

# CHIMICA & FARMACEUTICA



Facilità di applicazione del  $\text{CeCl}_3$  in sintesi organica

Enrico Marcantoni,  
Laura Marsili  
Scuola di Scienze  
e Tecnologie  
Sezione di Chimica  
Università di Camerino  
enrico.marcantoni@unicam.it

## IL $\text{CeCl}_3$ E LA SINTESI DI SMALL MOLECULE

*Dopo i lavori pionieristici di Kagan e Luche degli anni Ottanta, il tricloruro di cerio ha avuto una continua crescita in sintesi organica. Il suo impiego in sintesi di molecole biologicamente attive diventa particolarmente efficiente con l'aggiunta di NaI al  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  ed in condizioni solvent-free.*

La sintesi organica è stata e continuerà a rimanere una pietra miliare in chimica. Essa fornisce accesso a nuove strutture molecolari con nuove proprietà fisiche, chimiche e biologiche tali da permettere il passaggio dagli antibiotici ai geni e dai polimeri conduttori ai superconduttori. Per questa ragione è nota l'utilità della sintesi organica nel campo della chimica farmaceutica, la quale richiede una sempre maggiore correlazione tra struttura molecolare ed attività biologica.

Due aspetti sono alla base dello sviluppo dell'industria farmaceutica: il primo riguarda la scoperta di nuove molecole farmacologiche attive ed il secondo il miglioramento dell'attività di farmaci già esistenti. In questo contesto i composti di piccola massa molecolare, chiamati "small molecule", giocano un ruolo di primo piano. Il termine "small molecule" non ha una definizione esatta, ma è di solito

usato nel descrivere composti organici il cui peso molecolare è di solito sotto  $2.000 \text{ g mol}^{-1}$ . Certamente molto inferiore rispetto a macromolecole come RNA, DNA e proteine. Le piccole molecole da sempre suscitano interesse in chimica e biochimica in virtù della loro capacità di influenzare le funzioni di macromolecole costituenti i sistemi viventi [1]. Diversi sono i benefici associati all'uso di piccole molecole come agenti terapeutici, incluso l'aumento di stabilità su peptidi nella somministrazione orale, dove i legami peptidici sono facilmente rotti da proteasi. Inoltre la sintesi di piccole molecole è fondamentalmente più semplice rispetto a complesse macromolecole.

In sintesi organica l'inizio del nuovo secolo ha visto la consapevolezza della crescente necessità di sviluppare da parte della comunità industriale, in sinergia con il mondo accademico, nuove strategie di

sintesi sempre più sostenibili [2]. Non si può fermare lo studio soltanto verso la riduzione dei rifiuti prodotti ed all'abbassamento dei costi energetici in un processo di sintesi, ma si ha la necessità di sviluppare metodologie verso nuovi prodotti chimici non ottenibili nel passato [3]. Di tutte le aree della chimica, certamente la chimica farmaceutica con il suo noto elevato volume del rapporto rifiuto/prodotto costituisce la più interessata a questi concetti [4]. Nell'ottica di maggiori considerazioni economiche ed ecologiche, trovano grande interesse strategie di sintesi che sfruttano reazioni in assenza di solvente e che sostituiscono l'impiego di reagenti stechiometrici con catalizzatori [5].

Lo sfruttamento di acidi di Lewis capaci di promuovere importanti trasformazioni organiche trova sempre più posto nell'industria farmaceutica [6]. In particolare, le reazioni che hanno attratto notevole interesse sono quelle promosse da sali dei lantanidi come acidi di Lewis [7]. Per lungo tempo i lantanidi sono stati considerati complementi dimenticati della tavola periodica, negli ultimi anni, tuttavia, le applicazioni dei sali dei lantanidi riguardano quasi tutti gli aspetti delle trasformazioni chimiche. Essi oggi riescono a rappresentare dei promotori ideali per le moderne strategie di sintesi chimica. Anche se i lantanidi vengono spesso chiamati terre rare, in realtà, ad eccezione del promezio che non si trova in natura, essi non sono affatto rari. Ad esempio, il cerio, il più abbondante della serie dei lantanidi, evidenzia una presenza sulla crosta terrestre maggiore di quella mostrata dal cobalto, dallo stagno oppure dallo zinco. Da rilevare inoltre che, in accordo ad alcuni studi sulla tossicità dei sali dei lantanidi, il tricloruro di cerio ( $\text{CeCl}_3$ ) ha quasi lo stesso livello di tossicità del cloruro di sodio [8]. Per questo i sali di cerio hanno guadagnato molta attenzione da parte dell'industria chimica e si può tranquillamente dichiarare che non sono necessarie particolari precauzioni durante il loro utilizzo.

