessi neutri o carichi a base di metalli nobili quali ad esempio di Rh e di Pd.

Dopo aver sottolineato l'importanza industriale dei carbonati e la necessità di sostituire il fosgene come materiale di partenza per la loro preparazione, Aresta (Bari) ha illustrato le nuove vie catalitiche per la formazione di carbonati organici, con impiego di anidride carbonica messe a punto dal suo gruppo. La carbossilazione delle olefine in presenza di ossigeno, la carbossilazione degli epossidi, la transesterificazione dei carbonati sono metodologie che consentono di realizzare la sintesi di una grande gamma di prodotti di interesse industriale.

Le potenzialità della nuova regioselettiva metodologia di accoppiamento catalitico di derivati arilici, in presenza di catalizzatori omogenei a base di Pd, studiata nel laboratorio di Catellani (Parma), sono state illustrate da Motti.

Un interessante uso di un catalizzatore eterogeneo multiplo Pt/Mg/Al, con il metallo nobile co-precipitato su idrossidi doppi

## Selective Catalytic Process Research and Application in Fine Chemicals Synthesis

The potency of selective catalytic techniques for the synthesis of fine chemicals as well as problems and demands of this kind of industrial productions are reviewed on the basis of contributions presented at the XIV National Congress on Catalysis recently held in Lerici.

ABSTRACT 



stratificati, è stato dimostrato da Lorret, in un lavoro di ricerca congiunto tra l'Università di Torino e quella di Montpellier; tale sistema catalitico, avente in contemporanea siti a proprietà basiche, acide e idrogenative, ha permesso di ottenere "one pot" in sequenza una condensazione aldolica, una disidratazione dell'aldolo così ottenuto ed un'idrogenazione catalizzata dal metallo di transizione, con formazione di prodotti di interesse nel settore farmaceutico e delle fragranze.

La deidrogenazione, mediante trasferimento di idrogeno ad un opportuno accettore, in particolare stirene, di alcoli secondari a chetoni in presenza di catalizzatori a base di  $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$  è stata riportata come migliorativa rispetto a quanto precedentemente noto da Zaccheria per il gruppo di Psaro e Ravasio (Milano). Tale procedura risulta selettiva per gli alcoli secondari, mentre gli alcoli primari non sono reattivi.

Un'altra reazione di ossidazione selettiva accoppiata con una disidratazione di carboidrati, catalizzate entrambe dal medesimo catalizzatore a base di fosfato di vanadile, è stata mostrata da Raspolli Galletti in un lavoro congiunto tra gruppi di Pisa e Roma. Il prodotto così ottenuto, 2,5-furandicarbaldeide, avrebbe applicazioni per la sintesi di farmaci, fitofarmaci e, come monomero, per la preparazione di polimeri speciali.

L'ottenimento di interessanti derivati eterociclici mediante ciclocarbonilazione di allilfenoli catalizzata dal palladio è stata riportata da Mele per il gruppo di Vasapollo (Lecce).

L'uso di polveri metalliche nanostrutturate, studiate da vari ricercatori nel gruppo di Salvadori (Pisa) come precursori di catalizzatori utili per reazioni di idrogenazione, ossidazione ecc., è stato presentato in più poster; significativo l'interessante risultato nell'ossidazione di substrati organici, in particolare tioli a disolfuri, riportato da M. Vitulli.

Particelle colloidali d'oro sono state confrontate come catalizzatori per l'ossidazione del glucosio con analoghe particelle di Ag, Pd e Pt;

il gruppo di M. Rossi (Milano) ha trovato che le particelle di oro sono molto più attive e che la loro vita relativamente breve può essere prolungata aggiungendo carbone od ossido di titanio come stabilizzante. La preparazione di nanoclusters di oro e di oro/palladio, dispersi in maniera omogenea su resine polimeriche a porosità controllata, e alcune prove preliminari di attività catalitica in reazioni di ossidazione sono state l'oggetto di un lavoro congiunto tra ricercatori di Padova e di Milano, che è stato presentato da Corain (Padova).

L'uso di sali di oro risulta altresì efficace nella sintesi e nella funzionalizzazione di anelli indolici di ampio interesse nel settore farmaceutico. Le proprietà multiple di tale catalizzatore, incluse quelle di acido di Lewis, sono state sottolineate da Marinelli (L'Aquila).

Catalizzatori acidi solidi (H-mordeniti) sono stati impiegati con successo al posto di acidi di Lewis o di Brønsted, operanti in fase omogenea, per l'idrossimetilazione di 2-metossifenolo ad alcol vanillico dal gruppo di Cavani (Bologna). Altre interessanti comunicazioni sono state presentate da vari ricercatori sulla sintesi di nuovi catalizzatori, sull'utilizzo di metodiche di reazione bifasiche e sulla migliore comprensione dei parametri critici di diverse reazioni di potenziale interesse industriale.

I vantaggi e gli svantaggi dell'impiego di "chemocatalizzatori" omogenei o eterogenei in confronto a metodologie tradizionali non catalitiche per la produzione di "fine chemicals" sono ben noti e possono essere così riassunti: possibilità sovente di semplificare gli schemi di sintesi e di migliorare la produttività, ottenere reazioni ad alti livelli di chemo-, regio- o enantioselettività, ridurre i reflui, ma difficoltà di disporre talvolta di catalizzatori proprietari, di riprodurre i risultati ottenuti su substrati modello su substrati di interesse pratico, di raggiungere le specifiche di purezza richieste per il prodotto di reazione, quali ad esempio l'eccesso enantiomerico, l'assenza di metalli pesanti e di ceneri, senza dover ricorrere a procedimenti successivi di purificazione ecc. Altri fattori che devono essere considerati nel confronto tra i diversi metodi di sintesi per poter verificare il vantaggio di uso di un processo "chemocatalitico" in alternativa a procedimenti non catalitici o che utilizzano "biocatalizzatori" sono: la scala di produzione, la versatilità del processo, il tempo necessario per la messa a punto e sviluppo del procedimento, la disponibilità di reattori adeguati, il know-how necessario per la preparazione e/o l'uso di catalizzatori, la stabilità e la maneggevolezza di reattivi e catalizzatori, la sicurezza di conduzione di processo, la riproducibilità di risultati, l'assenza di brevetti preesistenti che possono impedire in parte o completamente la realizzazione della metodologia sintetica scelta e, ultimo ma fondamentale, il costo globale (materie prime, occupazione reattori, mano d'opera, ecologia, spese generali). I ricercatori, soprattutto accademici, devono essere consapevoli di tutto ciò per far sì che le notevoli potenzialità applicative della catalisi, espresse anche in questo convegno di Lericci, si traducano in realtà produttiva industriale.