



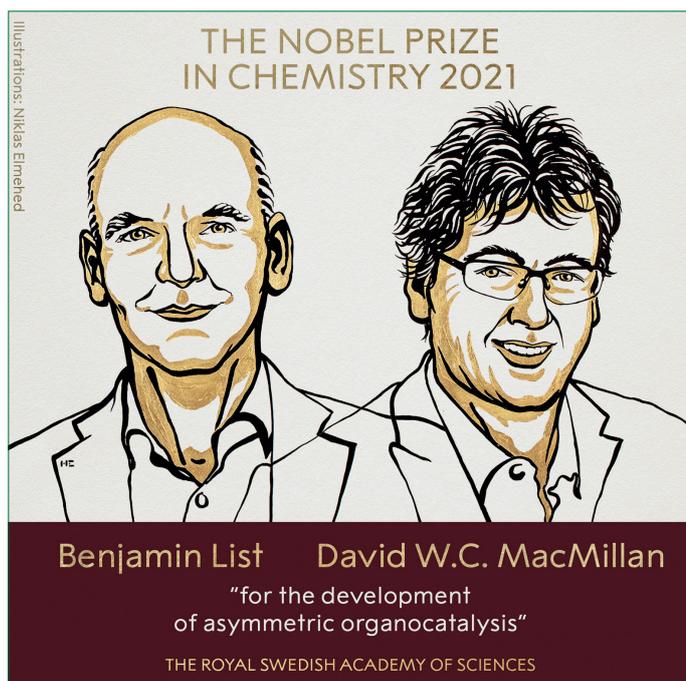
Marco Bandini<sup>a</sup>, Maurizio Benaglia<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Chimica “Giacomo Ciamician” - Alma Mater Studiorum - Università di Bologna  
marco.bandini@unibo.it

<sup>b</sup>Dipartimento di Chimica - Università degli Studi di Milano  
maurizio.benaglia@unimi.it

# LA CATALISI ORGANICA ASIMMETRICA: IL NOBEL PER LA CHIMICA 2021 PREMIA LA SINTESI SEMPLICE, SELETTIVA E SOSTENIBILE

*Il premio Nobel per la Chimica 2021 è stato assegnato a Benjamin List e David MacMillan per i loro contributi pionieristici nella catalisi asimmetrica organica. Le loro intuizioni hanno ispirato una nuova branca della sintesi stereoselettiva che consente la preparazione di composti chirali come singolo stereoisomero, impiegando molecole organiche chirali a basso peso molecolare. Tale metodologia coniuga la selettività della biocatalisi con la flessibilità della catalisi organometallica e delinea nuove prospettive per la sintesi organica in ambito accademico ed industriale.*



## La catalisi chimica e la società moderna

Il termine catalisi fonda le proprie origini nella prima metà del XIX secolo, quando il chimico svedese Jöns Jacob Berzelius lo impiegò per la prima volta per descrivere una specie chimica in grado di accelerare o, meno frequentemente, rallentare una trasformazione chimica. Il termine ha un'etimologia greca che significa “sciogliere”, che si riconduce alla capacità di queste specie di disconnettere legami chimici fra atomi per poi formarne dei nuovi (principio base delle trasformazioni chimiche).

Durante questi due secoli di ricerca i principi della catalisi chimica hanno beneficiato di un continuo sviluppo attraverso sforzi congiunti non solo in ambito chimico, ma attraverso approcci multidisciplinari, vista anche la natura con spiccato carattere applicativo di questa disciplina scientifica. La catalisi chimica sovrintende l'evoluzione dei processi naturali appartenenti al mondo sia animale che vegetale ed il suo impatto sulla quotidianità è ulte-



Fig. 1 - La catalisi chimica si candida come tecnologia chiave per raggiungere un'economia circolare

riormente enfatizzato se si considera che dell'80% dei manufatti di origine sintetica con cui noi quotidianamente ci interfacciamo hanno previsto almeno un processo sintetico di origine catalitico durante la loro preparazione. In aggiunta, i processi catalitici trovano applicazioni anche nello sfruttamento di combustibili solari ed in tutto il comparto energetico che coinvolge l'utilizzo di risorse rinnovabili.