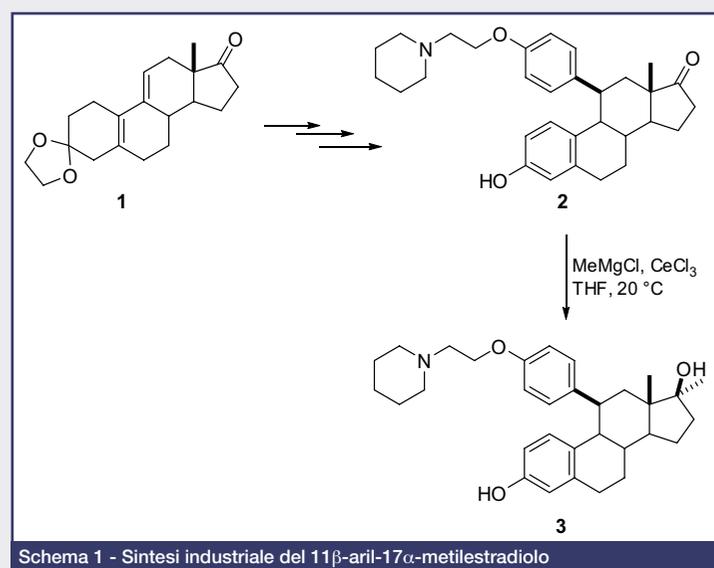
Gli stati di ossidazione più stabili del cerio sono +4 e +3. Anche se i composti di Ce(IV) vengono spesso utilizzati come efficaci ossidanti monoelettronici in una varietà di trasformazioni [9], lo stato di ossidazione più comune del cerio è il Ce(III). Il tricloruro di cerio eptaidrato ( $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) rappresenta la più comune sorgente di Ce(III) commercialmente disponibile. Lo ione di cerio trivalente è senza dubbio un catione "hard" nella terminologia HSAB di Pearson e di conseguenza il  $\text{CeCl}_3$  mostra una forte affinità verso basi "hard" contenenti ossigeno oppure azoto. Poiché l'acidità di Lewis è influenzata dalla densità di carica (vale a dire il rapporto carica/raggio ionico), per la nota proprietà della contrazione lantanidica degli elementi con elettroni 4f, il  $\text{CeCl}_3$  viene considerato in chimica organica un acido di Lewis mild. Certamente la proprietà di essere ottimi acidi di Lewis dei sali dei lantanidi dipende anche dalla natura dell'anione. Ad esempio il triflato di cerio mostra proprietà superiori al  $\text{CeCl}_3$  e, per la sua capacità di idrolizzare lentamente in acqua, trova impiego in miscele THF/ $\text{H}_2\text{O}$  come solvente [10]. La percentuale di acqua non solo influenza la resa della reazione, ma anche la stereochimica stessa in reazioni che possono avvenire con diversa stereoselettività.

Esistono dei rapporti THF/ $\text{H}_2\text{O}$  per mezzo dei quali una maggiore presenza del catione attivo si evidenzia in seguito ad una coordinazione dell'acqua invece del THF.

