



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL  
FARMACO

Direttrice Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN  
CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE**

RIARRANGIAMENTO BENZOPINACOLICO PROMOSSO DA  
PHOTOACID GENERATORS (PAGs)

Relatore: *Chiar.mo Prof. Stefano Protti*

Correlatore: *Dott.ssa Valentina Benazzi*

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di  
*Grazzani Giacomo*

Anno Accademico 2025/2026

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUZIONE</b> .....   | <b>4</b>  |
| 1.1 La Fotochimica .....   | 4         |
| 1.2 Riarrangiamento pinacolico.....  | 8         |
| 1.2.1 Meccanismo di reazione .....   | 9         |
| 1.2.2 Metodi per eseguire il riarrangiamento pinacolico.....                 | 10        |
| 1.3 I Fotogeneratori di acido (PAG – Photoacid generator).....               | 21        |
| <b>2. SCOPO E RAZIONALE DEL PROGETTO</b> .....                               | <b>27</b> |
| <b>3. RISULTATI E DISCUSSIONE</b> .....                                      | <b>28</b> |
| 3.1 Reazioni esplorative.....  | 28        |
| 3.2 Reazioni di ottimizzazione .....   | 33        |
| 3.3 Sintesi di benzopinacoli differentemente sostituiti.....                 | 38        |
| 3.4 Sintesi di benzopinacoloni tramite riarrangiamento fotocatalizzato ..... | 39        |
| <b>4. CONCLUSIONI</b> .....  | <b>43</b> |
| <b>5. SEZIONE SPERIMENTALE</b> .....   | <b>45</b> |
| 5.1 Informazioni Generali.....   | 45        |
| 5.2 Procedura generale per la Sintesi degli arilazo solfoni.....             | 46        |
| 5.3 Procedura generale per la sintesi dei benzopinacoli .....                | 47        |
| 5.4 Ottimizzazione delle condizioni di reazione.....                         | 53        |
| 5.5 Procedura generale per il riarrangiamento benzopinacolico fotoindotto..  | 57        |
| <b>6. Riferimenti</b> .....  | <b>62</b> |

## ABSTRACT

Il presente lavoro di tesi riguarda la messa a punto di un protocollo per il riarrangiamento benzopinacologico fotoindotto mediante l'impiego di arilazo solfoni in qualità di photoacid generators (PAGs). Tali composti, in seguito a irraggiamento UV, sono in grado di generare in situ specie acide forti capaci di promuovere la reazione desiderata. L'attività sperimentale è stata inizialmente dedicata a prove esplorative volte a verificare l'ipotesi di reazione e la possibilità di ottenere la trasposizione benzopinacolica in condizioni fotochimiche. I risultati ottenuti hanno consentito di procedere con l'ottimizzazione delle condizioni operative, definendo un protocollo sintetico efficace e riproducibile.

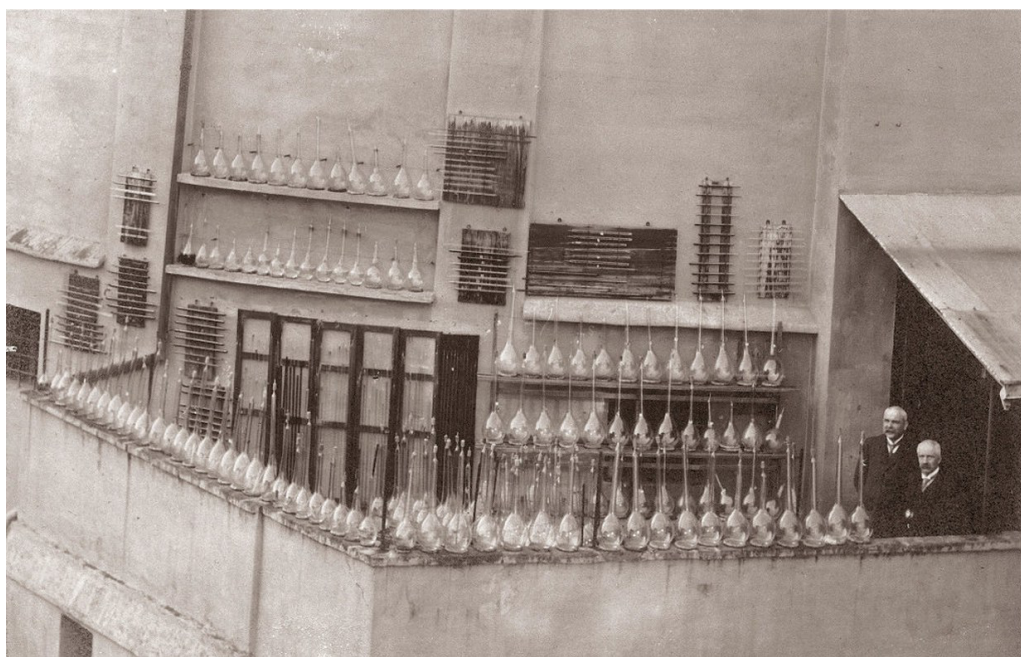
Le condizioni sviluppate sono state successivamente applicate a diversi substrati aromatici previamente sintetizzati, individuando una classe di dioli aromatici in grado di fornire i corrispondenti prodotti di riarrangiamento con rese soddisfacenti. Il lavoro evidenzia il potenziale degli arilazo solfoni come strumenti innovativi per la sintesi organica sostenibile, in accordo con i principi della Green Chemistry.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 La Fotochimica

*“E se giungerà in un lontano avvenire il momento in cui il carbone fossile sarà completamente esaurito, non per questo la civiltà avrà fine: ch  la vita e la civilt  dureranno finch  splende il Sole!”*<sup>1</sup>

La frase sopra riportata   di Giacomo Luigi Ciamician, chimico italiano, fondatore della moderna fotochimica sperimentale, tratta dall’ articolo ‘*The photochemistry of the future*’ del 1912, pubblicato sulla rivista ‘*Science*’. Per definizione, la *fotochimica*   un ramo della scienza che si occupa dei processi fisici e chimici indotti dall’ assorbimento della luce<sup>2</sup>. Pi  di un secolo fa gli studi pionieristici di Ciamician hanno dimostrato che diversi processi possono essere eseguiti all'aperto, esponendo miscele che reagiscono alla luce solare.



*Figura 1: Fotochimica sui tetti; Ciamician e Silber, esperimenti con la luce del sole*<sup>3</sup>

Nel 1812, il chimico britannico John Davy, riportò il primo protocollo sintetico di natura fotochimica, inerente alla sintesi del fosgene. Davy, espose alla luce solare un recipiente contenente una miscela gassosa di cloro e monossido di carbonio, ottenendo come prodotto appunto il fosgene ( $\text{COCl}_2$ ) da qui il nome *phos* (luce) e *genesis*.<sup>6</sup>

Nel corso del Novecento, chimici come Ciamician e Paternò, e in seguito Schönberg dopo la Prima Guerra Mondiale, approfondirono questo campo, mettendo in evidenza le potenzialità della cosiddetta “windows chemistry”.

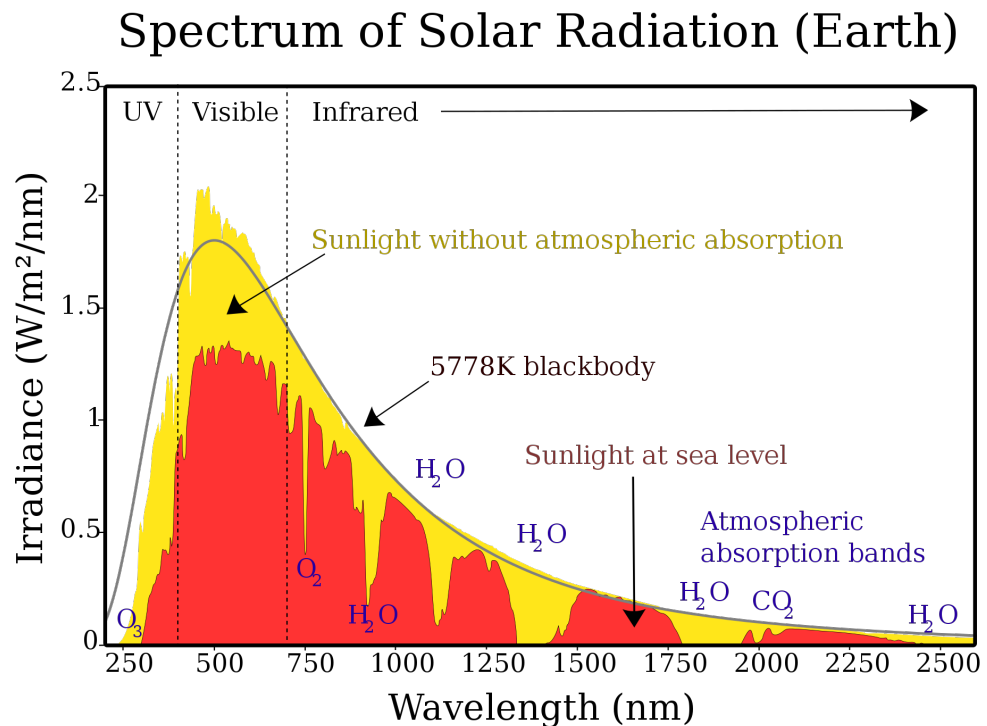
Infatti, uno dei progressi più significativi della chimica organica nel ventesimo secolo riguardò lo sviluppo della fotochimica sperimentale grazie agli studi pionieristici di Giacomo Ciamician e Paul Silber sulle cosiddette *azioni chimiche della luce* (*Chemische Lichtwirkungen*)<sup>4</sup>. Le loro ricerche rappresentarono un punto di svolta, poiché superarono ogni precedente tentativo di studio sistematico delle reazioni fotoindotte, contribuendo a riconoscere la fotochimica come una vera e propria branca autonoma della chimica. In particolare, essi analizzarono le trasformazioni fotochimiche dei composti carbonilici, osservando fenomeni come fotoriduzioni, fotopinacolizzazioni, ciclizzazioni intramolecolari e processi di  $\alpha$ - e  $\beta$ -scissione. In particolare, per quanto riguarda gli studi, sul riarrangiamento pinacolico fotoindotto, hanno rappresentato uno dei primi esempi sistematici di trasformazioni fotochimiche di composti carbonilici e benzopinacoli, anticipando il moderno concetto di riarrangiamento pinacolico fotoindotto, oggetto di studio del mio lavoro di tesi. Il culmine di questo percorso scientifico fu rappresentato dal celebre articolo di Ciamician *The Photochemistry of the Future* (1912)<sup>1</sup>, considerato ancora oggi un testo fondamentale nella storia della fotochimica<sup>5</sup>.