Non è quindi sorprendente registrare come la catalisi sia la metodologia numero 1 nel bacino dell'industria chimica moderna, che contribuisce per più del 35% al prodotto interno lordo mondiale e genera oltre 120 milioni di posti di lavoro

[1].

Fra gli innumerevoli aspetti che continuano ad eleggere la catalisi chimica come una scienza di frontiera e di eccellenza non si può non menzionare la legge delle "3-S", in quanto aspetti chiave e mandatori per le filiere produttive mondiali come Sostenibilità, Semplicità e Selettività sono efficacemente e simultaneamente coniugati in questa metodologia (Fig. 1) [2]. Un manifesto internazionale di tale impatto è evincibile nel fatto che la "Catalisi" è l'unica tecnologia menzionata nei 12 principi fondamentali caratterizzanti la "Chimica Verde" [3].

Come facilmente immaginabile, il conseguimento di tali importanti obiettivi globali non può prescindere da un continuo supporto della ricerca scientifica di base dedicata alla progettazione/realizzazione di catalizzatori chimici sempre più performanti. In quest'ottica si sottolinea come gli attuali programmi di finanziamento per la ricerca in ambito di sostenibilità, abbiano specifici e frequenti richiami alla catalisi, come mezzo indispensabile per affrontare la lotta ai cambiamenti climatici: la più grande sfida dell'umanità nel XXI secolo.

### La catalisi organica asimmetrica

Il premio Nobel per la Chimica 2021 è stato assegnato a Benjamin List e David W.C. MacMillan per il loro contributo allo sviluppo della "organocatalisi asimmetrica". Ma cosa si intende per catalisi asimmetrica? Il termine si riferisce alla capacità di certi catalizzatori di promuovere preferenzialmente la formazione di uno dei due enantiomeri di un composto chirale. Una molecola organica che non contenga un piano di simmetria o un centro di inversione è detta chirale ed esiste in due enantiomeri, due forme speculari e non sovrapponibili, esattamente come la mano destra e sinistra dello stesso individuo (da cui il termine chirale prende il nome, χείρ χεῖρός, mano in greco antico, Fig. 2).

Due enantiomeri, essendo oggetti identici sotto molti punti di vista, hanno proprietà chimico-fisiche identi-



Fig. 2 - Sintesi asimmetrica: enantiomeri e molecole chirali

che, non sono distinguibili o separabili con le normali tecniche analitiche, ma mostrano spesso caratteristiche chimiche diverse e una differente attività quando reagiscono con un altro oggetto chirale enantiopuro. In natura ci sono moltissime molecole che si trovano come singolo enantiomero, basti pensare al nostro organismo, costituito da biomolecole e da amminoacidi naturali, che esistono in una sola forma enantiomerica. Quando un farmaco chirale interagisce con il nostro organismo, non sorprende che un enantiomero del principio attivo somministrato venga “riconosciuto” dal nostro sistema in modo diverso dall’altro, esattamente come quando la mano destra di un individuo stringe la mano destra o la mano sinistra di un altro individuo (Fig. 2).

La sintesi selettiva, solo dell’enantiomero desiderato, per quanto estremamente difficoltosa, è quindi fondamentale ed è un tema più che mai attuale, se si pensa che ormai il 90% dei farmaci in commercio è costituito da sostanze chirali, e che, in base alle norme regolatorie in vigore in tutto il mondo, devono essere commercializzate come enantiomeri puri. Come si può preparare preferenzialmente una molecola rispetto ad un’altra virtualmente identica e che differisce solo per l’orientazione degli atomi nello spazio? Ci sono diverse strategie (Fig. 3): se possibile, si può partire da un substrato già enantiomericamente puro, disponibile in natura, ma tale approccio è limitato dalla struttura della molecola di partenza (caso a). Oppure si possono usare reagenti chirali o si può adottare la strategia dell’ausiliario chirale, un elemento strutturale enantiopuro, che viene introdotto nella molecola per poter guidare la formazione preferenziale di un isomero e che può essere poi rimosso (casi b e c); entrambe le metodologie prevedono tuttavia l’uso di quantità stechiometriche di reagenti (anche se l’ausiliario in linea di principio può essere recuperato e riciclato in una nuova reazione).