Purtroppo i triflato sono generalmente piuttosto costosi e quindi i loro impieghi in larga scala risultano essere economicamente svantaggiosi. Di conseguenza l'attenzione dei sali del cerio è rivolta principalmente al  $\text{CeCl}_3$  che, per la sua capacità di acido di Lewis efficiente nel governare chemo-, regio- e stereoselettività in molte reazioni organiche, trova ampie applicazioni sintetiche sia nella forma idrata che nella forma anidra.

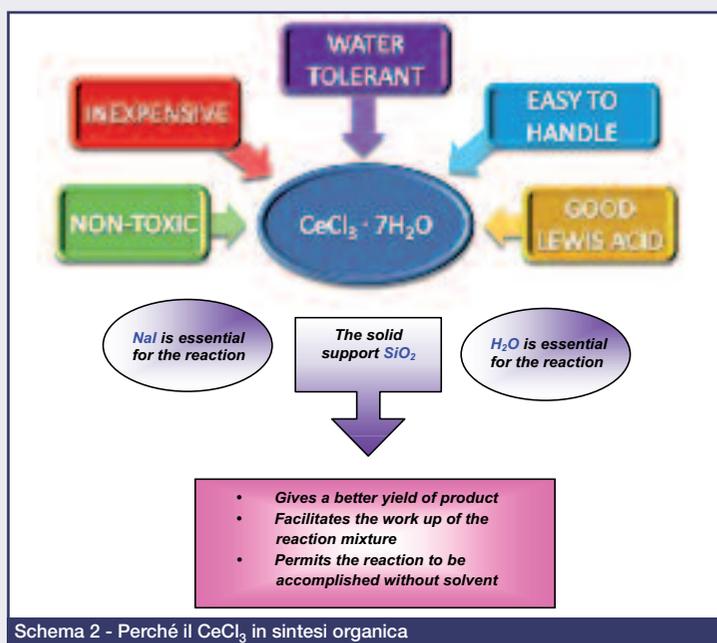
Dopo i primi contributi apparsi intorno agli anni Ottanta da parte di Imamoto, Kagan e Luche, numerose metodologie sono state sviluppate attraverso le quali il  $\text{CeCl}_3$  anidro promuove il trasferimento di un organo litio oppure reagente di Grignard a substrati facilmente enolizzabili [11]. Ricercatori dell'Aventis Pharma hanno sviluppato una nuova molecola, il 11 $\beta$ -aril-17 $\alpha$ -metilestradiolo (**3**), per il trattamento dell'osteoporosi [12]. La strategia prevede come ultimo stadio l'alchilazione stereospecifica alla posizione 17 $\alpha$  dell'arilestrone **2** mediante  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  e  $\text{CeCl}_3$  (Schema 1). Bisogna tuttavia notare che diversi problemi si incontrano nello scaling-up di reazioni con organo cerio, in particolare non è disponibile del  $\text{CeCl}_3$  rigorosamente anidro su una scala di chilogrammi. Inoltre, la procedura per rimuovere l'acqua di cristallizzazione richiede un riscaldamento in alto vuoto al fine di evitare la decomposizione del  $\text{CeCl}_3$  con sviluppo di HCl [13].

La possibilità di impiegare in sintesi organica il  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  come tale risulta pertanto molto vantaggiosa [14], anche se la sua attività come acido di Lewis risulta essere piuttosto moderata [15]. Diversi studi hanno permesso di osservare che l'aggiunta di un anione ioduro aumenta notevolmente l'attività catalitica del  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  [16]. Poiché  $\text{CeCl}_3$  mostra un'attività significativamente minore del sistema  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ , il processo di scambio di alogeno e successiva generazione di specie più solubili non potrebbe spiegare



Schema 1 - Sintesi industriale del 11 $\beta$ -aril-17 $\alpha$ -metilestradiolo

# CHIMICA & FARMACEUTICA



l'effetto promotore dell'anione ioduro. Anche se potrebbe essere prematuro speculare sull'esatto meccanismo dell'anione ioduro, ci sono delle evidenze che suggeriscono attività in fase eterogenea del  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal [17]. Attraverso uno screening delle diverse condizioni di reazione si è osservato che le reazioni catalizzate dal  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal procedono con ottime rese in condizioni di assenza di solvente e con il sistema supportato su di un supporto inorganico come  $SiO_2$  (Schema 2) [18]. Recenti studi cinetici hanno rivelato un'interazione fra il sito catalitico Ce(III) con i gruppi silanoli del supporto che facilita la formazione di un intorno più attivo.