Ciamician, Paternò e Silber, intuirono i vantaggi della Fotochimica, essendo la luce solare una fonte di energia gratuita, pulita e rinnovabile. Tali vantaggi derivano dal fatto che, nelle reazioni fotochimiche, l'energia necessaria all'attivazione dei reagenti è fornita direttamente dai fotoni, consentendo la formazione di intermedi altamente reattivi senza ricorrere a temperature elevate o a reagenti particolarmente aggressivi. Inoltre, l'impiego della luce come fonte energetica non comporta la formazione di residui nel prodotto finale, semplificando le fasi di purificazione e contribuendo a una significativa riduzione della produzione di rifiuti.

Nonostante i numerosi vantaggi, questo approccio presenta anche alcune criticità. In primo luogo, la luce solare è una fonte di energia discontinua, poiché la sua intensità dipende sia dalle condizioni meteorologiche sia dalla posizione geografica. Inoltre, solo poche molecole organiche sono in grado di assorbire in modo efficace nella regione spettrale della luce solare: nella maggior parte dei casi, infatti, l'assorbimento avviene nell'ultravioletto, che rappresenta soltanto una piccola frazione, circa il 3%, della radiazione che raggiunge la superficie terrestre. L'elevata energia associata ai fotoni UV può inoltre favorire l'insorgenza di reazioni secondarie indesiderate.

In particolare, per ovviare il problema della discontinuità della luce solare sono stati ideati *reattori solari* innovativi. I *collettori parabolici composti*, i *reattori a disco parabolico* e gli *apparecchi SOLFIN* (sintesi solare di sostanze chimiche fini) permettono la concentrazione della luce solare diretta per condurre reazioni fotochimiche su scala industriale. Per la seconda questione, relativa al fatto che non tutte le molecole assorbono nella regione spettrale della luce, si ricorre all'impiego della fotocatalisi, dove non è più uno dei reagenti ad assorbire la luce, ma è un *fotocatalizzatore*, responsabile dell'attivazione dei reagenti attraverso una reazione chimica. La maggior parte di questi processi sfrutta reazioni di

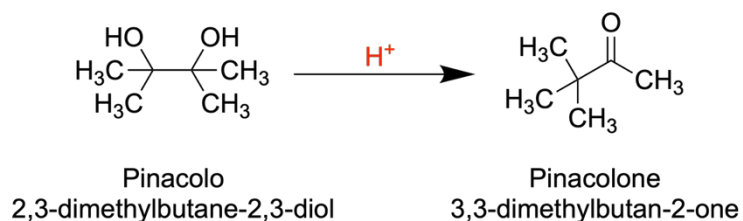
trasferimento di un singolo elettrone (SET), caratteristico della catalisi fotoredox, mentre altri fotocatalizzatori consentono l'attivazione dei substrati tramite vie alternative, come il trasferimento di atomi di idrogeno (HAT). Uno dei vantaggi non trascurabili dell'impiego della *luce visibile* risiede nella facile reperibilità sia della vetreria (fiale, tubi, matracci in Pyrex) sia delle sorgenti luminose [lampade fluorescenti compatte (CFL) a basso costo, diodi a emissione luminosa (LED)] necessarie per svolgere le reazioni. Inoltre, dato che la luce visibile costituisce circa il 44% dell'energia solare complessiva, in futuro si potrebbe sfruttare direttamente la luce del sole come fonte principale.<sup>6</sup>



*Figura 2: Solar spectrum<sup>7</sup>*

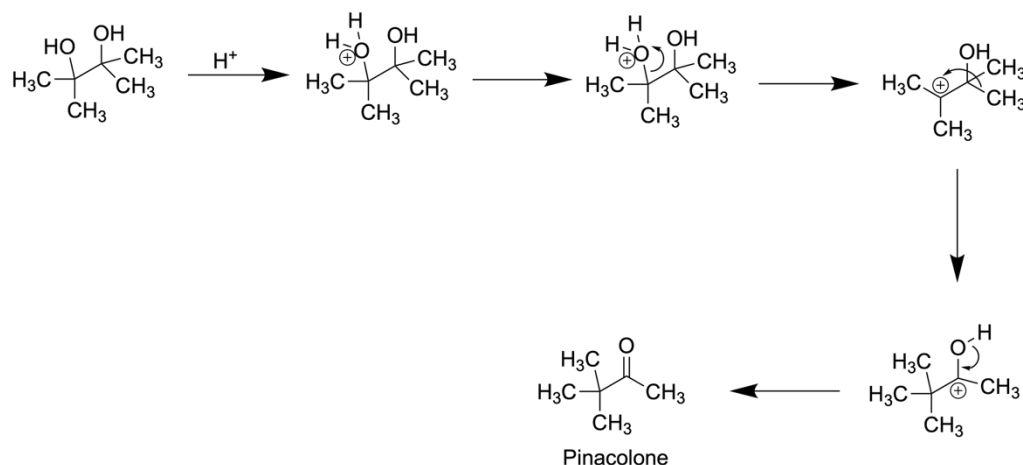
## 1.2 Riarrangiamento pinacolico

Il lavoro svolto durante il mio internato di tesi si è incentrato sullo sviluppo di un metodo fotocatalitico per promuovere il riarrangiamento benzopinacolico, basato sull'impiego di Fotogeneratori di Acido (PAG, *photoacid generators*). I fotocatalizzatori utilizzati in questo lavoro, gli arilazo solfoni, a seguito dell'irraggiamento con luce UV-visibile e in presenza di ossigeno, sono in grado di generare un acido forte che possa far avvenire il riarrangiamento. Il riarrangiamento del benzopinacolo è un classico esempio di riarrangiamento pinacolico o trasposizione pinacolica. È una nota reazione organica usata per convertire, in seguito ad una disidratazione e conseguente migrazione di un sostituente, un 1,2-diolo in un composto carbonilico, in presenza di un catalizzatore acido. Nel caso del riarrangiamento benzopinacolico abbiamo una migrazione fenilica invece che alchilica. I prodotti carbonilici ottenuti, i pinacoloni, sono intermedi importanti nell'industria chimica e trovano applicazione in diversi ambiti, come la produzione di pesticidi agricoli, farmaci e coloranti.



