



## SINTESI PER VIA FOTOCHIMICA DI COMPOSTI ETEROCICLICI

*In questo articolo viene descritto, utilizzando la bibliografia più recente disponibile, l'uso di processi fotochimici, la maggior parte dei quali caratterizzati dall'impiego di tecniche di tipo fotocatalitico e di flusso, per la sintesi di alcune tipologie di composti eterociclici, ampiamente usati in campo farmaceutico e fitosanitario, quali azetidina, aziridine, furani, imidazoli, ossazoli, ossoetani, piperidine, pirazoli, piridine e chinazoline.*

Questo articolo vuole essere una breve rassegna dei progressi ottenuti utilizzando tecniche fotochimiche nel campo della sintesi di composti eterociclici. I composti eterociclici sono da molto tempo al centro dell'attenzione dei chimici perché rappresentano la gran parte dei composti impiegati a scopo farmaceutico, oltre ad essere componenti essenziali di molti fitofarmaci. Il possibile uso della luce per la sintesi di questi composti è sicuramente un obiettivo importante ai fini della messa a punto di tecnologie sostenibili. Ma se la fotochimica dell'Ottocento, con i lavori pionieristici di Ciamician e Paternò, aveva aperto la strada alla preparazione di nuovi legami C-C, C-O, C-N, l'oggetto della ricerca attuale deve essere centrato su obiettivi diversi e cioè: l'utilizzo di luce visibile al posto della radiazione ultravioletta, cosa realizzabile in molti casi con l'impiego di catalizzatori, l'impiego di tecniche a flusso [1, 2] che permettono di evitare l'uso di apparecchiature in vetro in ambito industriale e l'incremento di regio- e stereo-selettività delle reazioni al fine di aumentarne la compatibilità ambientale.

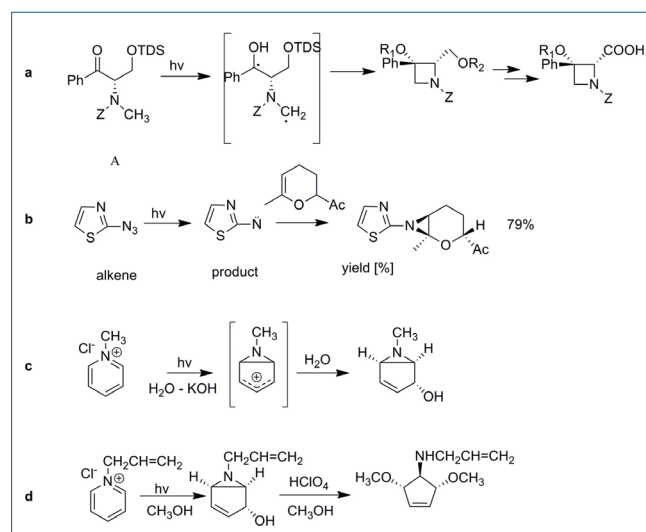
### Sintesi di azetidina

Lo scheletro delle azetidina è presente in molte molecole bioattive ed anche in sostanze naturali. Le più note sostanze con attività farmacologica sono l'azelidipine, con attività antiipertensiva, il cobimetinib, un composto ad attività antitumorale, e lo ximelagatran, un anticoagulante orale. La azetidina possono essere preparate in forma otticamente pura partendo da aminochetoni [3]. Dopo una serie di step sinte-