Certamente la semplicità della metodologia ed il costo limitato dei reagenti hanno suggerito di sviluppare addizioni coniugate di tipo Friedel-Crafts su nuclei indolici. La sostituzione avviene con ottime rese esclusivamente in posizione 3 senza la necessità di proteggere l'azoto indolico. Il fatto che il sistema  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal- $SiO_2$  risulti ottimale riguardo la soppressione della tendenza di anelli eteroatomici come l'indolo a polimerizzare in condizioni acide, ha permesso al sistema di trovare notevoli applicazioni [19]. In particolare, il trattamento di indoli con nitroalcheni  $\alpha,\beta$ -disostituiti permette di ottenere  $\beta$ -indolilnitroalcani con delle ottime rese (Schema 3). Le potenzialità sintetiche della metodologia sono evidenti nella preparazione di differenti  $\beta$ -carboline **9**, le quali rappresentano importanti molecole eterocicliche che trovano interesse per l'industria farmaceutica per le loro numerose attività biologiche [20]. La strategia proposta prevede la conversione per semplice riduzione del prodotto **6**, ottenuto mediante reazione promossa dal sistema  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal- $SiO_2$ , nel suo derivato triptaminico **7**. Questo viene convertito facilmente nel corrispondente tetraidro- $\beta$ -carbolina derivato **8** sotto condizioni di Pictet-Spengler. Infine, un processo di aromatizzazione mediante trattamento con Pd/carbone permette di arrivare alle  $\beta$ -carboline **9** target diversamente sostituite.

Al fine di valutare l'utilità in sintesi organica della metodologia  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal- $SiO_2$  si è focalizzata l'attenzione nella sintesi di furani sostituiti, vista l'importanza che i sistemi eterociclici a cinque membri contenenti ossigeno rivestono in chimica farmaceutica. La presenza di diversi metodi sintetici non impedisce la ricerca di nuovi approcci, soprattutto verso strutture che fanno parte di prodotti naturali ed agenti medicinali. Particolare interesse rivestono i poliidrossialchilfurani (**12**), presenti in molte piante e microorganismi, ma che possono essere isolati in rese piuttosto basse.

Per le loro proprietà (Schema 4), quali chiralità, idrofilia e flessibilità, essi rappresentano interessanti scaffolds per i chimici sintetici da poter utilizzare come building blocks nella preparazione di molecole più complesse biologicamente attive. La procedura studiata prevede una condensazione di Knoevenagel tra un composto  $\beta$ -dicarbonilico **11** ed un carboidrato non protetto. La reazione, nota come reazione di Garzia Gonzalez, è promossa dalla presenza di un acido di Lewis. Fino al qualche anno fa le rese erano sempre piuttosto basse, ma furono migliorate nel 2004 quando venne pubblicato un articolo che riportava la sintesi di derivati tipo **12** mediante reazione di Garcia Gonzalez in acqua a 90 °C ed in presenza di  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ . Tuttavia, in tali drastiche condizioni di reazione, l'addotto ottenuto a partire da un aldoseso subisce un riarrangiamento al corrispondente idrossitetraidrofuranyl furano. Dato che quest'ultimo mostra una minore importanza sintetica, si è esplorata la possibilità di sfruttare la capacità del Nal di aumentare l'attività catalitica del  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ . Attraverso il sistema  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal- $SiO_2$ , infatti, si sono potuti ottenere in buone rese i derivati del tipo **12** anche a partire dagli aldosesi. La reazione avviene in assenza di solvente e la dispersione del  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$  e Nal su  $SiO_2$  viene preparata miscelando i componenti in acetonitrile per 24 ore e successiva completa rimozione