**Figura 3:** Riarrangiamento pinacolico, una reazione catalizzata da acido

### 1.2.1 Meccanismo di reazione

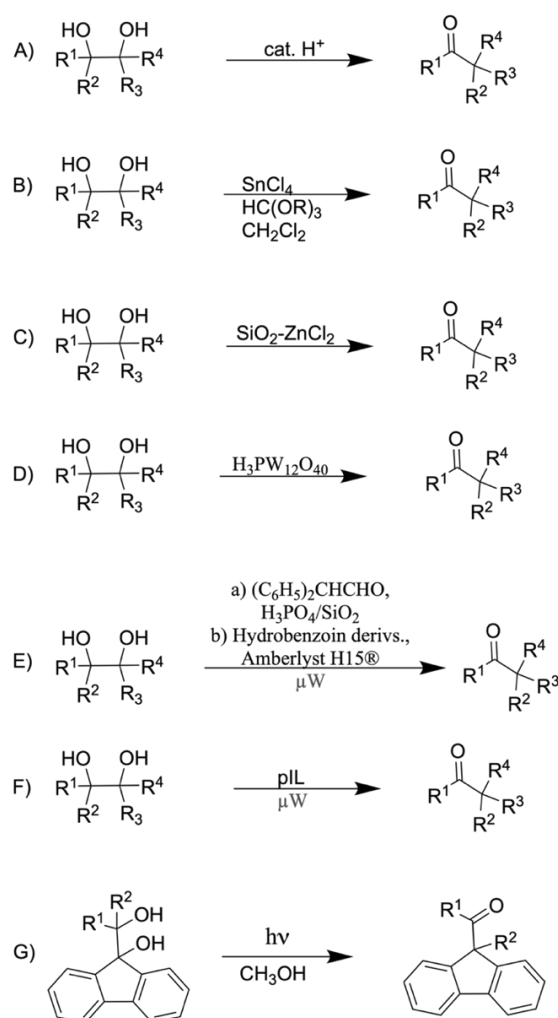


**Figura 4:** Meccanismo riarrangiamento pinacolico

Durante il *riarrangiamento del pinacolo*, uno dei due ossidrili (-OH) viene protonato, esce come molecola d'acqua e si arriva alla formazione di un carbocatione. Successivamente, un gruppo alchilico del carbonio adiacente migra verso il centro carbocationico. La forza trainante di questo passaggio di riarrangiamento è attribuita alla stabilità relativa dello ione ossonio risultante. Sebbene il carbocatione iniziale sia terziario, la presenza dell'ossigeno consente una stabilizzazione più favorevole della carica positiva grazie alla configurazione dell'ottetto completo di tutti gli atomi della molecola. Nel caso di un pinacolo asimmetrico, la reazione procede attraverso la protonazione del gruppo ossidrilico e la successiva perdita di una molecola d'acqua da parte dell'ossidrile la cui eliminazione porta alla formazione del carbocatione più stabile. La migrazione sopra descritta segue la consueta attitudine migratoria dei gruppi alchilici: migra il gruppo che stabilizza più efficacemente il carbocatione.<sup>8</sup>

### 1.2.2 Metodi per eseguire il riarrangiamento pinacolo

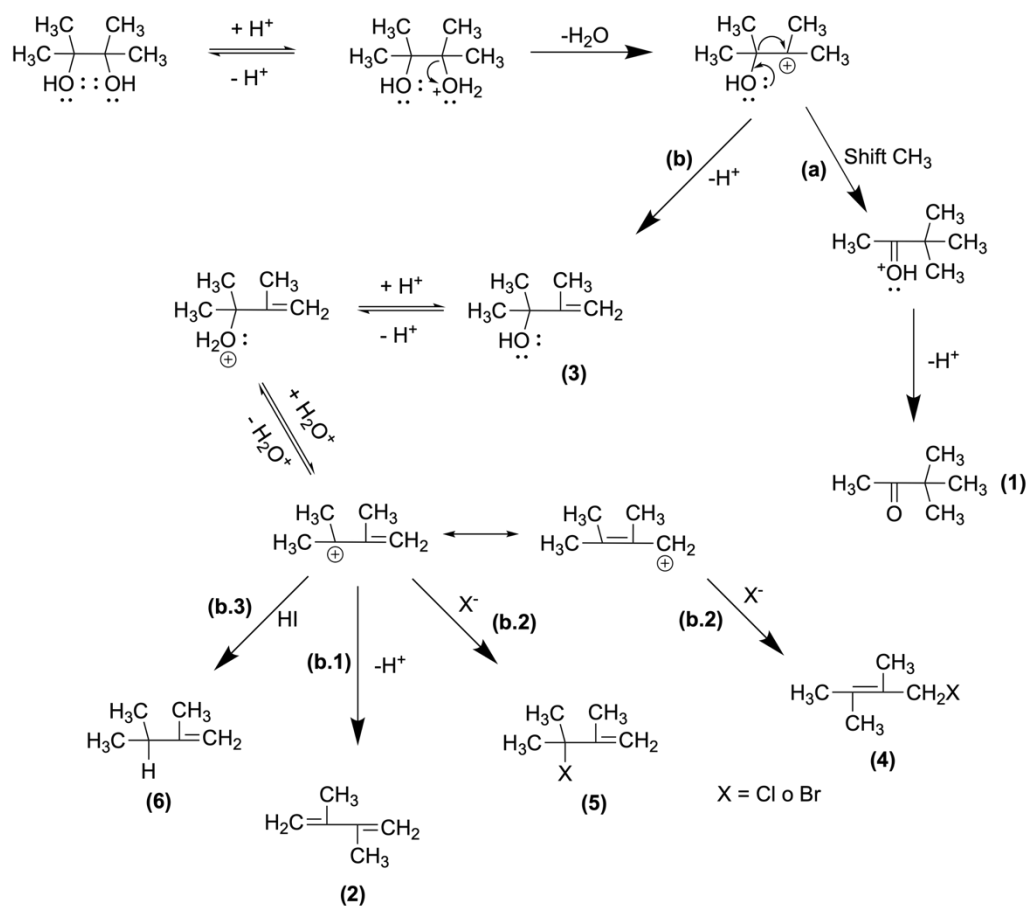
Il riarrangiamento pinacolo–pinacolone catalizzato da acidi è stato ampiamente studiato per lungo tempo ed è stato trattato come argomento di base nella maggior parte dei testi universitari di chimica organica. In questi ultimi anni, gruppi di ricerca hanno studiato questa reazione, investigando diversi metodi e diversi catalizzatori per ottenere il prodotto chetonico (pinacolone) partendo dall'1,2-diolo (pinacolo). In questa sezione dell'elaborato riporterò sinteticamente alcuni dei lavori condotti negli ultimi anni.



**Figura 5:** Condizioni riarrangiamento pinacolo

Lo studio di Subramaniam e collaboratori sul riarrangiamento pinacolico acido-catalizzato<sup>9</sup> (**Figura 5A**), ha evidenziato una correlazione tra la concentrazione e il tipo di acido utilizzato, influenzando in modo significativo la resa e la selettività del processo.

Il meccanismo classico prevederebbe la protonazione del gruppo ossidrilico, la perdita di acqua e una migrazione 1,2 che porta alla formazione del pinacolone, ma in determinate condizioni acide si osservano anche percorsi alternativi di eliminazione. Pur essendo la migrazione 1,2 la via predominante. Sono state evidenziate vie alternative, che portano alla formazione di prodotti di eliminazione come il 2,3-dimetil-1,3-butadiene, oltre ad altri prodotti di addizione o riduzione nel caso di acidi alogenidrici, come da schema sotto riportato. Lo studio analizza il comportamento del pinacolo in presenza di diversi acidi inorganici (solforico, fosforico, cloridrico, bromidrico e iodidrico) a differenti concentrazioni (2M, 4M e 6M) in presenza delle rispettive basi coniugate Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaCl, NaBr e NaI, valutando la distribuzione dei prodotti mediante <sup>1</sup>HNMR. In condizioni acide il pinacolo subisce innanzitutto protonazione dell'ossidrile e perdita di acqua, formando un carbocatione che può evolvere attraverso diversi percorsi in competizione tra loro (**Figura 6**).



**Figura 6:** Percorsi alternativi di riarrangiamento pinacolico<sup>9</sup>

Il prodotto principale osservato nella maggior parte delle condizioni è il pinacolone (1), derivante da una 1,2-migrazione che porta a un carbocatione più stabile [percorso (a)]. Questo dimostra che il riarrangiamento pinacolico rappresenta il percorso più favorito quando l'ambiente è sufficientemente acido. Tuttavia, diminuendo la concentrazione dell'acido si osserva una riduzione della quantità di pinacolone e un aumento progressivo dei prodotti di eliminazione (2) e (3). La maggiore presenza di acqua nelle soluzioni più diluite favorisce infatti la rimozione di protoni dagli intermedi carbocationici, spostando l'equilibrio verso l'eliminazione invece che verso il riarrangiamento.

Un effetto analogo si osserva con l'aggiunta delle basi coniugate degli acidi impiegati. L'aumento della forza ionica e la presenza di anioni con

carattere basico favoriscono ulteriormente l'eliminazione, incrementando la formazione dei prodotti (2) e (3) a discapito del riarrangiamento [percorso (b) e (b.1)]. Quando si utilizzano acidi alogenidrici come HCl o HBr, oltre ai prodotti di riarrangiamento ed eliminazione si formano anche prodotti di addizione, (4) e (5), derivanti dall'attacco dell'alogenuro al carbocatione allilico stabilizzato per risonanza [Percorso (b.2)]. Tra questi, il prodotto (4) risulta predominante perché termodinamicamente più stabile, e la sua quantità aumenta con l'aumentare della concentrazione dell'acido.

Il comportamento dell'acido fosforico, essendo il più debole tra quelli utilizzati, evidenzia una resa complessiva inferiore, specialmente alle concentrazioni più basse. La minore concentrazione di ioni idronio limita l'efficacia della protonazione iniziale e quindi l'intero processo di riarrangiamento. L'aggiunta della base coniugata in questo caso riduce ulteriormente la resa, diminuendo ancora la concentrazione effettiva di specie protonate.

Un caso particolare è rappresentato dall'uso di acido iodidrico concentrato. In queste condizioni si osserva la formazione di iodio molecolare e la comparsa del prodotto (6), 2,3-dimetil-1-butene, con assenza completa del prodotto 2 [Percorso (b.3)]. Ciò indica che il carbocatione allilico intermedio subisce un processo di riduzione, mentre lo ioduro viene ossidato a iodio.

