



Valentina Dichiarante, Maurizio Fagnoni,
Mariella Mella, Angelo Albini
Dipartimento di Chimica Organica
Università di Pavia
s.dichiarante@libero.it

ARILAZIONI INTRAMOLECOLARI FOTOINDOTTE VIA CATIONI ARILICI

L'irraggiamento di vari o-clorofenil allil eteri in solventi polari porta alla formazione di (diidro)benzofurani e cromani, mediante fotoeterolisi del legame Ar-Cl e successiva addizione del fenil catione sul doppio legame adiacente. La ciclizzazione può avvenire sia con modalità 5-exo che 6-endo e la prima predomina all'aumentare della polarità del solvente. Sostituendo l'ossigeno eterico con un gruppo metilenico, la chiusura 6-endo diventa di gran lunga la reazione principale.

I grande potenziale dei cationi arilici per la sintesi organica non è stato finora sfruttato a causa della loro difficile accessibilità. La situazione è cambiata grazie alla facile generazione di cationi arilici nello stato tripletto per fotolisi in solvente polare di alogenuri aromatici elettron-ricchi (4-cloroaniline e 4-cloroanisoli) [1, 2] recentemente introdotta dal nostro gruppo. Si è così potuta sfruttare l'addizione selettiva di questi intermedi a nucleofili π , quali olefine o (etero)aromatici, per la formazione di nuovi legami Ar-C. Questo nuovo metodo

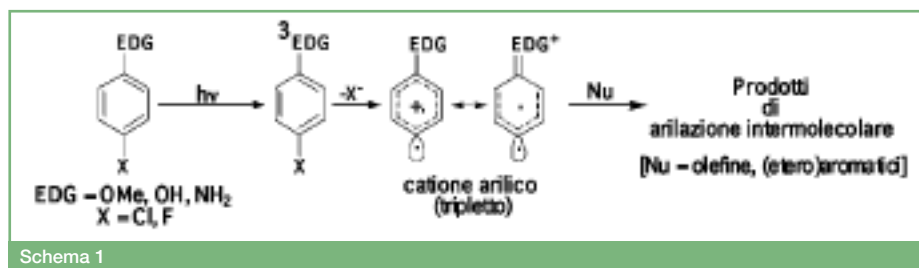
di arilazione può talvolta competere con analoghe reazioni catalizzate da metalli di transizione (Schema 1) [1, 2].

Abbiamo sviluppato una versione intramolecolare della reazione partendo da cloroarileteri recanti un nucleofilo π legato con una catena in posizione orto rispetto al gruppo uscente [3]. Come modelli sono

stati scelti l'1-allilossi-2-clorobenzene (**1**) e il corrispondente derivato dimetilato **2** (Schema 2). Al fine di confrontare la reattività di un butenile rispetto ad un gruppo allilossi, è stato sintetizzato anche il 3-(but-3-enil)-4-cloroanisolo (**3**), in cui è presente un gruppo metossilico per attivare la dea-logenazione. Infine, per completare il con-



Valentina Dichiarante è stata premiata dal Gruppo Giovani della SCI per avere presentato, nell'ambito del V S.A.Y.C.S. - Sigma-Aldrich Young Chemists Symposium (Riccione, 10-12 ottobre 2005), il miglior poster per l'area tematica "Aspetti sintetici e teorici di base in chimica".

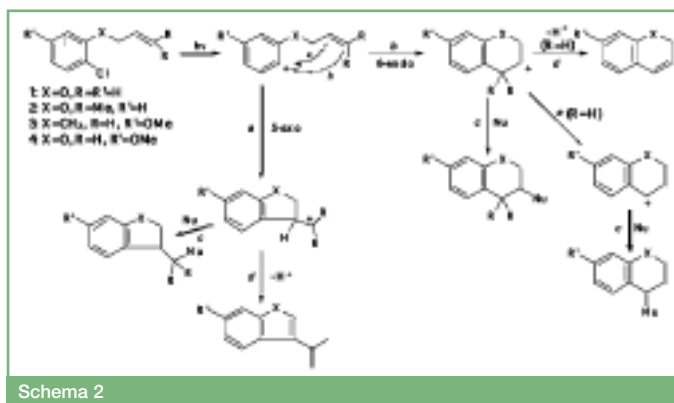


della natura e della polarità del solvente utilizzato e può essere modulata scegliendo opportunamente le condizioni di reazione (nello Schema 4 è riportato un esempio in cui la selettività passa da 50:50 a 100:0 in favore della 6-endo).