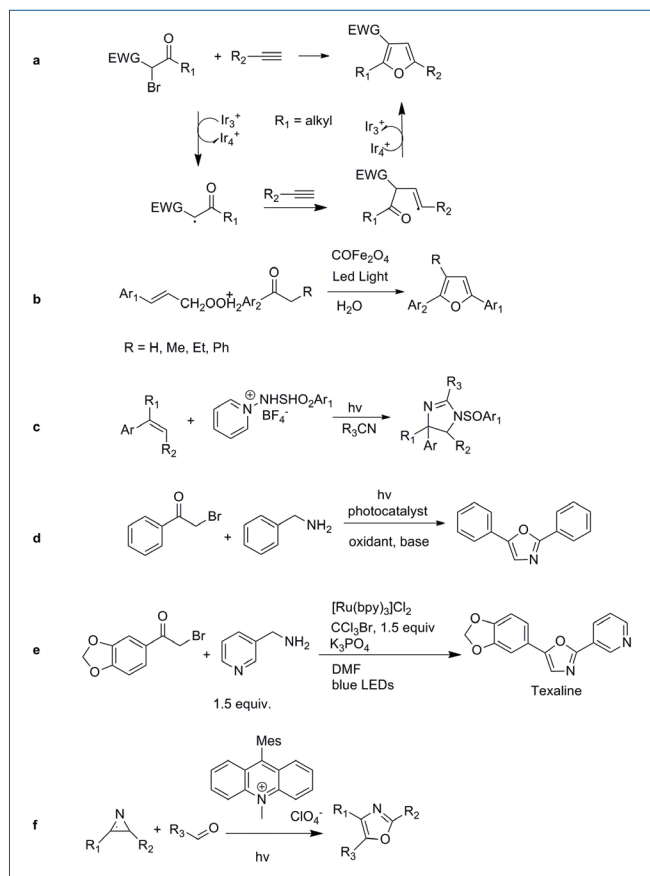
tici, il composto A è stato preparato e sottoposto ad irradiazione per dare un'azetidina con configurazione 2R (Schema 1a). In questo caso, viene impiegata come sorgente di irradiazione una lampada ad alta pressione a vapori di mercurio.

### Sintesi di aziridine

Le aziridine sono ben note per la loro attività biologica. Sono stati riportati composti utilizzati che risultano inibitori della cistein proteasi, altri con proprietà antibatteriche, antifungine, antitumorali, ed antimalariche. La sintesi di aziridine può essere realizzata usando diverse procedure. Fra le altre, quando il 2-azido-1,3-tiazolo reagisce con un doppio legame, si forma un nitrene tripletto, che può dare inserzione



Schema 1 - Sintesi di azetidina ed aziridine



Schema 2 - Sintesi di furani ed ossazoloni

ad un doppio legame per formare un'aziridina [4]. La reazione, che viene effettuata in un reattore ad immersione con una lampada a vapori di mercurio ad alta pressione, procede particolarmente bene con enol eteri (Schema 1b).

Un'altra strada per sintetizzare aziridine è rappresentata dalla reattività dei sali di piridinio. Infatti, le aziridine possono essere ottenute per trasposizione (ottenuta per irradiazione con una lampada a vapori di mercurio a media pressione) dei sali di piridinio in maniera anche stereoselettiva [5, 6]. Un esempio di questa reattività è riportato nello Schema 1c. Se poi l'aziridina viene trattata con un nucleofilo, è possibile osservare una reazione di apertura dell'aziridina per dare un ciclopentene (Schema 1d) [6, 7].

### Sintesi di furani

I furani sono spesso stati inglobati in farmaci sfruttando la capacità di questo anello di essere biosostero dell'anello benzenico. Furani possono essere ottenuti attraverso una reazione di composti

$\alpha$ -bromo- $\beta$ -dicarbonilici ed alchini. La reazione avviene con luce visibile, utilizzando LED a luce bianca, in presenza di un complesso di iridio come catalizzatore (Schema 2a) [8]. Le rese variano fra il buono (40-50%) e l'eccellente (80-90%).

Fra le procedure recenti in grado di portare alla formazione di furani per via fotochimica è interessante un metodo basato sulla reazione fra acido cinnamico e un chetone in presenza di nanoparticelle di  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  irradiati con un LED a luce bianca (Schema 2b) [9]. Inoltre, la reazione ha luogo in acqua, un'alternativa sicuramente più verde rispetto all'uso dei solventi organici. Le rese sono molto alte (80-90%). In alcuni esperimenti la reazione avviene anche in assenza del catalizzatore ma le rese sono più basse. Il catalizzatore può essere recuperato e riusato per oltre sette volte senza perdita di efficacia.