Nel complesso, lo studio dimostra che esiste una competizione tra riarrangiamento e percorsi alternativi, e che la distribuzione dei prodotti dipende in modo critico dalla forza dell'acido, dalla sua concentrazione e dalla natura dell'anione presente. L'aumento della diluizione o della basicità del mezzo favorisce l'eliminazione, mentre condizioni fortemente

acide privilegiano il riarrangiamento; nel caso dello ioduro, invece, prevale un inatteso processo di riduzione.

Lo studio condotto dal gruppo di Fujioka e collaboratori (**Figura 5B**) ha evidenziato l'efficacia di differenti acidi di Lewis come catalizzatori di riarrangiamenti pinacolici, in presenza di  $\text{HC}(\text{OR})_3$  (**Figura 7**).<sup>10</sup>



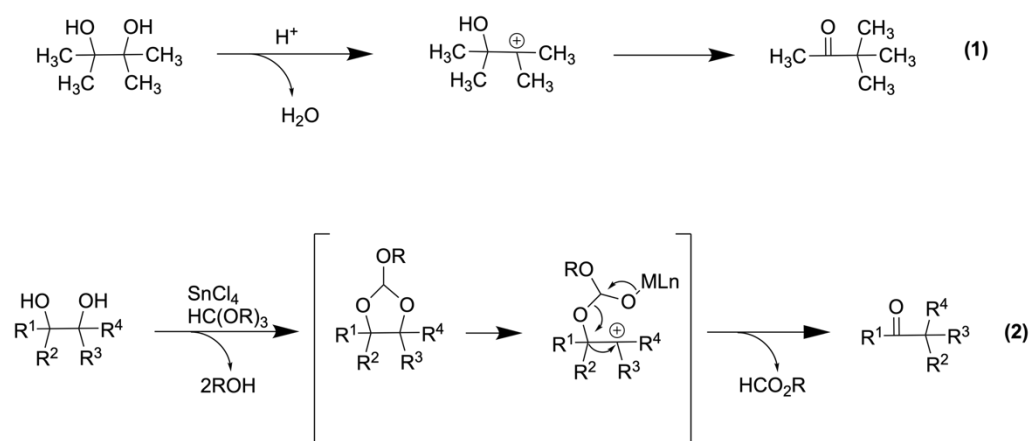
**Figura 7:** Riarrangiamento Pinacolico con  $\text{SnCl}_4$  e un trialchil ortoformiato generico<sup>10</sup>.

*OPNB = p-nitrobenzyl protecting group*

Nelle condizioni tradizionali, catalizzate da acidi di Brønsted o acidi di Lewis, la reazione avviene attraverso un processo intrinsecamente disidratativo, che comporta la formazione di acqua. Questo aspetto limita fortemente l'applicabilità del metodo, poiché richiede spesso quantità elevate di acido di Lewis e risulta incompatibile con gruppi funzionali sensibili alle condizioni acide. Per superare tali limitazioni sono stati sviluppati approcci alternativi non disidratativi, come il *riarrangiamento semipinacolico* o il *riarrangiamento degli epossidi*. Tuttavia, i recenti progressi nella sintesi stereoselettiva dei pinacoli hanno riaperto l'interesse verso il riarrangiamento pinacolico diretto.

In questo contesto è stato sviluppato un metodo alternativo basato su un sistema combinato acido di Lewis–ortoformiato, in particolare  $\text{HC}(\text{OMe})_3$ , che consente alla reazione di procedere in condizioni non disidratative. Il processo avviene attraverso la formazione iniziale di un intermedio ortoestere ciclico derivante dalla reazione tra il diolo e

l'ortoformiato in presenza dell'acido di Lewis. Tale intermedio genera successivamente una specie carbocationica che subisce rapidamente il riarrangiamento portando al prodotto carbonilico finale, come sotto descritto. Durante la reazione si formano metanolo e formiato di metile, mentre non viene liberata acqua.



**Figura 8:** Comparazione tra il meccanismo del riarrangiamento acido catalizzato e quello catalizzato da SnCl<sub>4</sub> con HC(OR)<sub>3</sub>.<sup>10</sup>

Lo studio ha dimostrato che diversi acidi di Lewis possono catalizzare efficacemente la trasformazione in presenza di HC(OMe)<sub>3</sub>, con SnCl<sub>4</sub> che si è rivelato il catalizzatore più efficiente. Il metodo risulta applicabile a diversi tipi di dioli, inclusi substrati ciclici e tetrasostituiti. Tuttavia, nel caso di alcuni dioli trisostituiti aciclici la presenza di metanolo generato durante la reazione riduce l'efficacia catalitica dell'acido di Lewis, portando alla formazione di miscele complesse. Per superare questa limitazione sono stati esaminati altri ortoformiati, tra cui (PhO)<sub>2</sub>CHOEt, che si è dimostrato particolarmente efficace. In questo sistema, il sottoprodotto della reazione è fenolo, che non inattiva l'acido di Lewis e consente quindi un riarrangiamento più efficiente.

Un ulteriore risultato rilevante riguarda l'applicazione del metodo al riarrangiamento di diidrossi acetali, substrati generalmente suscettibili a idrolisi in condizioni acide. Utilizzando i sistemi  $\text{SnCl}_4\text{-HC(OMe)}_3$  o  $\text{SnCl}_4\text{-(PhO)}_2\text{CHOEt}$  è stato possibile ottenere i prodotti riarrangiati in buone rese mantenendo intatta la funzione acetale, dimostrando la maggiore compatibilità del metodo con gruppi funzionali sensibili e il suo potenziale come alternativa efficace alle condizioni tradizionali del riarrangiamento pinacolico.

Lo studio condotto dal gruppo di ricerca di Samant<sup>11</sup> (**Figura 5C**), descrive lo sviluppo di un nuovo catalizzatore acido solido, costituito da  $\text{ZnCl}_2$  supportato su silice (silic;  $\text{SiO}_2\text{-ZnCl}_2$ ), per il riarrangiamento pinacolico di diversi 1,2-dioli (**Figura 9**).

Il riarrangiamento è stato studiato con numerosi acidi di Brønsted e di Lewis convenzionali, tra cui  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4\text{-HOAc}$ ,  $\text{CCl}_3\text{COOH}$ , p-toluensolfonico- $\text{HCl}$ ,  $\text{PPA-HOAc}$ ,  $\text{AlCl}_3/\text{SnCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3\text{-EtNO}_2$ ,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  e  $\text{SbCl}_5/\text{AgSbF}_5$ , spesso utilizzati in quantità equimolari o in eccesso. Nonostante l'ampia varietà di catalizzatori, l'acido solforico concentrato rimane tuttora il più comune. Negli ultimi due decenni, lo sviluppo di numerosi catalizzatori acidi solidi ha stimolato una notevole attività di ricerca e molti di questi sono stati testati per questa trasformazione, tra cui  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Amberlyst, Nafion-H, argille, montmorilloniti modificate, zeoliti, ALPOs-SAPOs, acidi eteropoliossometallici, silice funzionalizzata con gruppi arilsolfonici e MCM-41 solfonata.

Il catalizzatore viene preparato mediante macinazione di  $\text{ZnCl}_2$  anidro con gel di silice seguita da attivazione termica. Studi strutturali tramite XRD (Diffrazione dei raggi X), TG-DTA (Termogravimetria – analisi termica differenziale), DSC (calorimetria a scansione differenziale), DRIFT analysis e spettroscopia IR dimostrano che lo  $\text{ZnCl}_2$  disperso si coordina

con i gruppi ossidrilici della superficie della silice formando specie  $\text{-O-Zn-Cl}$ , che agiscono come siti acidi di Lewis attivi.

Questo sistema catalitico permette la trasformazione efficiente di dioli primari, secondari e terziari, sia simmetrici sia asimmetrici, in aldeidi e chetoni altamente sostituiti con rese elevate e alta selettività. Il catalizzatore risulta eterogeneo, stabile e riutilizzabile, senza fenomeni di lisciviazione dello  $\text{ZnCl}_2$  nel solvente utilizzato. Ciò lo rende una valida alternativa più sostenibile rispetto ai tradizionali catalizzatori acidi omogenei, come l'acido solforico concentrato.



*Figura 9: Riarrangiamento Pinacolico del 2,3-diphenyl-2,3-butendiolo in presenza di silice.<sup>11</sup>*

Il lavoro evidenzia inoltre la possibilità di utilizzare questo catalizzatore per la sintesi efficiente di spirochetoni ciclici, ampliando le applicazioni della trasposizione pinacolica, una trasformazione classica della chimica dei carbocationi largamente impiegata nella sintesi di composti complessi, in particolare nella chimica dei prodotti naturali.

Lo studio condotto da Beheshti e collaboratori, riporta l'utilizzo di acidi eteropolimetallici, come l'acido tungstosolfonico ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ), come acido solido per il riarrangiamento pinacolico<sup>12</sup> (**Figura 5D**).