Questa prima esplorazione lascia supporre

fronto, è stato preso in considerazione anche l'analogo 3-allilossi-derivato (**4**). I substrati considerati sono stati irraggiati a 310 nm in una serie di solventi di differente polarità, sia protici (metanolo, 2,2,2-trifluoroetanolo) che aprotici (acetato d'etile, acetonitrile, cloruro di metilene). I composti **1-4** in effetti reagiscono come sperato. I corrispondenti cationi arilici si formano per fotoeterolisi del legame C-Cl e subiscono ciclizzazione intramolecolare sia con modalità 5-exo-trig (via a) che 6-endo-trig (via b). La ciclizzazione cationica è seguita da un passaggio che porta al prodotto finale, quale: attacco di un nucleofilo

esterno, come il solvente o lo ione Cl⁻ (via c); deprotonazione (via d); trasposizione di idrogeno (via e, tipica via carbocationica) seguita dalle precedenti. Nel caso dei substrati **2** e **4** la ciclizzazione avviene selettivamente con modalità 5-exo (Schema 3). Nel caso di **1** e **3** la 6-endo ha invece un ruolo, la cui importanza varia a seconda



che la via 5-exo sia predominante per il fenil catione, così come precedentemente descritto per il radicale e l'anione. Un'opportuna scelta di sostituenti e condizioni porta a rese sinteticamente interessanti, anche per la semplicità del metodo fotochimico, che ben si inquadra tra quelli della 'chimica verde'. Si veda ad esempio la resa decisamente superiore nella preparazione di **2a** per irraggiamento di **2** in AcOEt o CH₂Cl₂ se confrontata con l'analogica reazione catalizzata da Co riportata in letteratura (26%) [4].

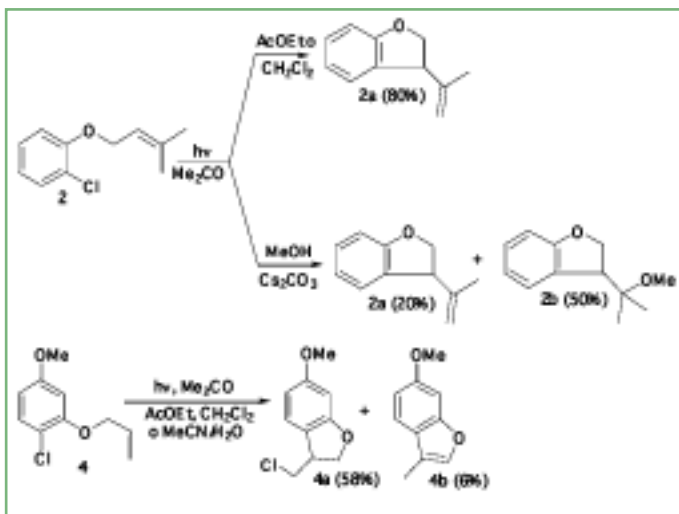
Non sono infatti richiesti solventi anidri né specie organometalliche costose o potenzialmente tossiche. Inoltre si opera a tem-