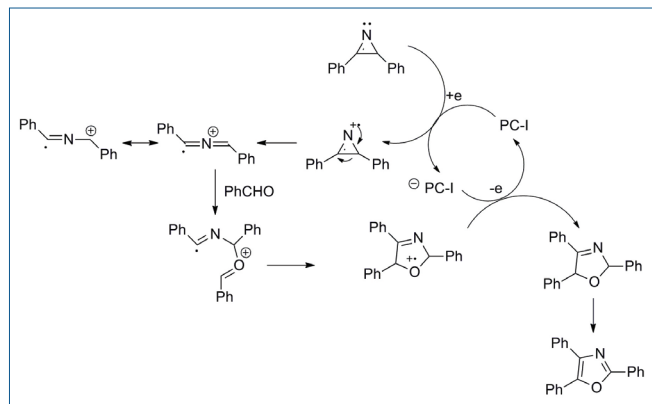
### Sintesi di imidazoli

Molti composti naturali, soprattutto alcaloidi, contengono l'anello imidazolico. Questo anello è presente in molte molecole biologicamente importanti come l'istidina e l'istamina. Molti farmaci contengono l'anello imidazolico e vengono usati come antifungini, antibiotici o sedativi (midazolam). Derivati imidazolici (imidazoline) possono essere sintetizzati da un alchene e un sale di piridinio [10]. Le migliori condizioni per effettuare la reazione sono acetonitrile come solvente, 1% mol di  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  come catalizzatore e LED blu con emissione fra 380 e 500 nm (Schema 2c). Le rese sono più che soddisfacenti (80-95%).

### Sintesi di ossazoloni

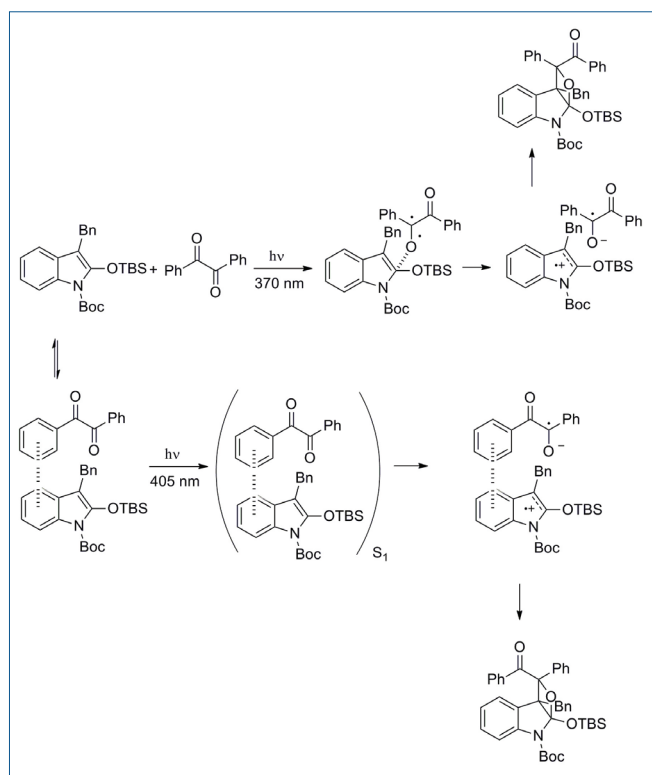
Gli ossazoloni sono contenuti in molti composti con attività biologica significativa. È stato riportato il loro uso come antibatterici, antifungini, antivirali, antitubercolari, antitumorali, antiinfiammatori e analgesici. Un metodo semplice ed elegante per ottenere ossazoloni consiste nel mescolare insieme un  $\alpha$ -bromoacetone e una benzilammina, con l'aggiunta di un catalizzatore metallico, un additivo e un solvente appropriato. Le condizioni di reazione sono state ottimizzate dagli autori nella reazione fra bromoacetone e benzilammina ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ ,  $\text{CCl}_3\text{Br}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DMF, LED blu) (Schema 2d) [11].

Al fine di verificare l'applicabilità del metodo alla sintesi di sostanze naturali biologicamente attive, è stata realizzata con buone rese (71%) la sintesi della



Schema 3 - Possibile meccanismo per la reazione riportata nello Schema 2f

textalina, un agente antimicobatterico (Schema 2e). Un altro metodo utilizzabile per ottenere ossazoli trisostituiti è la reazione fotocatalizzata fra azirine e un'aldeide (Schema 2f) [12]. Il miglior fotocatalizzatore per questa reazione è stato il composto indicato come PC-I la cui struttura è mostrata nello Schema 2f, mentre le condizioni migliori per effettuare la reazione sono state trovate quando questa viene condotta in presenza di setacci molecolari (4 Å) e  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , irradiando la miscela con un LED blu.