Gli autori analizzano l'utilizzo dell'acido tungstosolfonico come catalizzatore solido in condizioni prive di solvente, dimostrando che

questa metodologia permette di ottenere il riarrangiamento in modo più efficiente, con condizioni più blande e tempi di reazione più brevi rispetto ad altri acidi (come l'acido tungstosilicico). I risultati mostrano che la migrazione dei gruppi arilici è favorita rispetto alla migrazione dell'idruro e che la distribuzione dei prodotti dipende dalla stabilità del carbocatione intermedio e da effetti di risonanza dei sostituenti. In molti casi la reazione porta prevalentemente al prodotto termodinamicamente più stabile. Lo studio conclude che l'acido tungstosilicico è un catalizzatore efficace e pratico per questo tipo di riarrangiamento, consentendo rese elevate e un processo semplice da eseguire.

Diversi studi sono stati anche condotti nell'ambito della Green Chemistry. Due gruppi di ricerca, quello di Rigo<sup>13</sup> (**Figura 5E**) e quello di Byrne<sup>14</sup> (**Figura 5F**) hanno sfruttato le microonde per eseguire la trasposizione pinacolica, descrivendo metodi efficienti e più sostenibili per realizzare il riarrangiamento.

Il primo studio descrive invece un riarrangiamento pinacolico in assenza di solvente, utilizzando derivati del difeniletanale con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> oppure derivati dell'idrobenzoino impiegando Amberlyst H15® sotto irraggiamento a microonde, riscaldando a 180 °C per 5 minuti.<sup>13</sup> È stato osservato che il semplice cambiamento del catalizzatore acido consente di modulare o invertire la selettività della reazione. Con questo metodo si ottengono rese elevate, prodotti molto puri e facile isolamento, con il vantaggio che il catalizzatore può essere riutilizzato fino a dieci cicli senza perdita di attività o selettività. Grazie all'assenza di solventi, alla riduzione dei tempi di reazione e alla possibilità di riciclo del catalizzatore, il metodo rappresenta un processo verde ed efficiente per il riarrangiamento pinacolico.

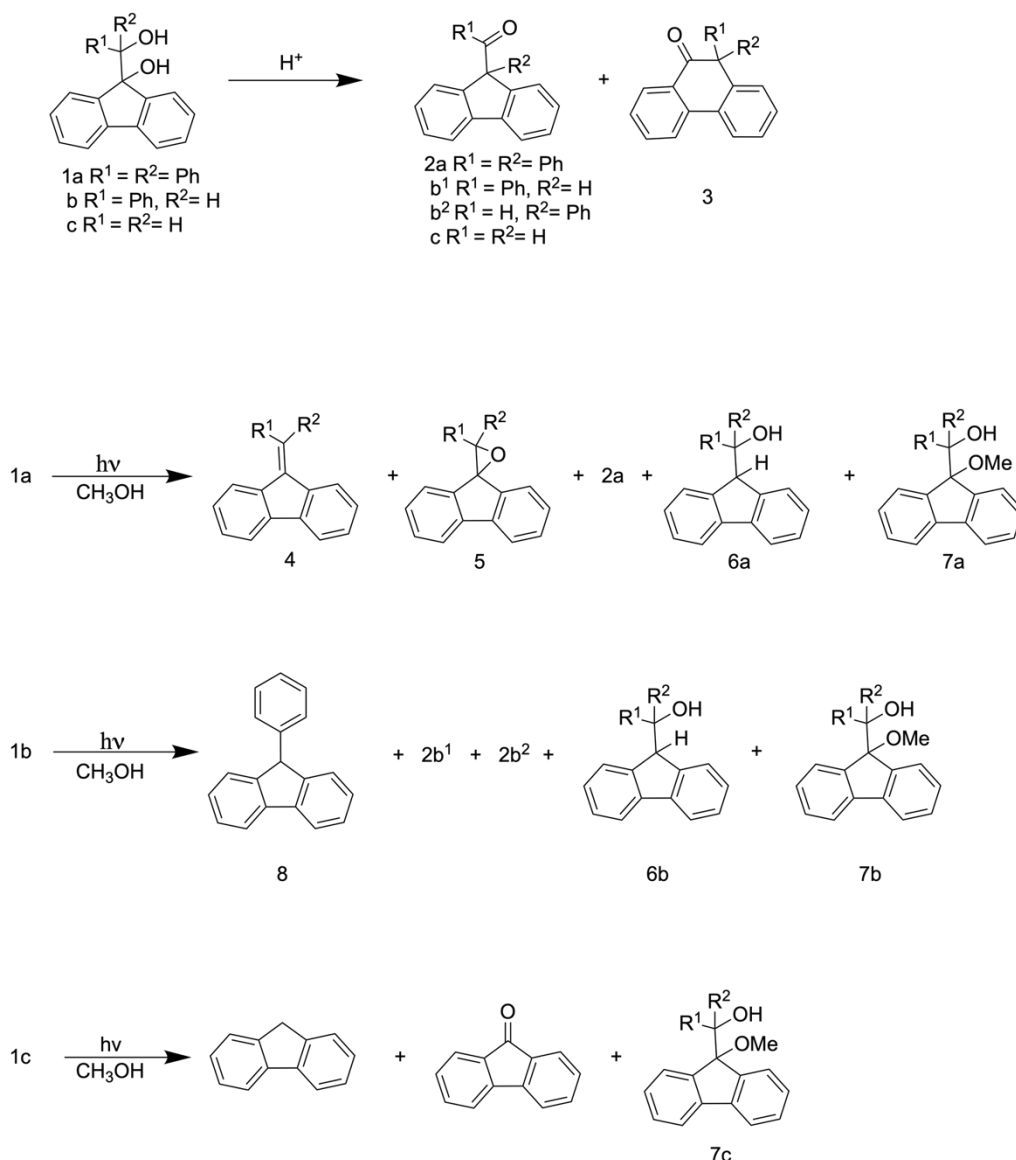
Nel secondo studio, la reazione viene condotta impiegando liquidi ionici protici come mediatori.<sup>14</sup> I liquidi ionici protici (pILs) sono una classe di liquidi ionici che si formano mescolando quantità strettamente equimolari (1:1) di acidi e basi di Brønsted. La natura della coppia acido/base influenza il grado di trasferimento del protone acido, definendo così la cosiddetta attività protonica. La trasposizione pinacolica si presta particolarmente bene all'impiego dei pILs, poiché il buon esito della reazione dipende fortemente da fattori quali la forza dell'acido — in questo caso espressa come attività protonica — oltre che dal tempo di reazione e dalla temperatura. Per questo motivo, i pILs costituiscono una valida alternativa ai tradizionali sistemi di catalisi acida. L'ottimizzazione delle condizioni è stata effettuata utilizzando l'idrobenzoino come substrato modello, individuando come parametri ideali un riscaldamento a 80 °C per 5 minuti in presenza del liquido ionico ottenuto da H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e trietilammina. È stata inoltre mantenuta una bassa potenza delle microonde (20 W) al fine di prevenire la degradazione del liquido ionico. L'applicazione di tali condizioni ad altri substrati, come il glicole di trifeniletilene, consente di ottenere prodotti di riarrangiamento con elevata resa e purezza. Tuttavia, nel caso di substrati come il glicole di feniletilene e l'ossido di stirene, si rileva la formazione di prodotti riconducibili a sequenze di reazioni a cascata di tipo aldolico.

Entrambi gli approcci permettono di realizzare il riarrangiamento pinacolico in condizioni efficienti e più sostenibili: il primo evita l'uso di acidi di Brønsted forti e condizioni drastiche, come temperature elevate o tempi di reazione prolungati, mentre il secondo si distingue per l'assenza di solventi, tempi ridotti e possibilità di riciclo del catalizzatore.

Un esempio di utilizzo della luce per far avvenire un riarrangiamento pinacolico si può trovare nel lavoro del gruppo di ricerca di Lee-Ruff<sup>15</sup> (**Figura 5G**), che studia il riarrangiamento fotochimico di alcuni 1,2-dioli

non simmetrici sostituiti con gruppi 9-fluorenilici, confrontandolo con la stessa reazione svolta in condizioni termiche catalizzate da acido<sup>9</sup>. In questo studio la miscela di reazione è stata irraggiata con una lampada ad arco di mercurio a media pressione da 450 W, in un pozzetto d'immersione in quarzo raffreddato ad acqua. Questo tipo di lampada è un sistema ad alta intensità utilizzato per processi fotochimici, indurimento UV o disinfezione. Il quarzo consente la trasmissione dei raggi UV-C, mentre il raffreddamento ad acqua è fondamentale per gestire l'elevato calore generato. Nelle condizioni acide e termiche, la reazione procede attraverso carbocationi che possono interconvertire e raggiungere equilibri termodinamici, per cui la distribuzione dei prodotti dipende sia dalla stabilità dei carbocationi sia dalla stabilità finale dei prodotti. Al contrario, l'eccitazione della molecola genera direttamente cationi fluorenilici in soluzione neutra. Poiché non sono presenti condizioni acide che permettano l'equilibrio tra prodotti, la reazione avviene sotto controllo cinetico. Di conseguenza la distribuzione dei prodotti riflette direttamente le attitudini migratorie dei sostituenti. In questi processi è stata osservata un'inversione delle preferenze migratorie rispetto alla reazione acida: ad esempio la migrazione del gruppo fenilico può diventare favorita rispetto a quella dell'idruro. La presenza dei cationi fluorenilici intermedi è stata confermata tramite spettroscopia laser flash, che ha permesso di osservare specie transitorie con bande di assorbimento caratteristiche e di determinarne i tempi di vita.