Tuttavia il metodo migliore è sicuramente la catalisi asimmetrica, in cui un composto enantiopuro (il catalizzatore) è usato in quantità substechiometrica per promuovere la reazione enantioselectiva, cioè per sintetizzare uno solo dei due enantiomeri del prodotto desiderato.

Come catalizzatori chirali tradizionalmente sono stati usati enzimi (biocatalisi) e complessi metallici

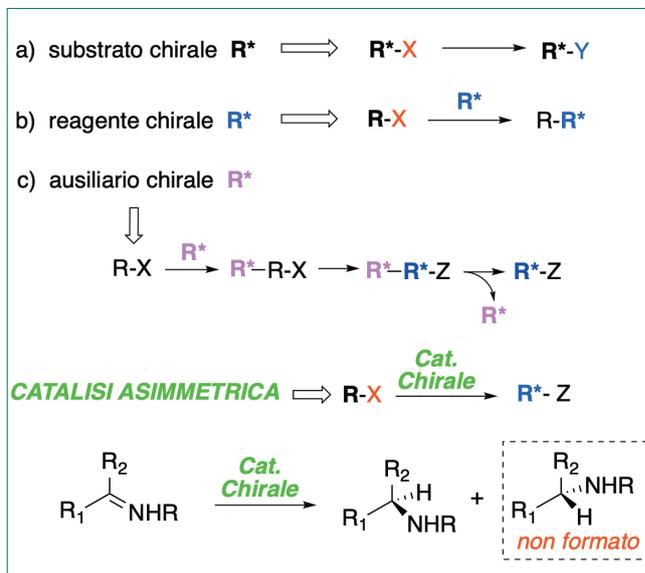


Fig. 3 - Strategie sintetiche per la preparazione di molecole chirali: la catalisi asimmetrica

(catalisi organometallica); ma i premi Nobel 2021 per la Chimica hanno contribuito in maniera decisiva a dimostrare che una terza via era possibile e un’altra classe di catalizzatori poteva essere impiegata con successo: i catalizzatori organici. È possibile sviluppare e realizzare reazioni stereoselettive, promosse da quantità catalitiche di piccole molecole organiche chirali, capaci di agire con diversi meccanismi di attivazione, comportandosi come acidi o basi di Brönsted, o come acidi o basi di Lewis.

## I Premi Nobel 2021 ed il loro contributo alla catalisi asimmetrica organica

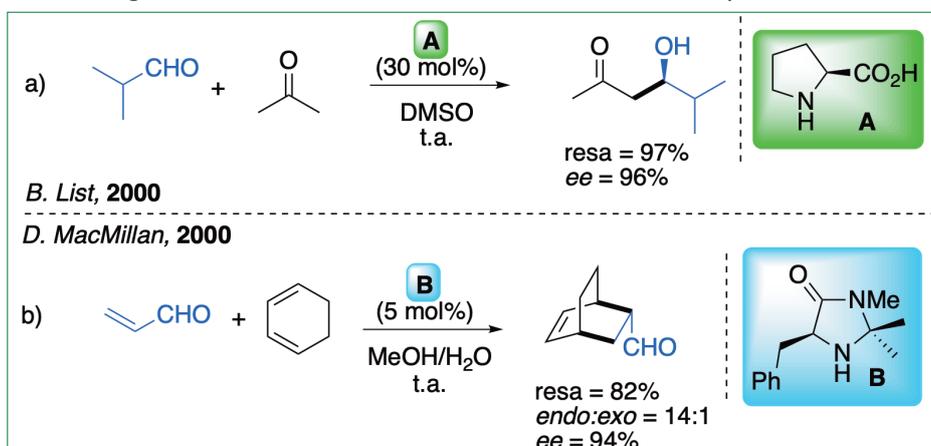
I vincitori del premio Nobel per la Chimica 2021, Benjamin List (Max Planck Institut für Kohlenforschung) e David William Cross MacMillan (Princeton University), hanno numerosissimi aspetti che li accomunano e non solo sul fronte prettamente scientifico. Entrambi nascono nel 1968 raggiungendo, quindi, il conseguimento del Premio Nobel in giovane età (53 anni), se confrontata con quella dell’albo dei Nobel Laureati. Questo aspetto ha un immediato riflesso nella recente introduzione in letteratura dei principi base della “Catalisi Asimmetrica Organica” che fondano le loro origini non più tardi di due decenni fa. E qui ne consegue il secondo singolare allineamento dei due scienziati, in quanto