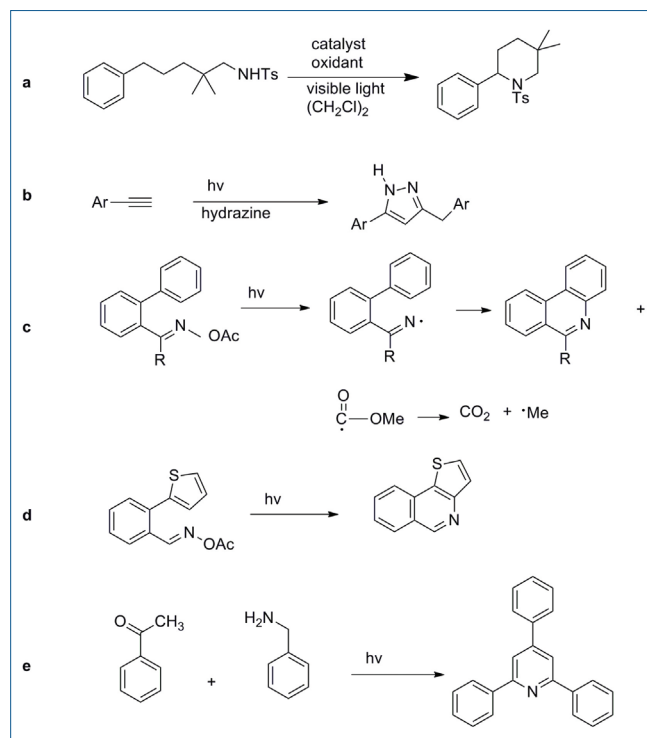


Schema 4 - Sintesi di ossoetani da derivati indolici

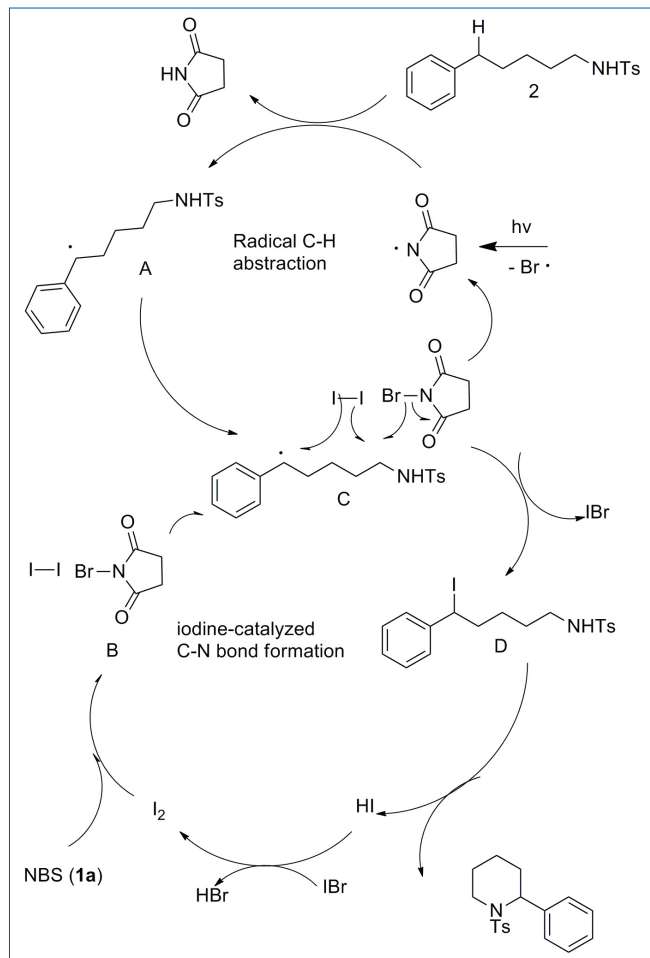
Un possibile meccanismo di reazione viene riportato nello Schema 3.