In sintesi, lo studio dimostra che il riarrangiamento di pinacolo sotto irradiazione UV segue un meccanismo diverso rispetto a quello acido tradizionale: avviene tramite cationi fluorenilici formati fotochimicamente, senza giungere ad un equilibrio termodinamico, e quindi con distribuzioni di prodotti controllate cineticamente.



**Figura 10:** Reazioni termiche e fotochimiche, differenza della distribuzione dei prodotti.<sup>15</sup>

### 1.3 I Fotogeneratori di acido (PAG – Photoacid generator)

I Fotogeneratori di acido (PAG) sono composti progettati per rilasciare molecole fortemente acide a seguito dell'esposizione alla luce. Questi composti, con una colorazione dal giallo all'arancione, possiedono una porzione fotolabile e, sotto irradiazione con luce visibile subiscono la scissione omolitica del legame N-S. Questa scissione, porta alla

formazione del concomitante acido metansolfonico, formato dalla reazione del radicale solfonilico risultante con l'ossigeno<sup>16,17</sup>.



*Figura 11: Scissione legame N-S e formazione dell'acido metansolfonico<sup>16</sup>.*

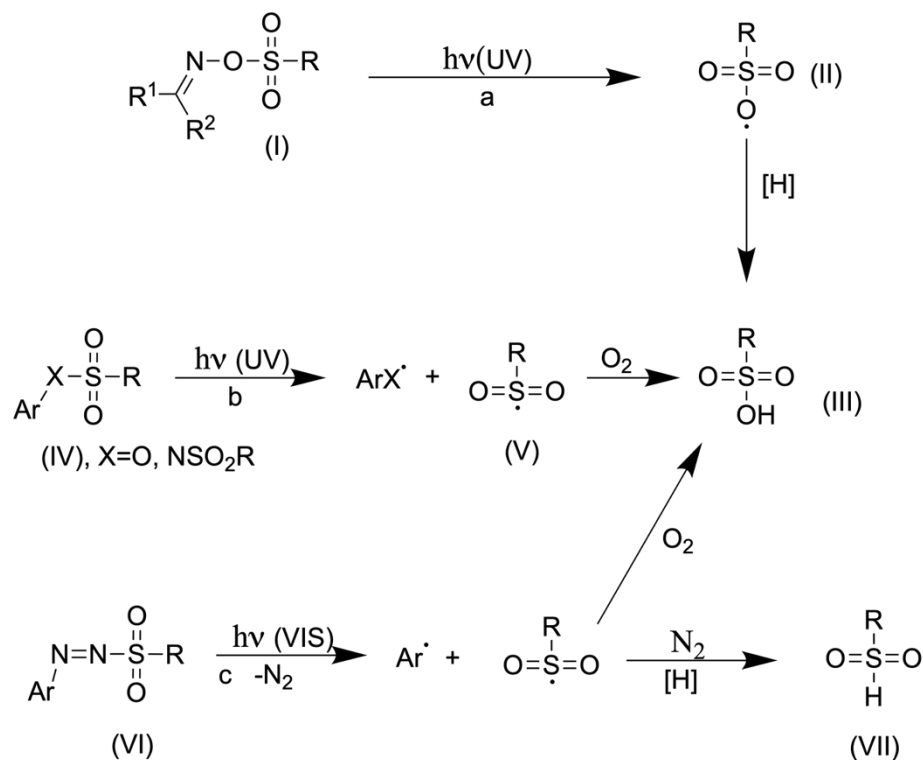
In base alle loro proprietà chimico-fisiche, i PAG sono stati classificati in derivati ionici e non ionici. I PAG ionici sono generalmente costituiti da sali contenenti un catione — come aril diazonio, diaril alonio, triaril solfonio o triaril fosfonio — associato a un controione anionico complesso e alogenato (ad esempio BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> o RSO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Questi sistemi sono caratterizzati da un'elevata stabilità termica, ma, a causa della loro scarsa solubilità nei solventi organici e del loro ristretto intervallo di assorbimento spettrale, queste molecole presentano alcuni limiti.

I PAG non ionici invece, sono particolarmente rilevanti, grazie alla loro buona solubilità in diversi solventi e matrici polimeriche. Per questo vengono ampiamente utilizzati come iniziatori nelle polimerizzazioni. Tra questi, risultano particolarmente interessanti i composti contenenti gruppi solfonilici, in quanto sono in grado di generare acidi solfonici forti. Questo avviene attraverso la formazione del radicale solfonilossi (II, Figura 10,

percorso a), che sottrae un atomo di idrogeno dall'ambiente circostante, avviando così il processo reattivo.

Un esempio tipico è la fotolisi di specifici derivati [ $\alpha$ -solfonilossi chetoni e imino-solfonati (I)], utilizzati nella polimerizzazione cationica per apertura d'anello dell' $\epsilon$ -caprolattone.

Un approccio alternativo si basa sulla generazione di un radicale solfonile (V) in presenza di ossigeno. In questo contesto, diversi sistemi sono stati studiati con successo come “precursori” di radicali solfonile, tra cui composti solfonilici benzilici, solfonati arilici (IV, X = O, Figura 10, percorso b) e anche N-arilsulfonimmidi (IV, X = NSO<sub>2</sub>R). Queste specie risultano particolarmente interessanti poiché possono liberare fino a due equivalenti di acido per ogni equivalente di PAG impiegato. Nonostante ciò, la maggior parte dei PAG in grado di generare acidi solfonici mostra attività limitata alla regione dell'ultravioletto.



*Figura 12: Vie comuni per il fotorilascio di acidi solfonici*

Negli ultimi decenni, i generatori di fotoacidi (PAG, Photoacid Generators) hanno suscitato un crescente interesse grazie al loro ampio impiego nel campo delle scienze dei materiali. In particolare, trovano applicazione in tecnologie avanzate quali la fotopolimerizzazione, la fotolitografia e la stampa 3D, dove svolgono un ruolo fondamentale nella realizzazione di dispositivi microelettronici e sistemi microfluidici (la scienza e la tecnologia dedicata alla manipolazione e al controllo di piccolissimi volumi di fluidi, generalmente compresi tra  $10^{-9}$  e  $10^{-18}$  litri, all'interno di reti di microcanali) Questo approccio offre numerosi vantaggi, tra cui rapidità di analisi, ridotto consumo di reagenti e elevata portabilità dei dispositivi, contribuendo in modo significativo allo sviluppo di strutture sempre più sofisticate e ad alta precisione.

Particolare interesse è rivolto allo sviluppo di PAG attivi nella regione della luce visibile, destinati ad applicazioni nei sistemi di stampa 3D, negli adesivi fotopolimerizzabili e nei fotoresist sensibili alla radiazione a 436 nm (materiali polimerici fotosensibili, generalmente liquidi o in forma di film sottile, che modificano la propria solubilità in seguito all'esposizione alla luce, solitamente UV o visibile). Essi rappresentano componenti fondamentali nei processi di fotolitografia impiegati nella produzione di microchip, semiconduttori e circuiti stampati (PCB), agendo come maschere protettive capaci di definire strutture microscopiche sulla superficie del materiale.

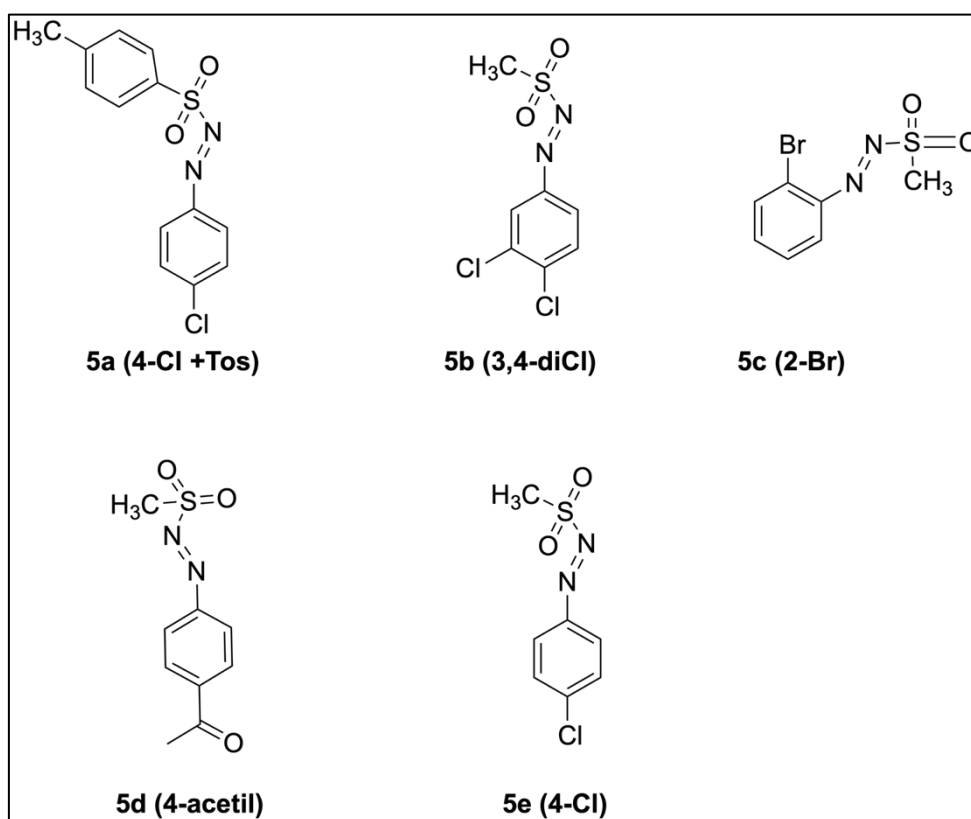
A questo scopo sono stati sviluppati diversi sistemi fotosensibili, tra cui sali di solfonio assorbenti nella regione del visibile, derivati del BODIPY (boron-dipyrromethene), una nota classe di coloranti fluorescenti organici, e in particolare composti basati su sistemi fotocromici, che rappresentano una delle strategie più promettenti per l'ottimizzazione delle prestazioni dei PAG in queste applicazioni avanzate. La progettazione di nuove classi di PAG è oggi un argomento di grande interesse<sup>16,17</sup>.