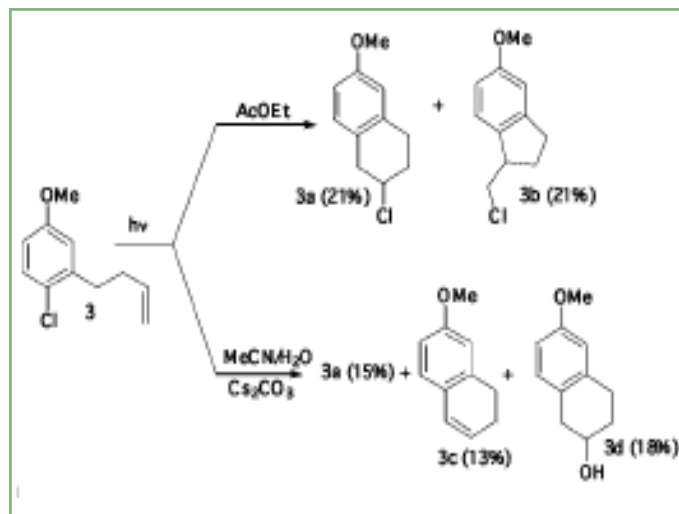
Intramolecular Photoinduced Arylations via Arylic Cations

Irradiation of various *o*-chlorophenyl allyl ethers in polar solvents led to either (dihydro)benzofurans or chromanes. The reaction involves photoheterolysis of the aryl-Cl bond followed by phenyl cation addition onto the tethered double bond either in 5-exo or 6-endo modes. Preference for the 5-exo mode increased in passing from medium polarity to high polarity solvents. Substitution of a methylene group for the ether oxygen made 6-endo cyclization by far the main path.

ABSTRACT



Schema 3



Schema 4

peratura ambiente e si possono utilizzare come precursori arilcloruri, meno costosi dei corrispondenti bromuri o ioduri usati nelle sintesi termiche. I prodotti ottenuti in



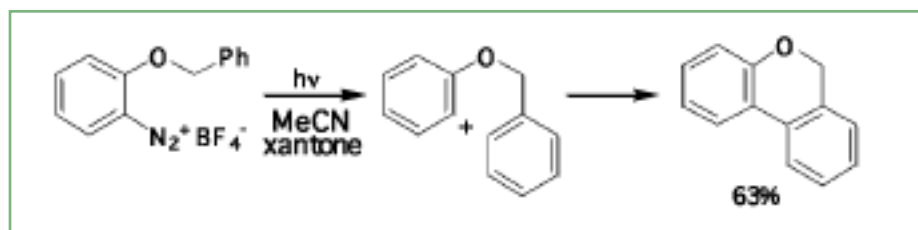
molti casi appartengono a classi di molecole farmacologicamente attive, come le tetraline viste sopra [5].

Ulteriori possibili sviluppi di questo lavoro riguardano l'uso di precursori con gruppi uscenti diversi da Cl o di solventi differenti da quelli tradizionali. Per quanto riguarda i gruppi uscenti, un'alternativa è costituita dai sali di diazonio.

L'irraggiamento di tali precursori in presenza di xantone genera il catione arilico e quest'ultimo (a differenza dei cloroderivati precedenti) reagisce intramolecolarmente

anche quando l'unità nucleofila non è un'olefina ma un anello aromatico (Schema 5). In questo modo è possibile ottenere un'efficiente versione cationica della reazione di Pschorr.

Una categoria di solventi alternativi è rappresentata invece dai liquidi ionici. Alcune prove preliminari eseguite in esimetilimidazolinio perclorato hanno confermato che le reazioni intramolecolari avvengono anche in questo mezzo, offrendo un'ulteriore possibilità di controllare l'evoluzione del catione addotto.



Schema 5

Bibliografia

- [1] M. Fagnoni, M. Mella, A. Albini, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1299.
- [2] S. Protti, M. Fagnoni, M. Mella, A. Albini, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3465.
- [3] V. Dichiarante, M. Fagnoni, M. Mella, A. Albini, *Chem. Eur. J.*,

2006, **12**, 3905.

- [4] T. Fujioka *et al.*, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2257.
- [5] a) B.J. Venhuis *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 584; b) F. Berardi *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 3940.