## Sintesi di ossoetani

La struttura degli ossoetani è presente in alcune molecole naturali con attività biologica rilevante. Il più significativo è sicuramente il paclitaxel. La procedura di elezione per la sintesi di ossoetani è la reazione di Paternò-Büchi fra un composto carbonilico ed un alchene. Una review piuttosto recente disegna un quadro quasi completo delle potenzialità sintetiche della metodologia [13]. È da notare un contributo recente su derivati indolici che mostra come diversi meccanismi di reazione possono portare ad una regio- e stereoselettività diverse (Schema 4) [14]. È interessante rilevare che questa reazione può essere condotta utilizzando un reattore a flusso. La miscela di reazione, opportunamente degassata, viene immessa nel reattore mediante una pompa ad una velocità tale che il tempo di residenza nel reattore sia di 12 minuti. Il reattore è costituito da un capillare trasparente in PTFE dal diametro interno di 800 μm, un volume complessivo interno di 320 mL e una lunghezza di 63,7 cm. La temperatura viene mantenuta a  $-78^\circ\text{C}$ .



Schema 5 - Sintesi di piperidine, pirazoli e piridine



Schema 6 - Possibile meccanismo di reazione per la sintesi di pirrolidina descritte nello Schema 5

### Sintesi di piperidine

Derivati piperidinici sono stati utilizzati in modi differenti come agenti antitumorali, antimalarici, antivirali, antibatterici, antiipertensivi, analgesici, anti-Alzheimer, antipsicotici e anticoagulanti. Un'interessante procedura di sintesi è stata sviluppata facendo reagire un'ammina in presenza di due equivalenti di NBS e di iodio (5% mol) sotto irradiazione con luce visibile (LED a luce bianca) (Schema 5a) [15]. In queste condizioni il prodotto desiderato viene ottenuto con una resa dell'80%.

Un possibile meccanismo di reazione viene riportato nello Schema 6.

### Sintesi di pirazoli

I farmaci già noti contenenti l'anello pirazolico [pyrazofurin (antitumorale), crizotinib (citoprotettivo), celecoxib e lonazolac (antinfiammatori), difenamizo-

le (analgesico), rimonabant (antiobesità), sildenafil (vasodilatatore), e fezolamide (antidepressivo)] fanno comprendere l'attività di studio su questo composto alla ricerca di nuove possibili applicazioni terapeutiche. La sintesi di pirazoli è stata realizzata usando un processo fotocatalitico che impiega una reazione di accoppiamento di Glaser ed una successiva reazione con derivati idrazinici (Schema 5b) [16]. La reazione è stata ottimizzata utilizzando come substrato il fenilacetilene e come reagente l'idrato di idrazina. La reazione ha luogo per irradiazione con LED blu, in presenza di 4 equivalenti di idrazina,  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (2% mol) come catalizzatore,  $\text{CuI}$  (20% mol) in DMSO. È da notare che la reazione fornisce risultati accettabili anche in presenza di idrazine sostituite (Fig. 1). Le rese sono però notevolmente più basse.

### Sintesi di piridine

L'anello piridinico è presente in molti composti naturali, come vitamine del tipo delle niacine e della vitamina B6, nel coenzima NAD, o in molti alcaloidi, come la trigonellina. Molti farmaci e anche pesticidi contengono questo elemento strutturale. Sono stati riportati composti con attività antimicrobica, antivirale, antiossidante, antidiabetica, antimalarica e antinfiammatoria. Una procedura di sintesi di piridine prevede la formazione di un radicale imminico, generato per irradiazione di acilossime. Questa procedura è stata utilizzata per la sintesi di fenantridine e isochinoline (Schema 5c) [17]. L'irradiazione è stata effettuata usando una lampada a mercurio a media pressione. La formazione del radicale metile è stata determinata via spettroscopia EPR. La reazione può essere estesa in presenza di altri

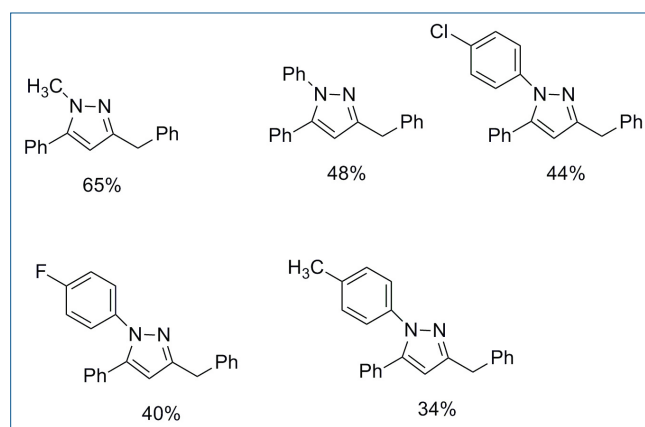
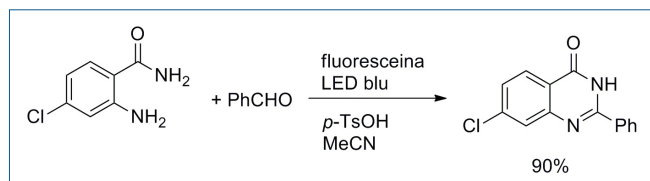