i due articoli pioneristici che hanno indubbiamente segnato l'inizio dell'era della catalisi asimmetrica organica hanno entrambi visto la luce nel 2000 e sulla prestigiosa rivista della Società Chimica Americana, *The Journal of American Chemical Society* [4]. Sebbene entrambi questi lavori siano stati concepiti in laboratori di ricerca presso Istituti americani, The Scripps Research Institute (BL) e University of California-Berkeley (DWCM), i due scienziati sono accomunati da origini europee. Infatti, mentre BL nasce a Francoforte, acquisisce il PhD in Austria e completa la sua educazione scientifica in California (The Scripps Research Institute), prima di conseguire una posizione di ricerca indipendente al Max Planck Institute, DWCM acquisisce i primi rudimenti di chimica a Glasgow (UK) per poi attraversare l'oceano ed intraprendere una lunga attività di formazione, prima, e ricerca indipendente poi, nelle più acclamate università statunitensi (University of California-Irvine (PhD), Harvard University (PostDoc), University of California-Berkeley, California Institute of Technology e, infine, Princeton University). In ambito scientifico, l'intuizione che li ha accomunati risiede nella possibilità di eseguire reazioni organiche stereoselettive (il grado più elevato di selettività da conseguire in trasformazioni chimiche) in assenza di metalli e mimando la formidabile efficacia di macrosistemi biologici come cellule o enzimi ma impiegando composti organici a basso peso molecolare e di facile reperibilità. Nel dettaglio, List dimostra come l'attività cataliti-

ca in processi di condensazione aldolica esplicita dalle classe-I degli enzimi aldolasi poteva essere mimata ed ampliata in termini di applicabilità, impiegando semplicemente la  $\alpha$ -prolina (amminoacido ciclico naturale, **A**, Schema 1a). Alla base di questa intuizione rivoluzionaria si ergono gli studi che BL stava conducendo in collaborazione con il compianto Carlos F. Barbas III (1964-2014) sull'impiego di anticorpi di sintesi in processi catalitici. Analogamente, MacMillan ipotizza e dimostra sperimentalmente il parallelismo chiave nell'attivazione elettrofila di composti carbonilici tramite l'impiego di semplici ammine secondarie chirali (imidazolidinoni, **B**) con la ben nota attivazione promossa da acidi di Lewis a base metallica (*LUMO-lowering activation*, Schema 1b). Anche in questo caso, l'interesse scientifico di MacMillan verso lo sviluppo di manipolazione sintetiche complesse basate sull'impiego di acidi di Lewis può considerarsi una delle principali fonti ispiratrici che hanno guidato lo scienziato verso questa intuizione pionieristica. Entrambe le metodologie, infine, condividono l'impiego di molecole chirali in grado di collocare gli stereocentri presenti nel proprio scheletro molecolare in una regione dello spazio prossima al centro, consentendo così di ottenere i prodotti di reazione con elevatissimi gradi di stereoselezione. Nasce, quindi, una nuova branca della sintesi asimmetrica, che affianca la ben nota catalisi organometallica asimmetrica e di cui ne eguaglia il numero di pubblicazioni annue in meno di un decennio [5].