Gli arilazo solfoni mostrano una soddisfacente stabilità termica (alcuni derivati si decompongono oltre i 145 °C) e un'eccellente solubilità in un'ampia gamma di mezzi organici.

In questi ultimi anni, il Photogreen Lab di Pavia, in collaborazione con il Christoforos Kokotos Group ad Atene, ha impiegato gli arilazo solfoni come fotogeneratori di acidi, dimostrandone l'efficacia in un'ampia varietà di trasformazioni sintetiche. In particolare, questi composti sono stati utilizzati per la protezione di alcoli e fenoli sotto forma di acetali misti mediante attivazione dei carbonili<sup>18</sup>, per l'apertura nucleofila di epossidi<sup>19</sup> e per la funzionalizzazione di indoli sostituiti attraverso reazioni di Friedel-Crafts con aldeidi<sup>20</sup>. Inoltre, sono stati applicati con successo in

reazioni di addizione coniugata di Michael a chetoni  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturi<sup>21</sup> e in reazioni di esterificazione di acidi carbossilici<sup>17</sup>.

Gli arilazo solfoni usati nel mio lavoro di tesi sono i seguenti:



*Schema 1: Arilazo solfoni utilizzati come PAGs.*

## 2. SCOPO E RAZIONALE DEL PROGETTO

Il presente lavoro si colloca nel contesto sperimentale della fotocatalisi, proponendosi, di mettere a punto protocolli sintetici per il processo di riarrangiamento benzopinacologico fotoindotto. Il metodo si basa sull'impiego di arilazo solfoni in qualità di fotogeneratori di acido (PAG); tali composti, in seguito ad assorbimento di radiazione UV, subiscono processi di fotolisi determinando la formazione in situ di specie acide forti. Proprio questa caratteristica peculiare degli arilazo solfoni è stata scoperta dal nostro gruppo di ricerca (PhotoGreen Lab) che nel 2023 pubblicò l'articolo '*Arylazo Sulfones as Nonionic Visible-Light Photoacid Generators*'.<sup>16</sup>

L'obiettivo principale di questo studio è quello di ricercare condizioni operative per l'utilizzo di reagenti specifici al fine di ottenere prodotti di interesse per l'industria chimica, ad alto grado di Sostenibilità, che attualmente, si rende necessaria per la conduzione di tutti i processi produttivi. La sostenibilità chimica oggi, o *Green Chemistry*, progetta processi e prodotti che eliminano o riducono sostanze pericolose per ambiente e salute, basandosi su 12 principi cardine<sup>22</sup>. Le priorità attuali includono la decarbonizzazione, l'economia circolare, l'uso di materie prime rinnovabili e l'impiego dell'intelligenza artificiale per molecole più sicure.

Durante il periodo di internato di tesi, le attività sperimentali si sono articolate in diverse fasi: sintesi fotochimiche di benzopinacoli differentemente sostituiti, reazioni esplorative, ottimizzazione delle condizioni di reazione, sintesi di benzopinacoloni tramite riarrangiamento fotocatalizzato nelle condizioni ottimizzate. I composti ottenuti, sia gli

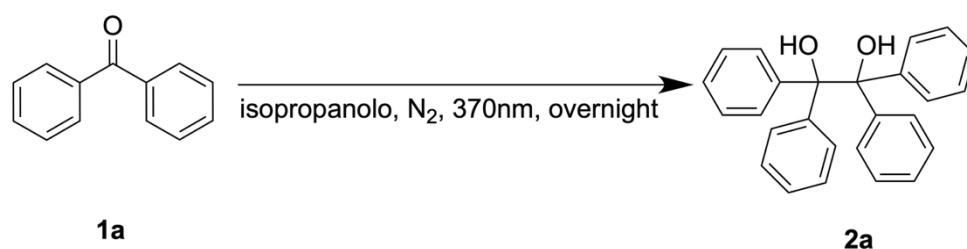
starting materials sia i benzopinacoloni formati, sono stati caratterizzati mediante analisi spettroscopica  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR.

### 3. RISULTATI E DISCUSSIONE

#### 3.1 Reazioni esplorative

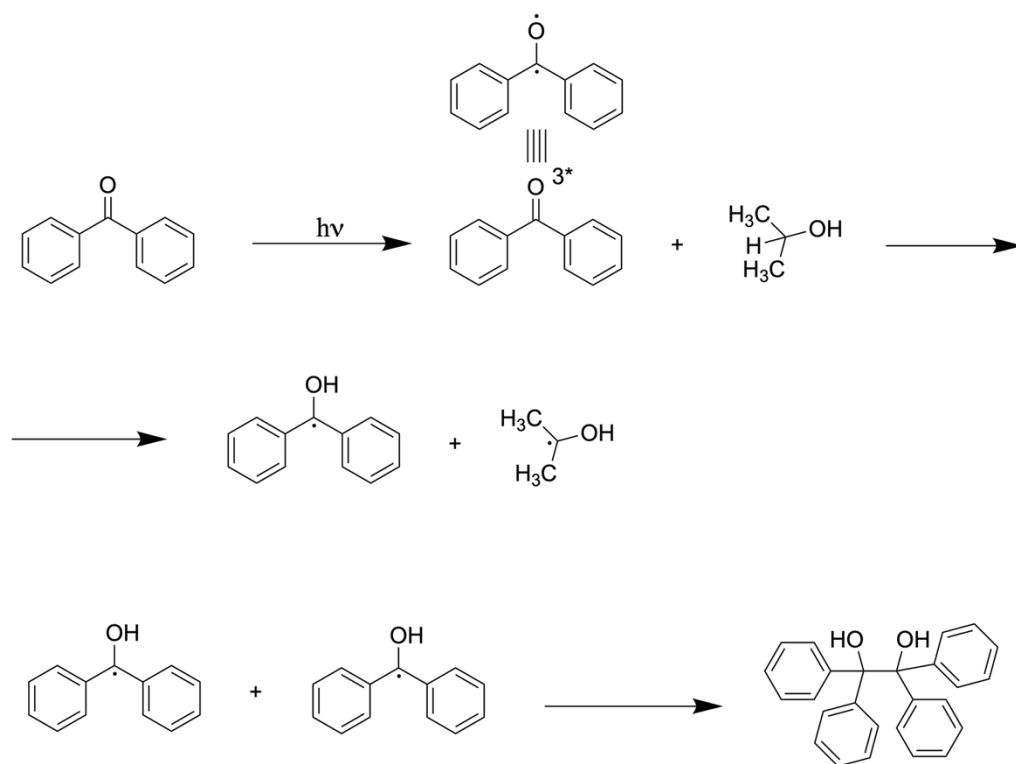
L'internato di tesi è iniziato con la sintesi fotochimica del benzopinacolo (2a), starting material per le successive reazioni esplorative.

Ho condotto inizialmente questa sintesi irraggiando il benzofenone (**1a**) in isopropanolo con una lampada Kessil a lunghezza d'onda di 370 nm (max. 56 W), in atmosfera di azoto, per una notte intera.



*Schema 2: Reazione generale sintesi benzopinacolo fotoindotta*

Il benzofenone in questa reazione viene eccitato allo stato tripletto che si comporta come un radicale alcossi, estraendo idrogeno da un legame C-H indebolito dal gruppo -OH adiacente. Questo porta alla formazione di una coppia di radicali  $\alpha$ -idrossilici e l'accoppiamento di questi ultimi dà origine al benzopinacolo, separandosi dalla soluzione come cristalli bianchi.<sup>23</sup>



*Figura 13: Sintesi benzopinacolo fotoindotta – estrazione di idrogeno*

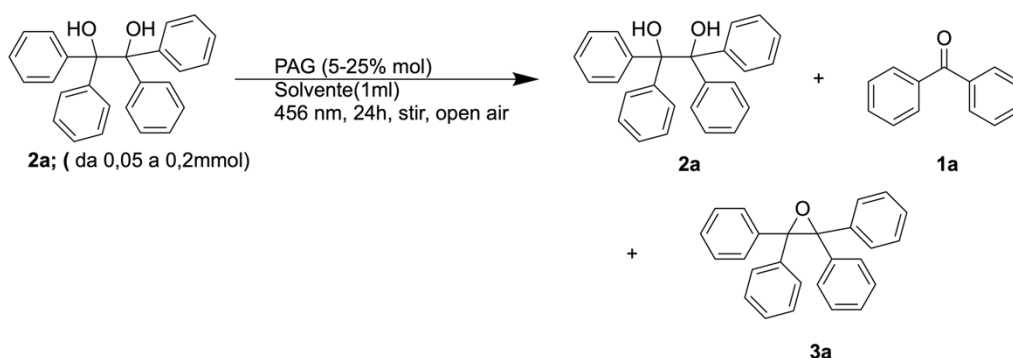
Il benzopinacolo (**2a**) ottenuto è stato usato come starting material per le reazioni esplorative.