Fig. 1 - Sintesi di pirazoli a partire da idrazine sostituite



Schema 7 - Sintesi di chinazolidinoni

anelli eterociclici nel substrato (Schema 5d). È stata proposta anche un'altra sintesi interessante di 2,4,6-triarilpiridine (Schema 5e) [18]. La reazione viene condotta in metanolo in presenza di 3 equivalenti di benzilammina, viene utilizzato come catalizzatore l'eosina Y e come additivo  $\text{BF}_3$  eterato, irradiando la miscela a 530 nm mediante l'uso di LED.

### Chinazolinoni

Anche questi composti eterociclici mostrano un ampio spettro di attività biologica e farmaceutica come antibatterici, antivirali, antifungini, antinfiammatori e antitumorali. 2-Amminobenzammidi reagiscono con aldeidi in ambiente acido in presenza di fluoresceina e di irradiazione con LED blu (Schema 7) [19]. La reazione potrebbe aver luogo attraverso la formazione di un derivato 2,3-diidrochinazolin-4-one che viene poi ossidato dall'anione radicale dell'ossigeno generato dalla reazione con l'ossigeno della fluoresceina.

### Conclusioni

Gli esempi riportati di applicazione della fotochimica alla sintesi di composti eterociclici mostrano chiaramente le linee di tendenza sulle quali questa disciplina si sta sviluppando. Laddove l'argomento ha un'importanza sostanziale, si cercano metodologie che permettano di aumentare regio- e stereoselettività dei processi. I lavori più datati usano tradizionali lampade ad immersione a vapori di mercurio, sostituiti negli ultimi anni da lampade a LED a luce bianca o blu. Questa trasformazione viene resa possibile dall'incremento delle reazioni che usano sistemi fotocatalitici, che assorbono la luce nel visibile e che rendono possibili processi non realizzabili fino a qualche anno fa.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Buglioni, F. Raymenants *et al.*, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 2752.
- [2] D. Cambié, C. Bottecchia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10276.
- [3] P. Wessig, J. Schwarz, *Helv. Chim. Acta*, 1998, **81**, 1803.
- [4] M. D'Auria, R. Racioppi *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 932.
- [5] R. Ling, M. Yoshida, P.S. Mariano, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 4439.
- [6] T. Damiano, D. Morton, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 2735.
- [7] M. D'Auria, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2021, **20**, 923.
- [8] H. Jiang, Y. Cheng *et al.*, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4884.
- [9] F. Verma, P.K. Singh *et al.*, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 4937.
- [10] J.Q. Chen, W.L. Yu *et al.*, *Org. Chem.*, 2017, **82**, 243.
- [11] T. Chatterjee, J.Y. Cho, E.J. Cho, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6995.
- [12] T.T. Zeng, J. Xuan *et al.*, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4070.
- [13] M. D'Auria *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2019, **18**, 2297.
- [14] J. Mateos, F. Rigodanza *et al.*, *Nature Synth.*, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1038/s44160-022-00191-5>
- [15] H. Zhang, K. Muniz, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 4122.
- [16] Y. Meng, T. Zhang *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 171.
- [17] R. Alonso, A. Caballero *et al.*, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8828.
- [18] R.S. Rohokale, B. Koenig, D.D. Dhavale, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7121.
- [19] R. Wang, S. Liu *et al.*, *Mol. Catal.*, 2021, **509**, 111668.

### Photochemical Synthesis of Heterocyclic Compounds

This article describes, using the most recent bibliography available, the use of photochemical processes, many characterized by the use of photocatalytic and flow techniques, for the synthesis of some types of heterocyclic compounds, widely used in pharmaceutical and plant protection products, such as azetidines, aziridines, furans, imidazoles, oxazoles, oxoethanes, piperidines, pyrazoles pyridines, and quinazolines.