L'interesse per questa metodologia di sintesi permea la comunità scientifica molto rapidamente coniugando aspetti imprescindibili come selettività e sostenibilità. Negli anni a seguire, i due scienziati continuano a lasciare un segno indelebile in questo settore della ricerca di base, sviluppando nuovi catalizzatori organici chirali che hanno reso possibile la rivisitazione di trasformazioni chimiche note in chiave moderna ma anche l'esplorazione di nuove



Schema 1 - Le intuizioni di List (a) e MacMillan (b) nel poter promuovere processi enantioselettivi come la condensazione aldolica e la reazione di Diels-Alder in presenza di "piccole" molecole organiche chirali. *La organocatalisi asimmetrica ha così il suo inizio*

reattività. Tali sforzi sono poi sfociati nella pronta disponibilità di diversità e complessità chimica (sintesi di prodotti naturali) e hanno costituito una fertile piattaforma su cui implementare altre “enabling technologies”, come fotocatalisi, elettrocatalisi, catalisi in flusso..., che, a tutt’oggi, stanno rivoluzionando il ruolo della sintesi organica chimica nel mondo accademico ed industriale.

## La catalisi organica: prospettive e futuri sviluppi

È facile prevedere che la progettazione di nuovi catalizzatori organici chirali, così come lo sviluppo di nuove reazioni, continueranno ad essere al centro dell’attenzione della comunità scientifica chimica. La combinazione dell’organocatalisi con differenti metodologie di attivazione di molecole organiche sta aprendo strade inesplorate e offrendo nuove opportunità per realizzare trasformazioni sempre più selettive ed efficienti. Ad esempio, l’impiego sinergico di catalizzatori organici con la luce e i fotocatalizzatori permette di modificare drasticamente le caratteristiche elettroniche delle molecole organiche e di conferire loro una reattività nuova e alternativa a quella tradizionale. D. MacMillan è stato uno dei pionieri anche nello sviluppo di tale approccio ed il primo a introdurre il termine SOMO (Single Occupied Molecular Orbital) per descrivere quelle reazioni caratterizzate dalla formazione di intermedi radicalici, estremamente reattivi, proprio grazie all’utilizzo di un organocatalizzatore e della luce [6].

Un’altra sfida sarà sicuramente la messa a punto di catalizzatori sempre più efficienti, dal punto di vista dell’efficienza chimica, e in grado di promuovere le reazioni in quantità sempre minori. Non a caso B. List, nel suo intervento telefonico nel giorno dell’annuncio dell’assegnazione del prestigioso riconoscimento, rispondendo a una domanda di un giornalista, ha indicato proprio nello sviluppo negli ultimi anni di catalizzatori “estremamente reattivi” e in grado di promuovere reazioni non facilmente realizzabili con altri metodi catalitici, l’aspetto più innovativo e “rivoluzionario” dell’organocatalisi, che, da vent’anni, continua a pro-

porre nuovi catalizzatori e nuove reazioni per assemblare molecole complesse [7].

Tale aspetto di efficienza sempre maggiore dei catalizzatori si lega naturalmente ad un altro tema centrale negli anni futuri, cioè l’applicazione dell’organocatalisi asimmetrica nell’industria. Un problema relativo alla sua applicazione su scala industriale è rappresentato dall’attivazione generalmente bassa che i catalizzatori organici esercitano sui substrati di reazione, con conseguenti alte percentuali di catalizzatori richieste per promuovere le reazioni in tempi accettabili. In effetti, tale problema è comune a molti catalizzatori chirali, che solo in pochi casi soddisfano i requisiti di sicurezza e di impatto ambientale, i vincoli economici e gli aspetti di proprietà intellettuale richiesti per un loro utilizzo nell’industria. Da qui la necessità di sviluppare organocatalizzatori più efficienti e più attivi.

Tuttavia, in realtà, alcuni processi basati sull’organocatalisi asimmetrica sono già stati implementati su scala multi-kg o nel processo di produzione, a dimostrazione di come la catalisi organica sia e possa rappresentare anche in futuro un’opzione percorribile nella preparazione di principi attivi farmaceutici (API) commerciali (Fig. 4) [8]. Ad esempio, sono state applicate strategie organocatalitiche nello sviluppo di processi per la preparazione del Letemovir [9], principio attivo del farmaco antivirale Prevydis, del Censavudine (già noto come Festinavir) [10], analogo nucleosidico antivirale, e di un altro composto con attività antivirale, Uprifosbuvir [11].

Non vi è dubbio che la catalisi organica asimmetrica troverà sempre più applicazione nella sintesi organica di principi attivi e nella sintesi totale di prodotti naturali, in chimica farmaceutica così come nello sviluppo di processi innovativi, efficienti e sostenibili.

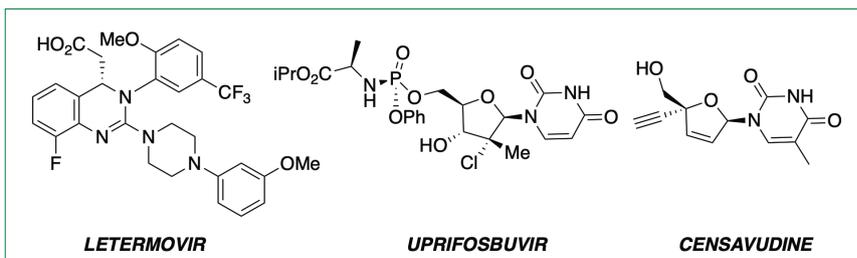
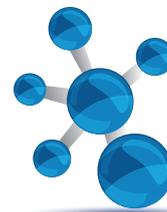


Fig. 4 - Applicazioni di organocatalizzatori chirali nella sintesi di principi attivi farmaceutici



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Economic Importance of Catalysts, in *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, J. Hagen (Ed.), cap. 17, pp. 459-462, Wiley-VCH, 2015.
- [2] R.A. Sheldon, *J. R. Soc. Interface*, 2016, **13**, 20160087.
- [3] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [4] a) B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395; b) K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243.
- [5] a) B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5413; b) D.W.C. MacMillan, *Nature*, 2008, **455**, 304.
- [6] T.D. Beeson, A. Mastracchio *et al.*, *Science*, 2007, **316**, 582.
- [7] L. Schreyer, P.S.J. Kaib *et al.*, *Science*, 2018, **362**, 216.
- [8] F. Xu *Organocatalysis for asymmetric synthesis - From lab to factory*, in *Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries*, P.J. Dunn, K.K. (Mimi) Hi, M.J. Krische, M.T. Williams (Eds.), Wiley, 2013, Chapter 14.
- [9] C.K. Chung, Z. Liu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 10637.
- [10] M.D. Eastgate, M.A. Schmidt, K.R. Fandrick, *Nature Rev.*, 2017, **1**, 1.
- [11] D.A. DiRocco, Y. Ji *et al.*, *Science*, 2017, **356**, 426.

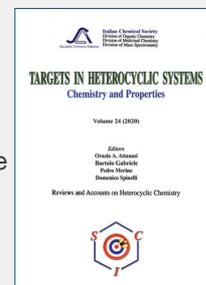
### Asymmetric Organic Catalysis: The 2021 Nobel for Chemistry Awards Simple, Selective and Sustainable Synthesis

The 2021 Nobel Prize in Chemistry was assigned to Benjamin List and David MacMillan for their pioneering contributions in the asymmetric organocatalysis. Their discoveries have inspired a new area in the stereoselective synthesis, enabling chiral molecules to be obtained as a single stereoisomer by means of chiral organic compounds with low molecular weight. The methodology merges the selectivity of biocatalysis with the substrate scope of organometallic catalysis, and open new avenues for organic synthesis in Academia as well as Industry.

## LIBRI E RIVISTE SCI

### Targets in Heterocyclic Systems Vol. 24

È disponibile il 24° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele, Pedro Merino e Domenico Spinelli  
[http://www.soc.chim.it/it/libri\\_col-lane/th/s/vol\\_24\\_2020](http://www.soc.chim.it/it/libri_col-lane/th/s/vol_24_2020)



Sono disponibili anche i volumi 1-23 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI ([www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo](http://www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo)), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open
  
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

**Per informazioni e ordini telefonare in sede,  
06 8549691/8553968, o inviare un messaggio  
a [segreteria@soc.chim.it](mailto:segreteria@soc.chim.it)**