La fase delle reazioni esplorative rappresenta il primo approccio sperimentale allo studio di una nuova reazione o di un'alternativa sintetica a vie già esistenti. In questo caso, essa ha avuto lo scopo di verificare la fattibilità del riarrangiamento benzopinacolico ipotizzato e di valutare se, nelle condizioni sperimentali inizialmente selezionate, fosse effettivamente possibile ottenere il prodotto desiderato.

Le reazioni condotte utilizzando il benzopinacolo (**2a**) come substrato non hanno portato alla formazione del prodotto di riarrangiamento desiderato, nonostante i diversi tentativi effettuati. In particolare, abbiamo provato diverse concentrazioni dello starting material, variando la quantità da 0,05

mmol a 0,2 mmol, così come la concentrazione del PAG, 5% mol e 25% mol. Inoltre, abbiamo valutato l'effetto di differenti solventi, tra cui etere di petrolio, acetonitrile, etil acetato, diclorometano (DCM), dimetil carbonato, diossano, metanolo e 2,2,2-trifluoroetanolo. Tuttavia, nessuna delle condizioni testate ha consentito l'ottenimento del prodotto atteso, evidenziando la scarsa reattività del substrato nelle condizioni adottate per promuovere il riarrangiamento benzopinacologico desiderato.

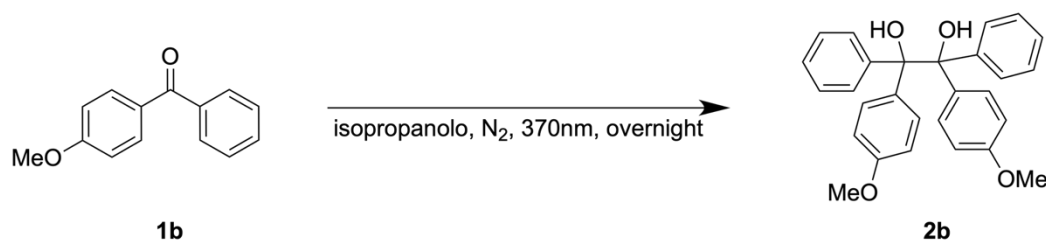
Dalle reazioni effettuate abbiamo isolato, tramite cromatografia su colonna (Isolera 95:5 esano/etilacetato) e successivamente confermati tramite metodo  $^1\text{H}$  NMR, il benzopinacolo di partenza (**2a**), risultato sostanzialmente inalterato quindi non consumato nel corso della reazione, e il benzofenone (**1a**), la cui formazione suggerisce il verificarsi di processi di retro-ossidazione o di decomposizione del substrato. Inoltre, abbiamo rilevato in tracce anche la presenza dell'epossido (**3a**) come sottoprodotto. L'assenza del prodotto di riarrangiamento desiderato conferma quindi che, nelle condizioni sperimentali investigate, il riarrangiamento benzopinacologico non è avvenuto.



*Schema 3: Reazione generale prove esplorative*

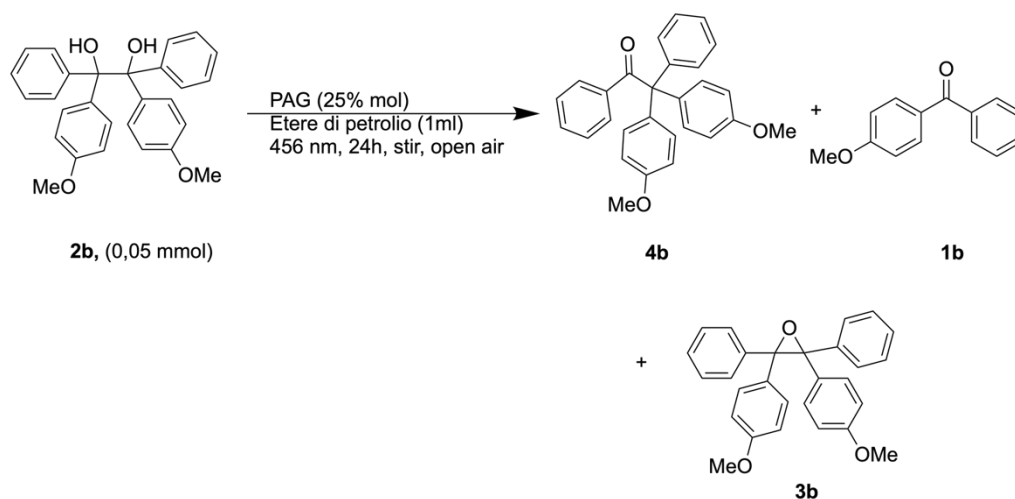
Non avendo ottenuto alcun risultato con il benzopinacolo (**2a**), abbiamo ritenuto opportuno orientare lo studio verso la sintesi del 1,2-bis(4-metossifenil)-1,2-difeniletano-1,2-diolo (**2b**), partendo dal 4-

metossibenzofenone come substrato di partenza. Questa scelta è stata motivata dalla presenza del gruppo metossi in posizione para, noto per il suo effetto elettron-donatore e attivante, in grado di aumentare la stabilizzazione di eventuali intermedi carbocationici e di favorire, potenzialmente, il successivo riarrangiamento benzopinacolico.



*Schema 4: Sintesi fotochimica dell'1,2-bis(4-metossifenil)-1,2-difeniletano-1,2-diolo*

La reazione condotta, partendo da un quantitativo pari a 0,05 mmol di 1,2-bis(4-metossifenil)-1,2-difeniletano-1,2-diolo (**2b**), ha portato alla formazione del prodotto carbonilico desiderato (**4b**), ottenuto come risultato del riarrangiamento benzopinacolico, con una resa del 46%, registrando anche la formazione dei due sottoprodotti (**1b**) e (**3b**). Questo risultato ha confermato la maggiore reattività del substrato metossi-sostituito rispetto al benzopinacolo non sostituito, evidenziando l'effetto favorevole del gruppo metossi nel promuovere la reazione e stabilizzare gli intermedi coinvolti nel processo di riarrangiamento.



**Schema 5:** Reazione generale prove esplorative, condotte con l' 1,2-bis(4-metossifenil)-1,2-difeniletano-1,2-diolo come starting material

In entrambe le reazioni sopra citate, è stato utilizzato come arilazo solfone l'(*E*)-1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonyl) diazene.

Anche i prodotti di questa reazione esplorativa sono stati isolati con colonna cromatografica Isolera (95:5 esano/etilacetato) e successivamente caratterizzati tramite  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR.

Questa fase preliminare ha permesso di confermare la validità dell'ipotesi di partenza e di raccogliere le prime informazioni utili sull'andamento della reazione, ponendo le basi per la successiva fase di ottimizzazione delle condizioni sperimentali.

### 3.2 Reazioni di ottimizzazione

Partendo dalle reazioni esplorative condotte sul diolo (**2b**) che hanno portato all'ottenimento del benzopinacolone come prodotto del riarrangiamento benzopinacolico, abbiamo successivamente proceduto con l'ottimizzazione delle condizioni di reazione. La fase di ottimizzazione della reazione rappresenta un passaggio fondamentale in un lavoro di ricerca, poiché consente di individuare le condizioni sperimentali più idonee per massimizzare l'efficienza dei processi sintetici. Dopo una prima fase esplorativa, in cui si verifica la fattibilità della reazione e si ottiene una resa preliminare del prodotto desiderato, l'ottimizzazione permette di migliorare in modo sistematico parametri quali resa, selettività e purezza.

In questa seconda parte dell'internato, abbiamo provato a studiare e variare in maniera controllata diversi fattori sperimentali, quali: la concentrazione del substrato, il tempo di reazione, l'ambiente di reazione, studiando l'influenza di ossigeno e aria tecnica sulla reazione, la lunghezza d'onda delle lampade UV, il solvente, il tipo di catalizzatore ed abbiamo riportato i risultati più rilevanti nella **Tabella 1**. L'obiettivo è comprendere l'influenza di ciascun parametro di cui sopra, sull'andamento della reazione, tentando di minimizzare la formazione di sottoprodotti e aumentando il più possibile la resa, per sviluppare un protocollo sintetico riproducibile e che riduca al minimo gli sprechi, indispensabile sia per l'applicazione su scala maggiore sia per eventuali studi meccanicistici.

Tutti i prodotti delle trasposizioni pinacoliche delle prove di ottimizzazione sono stati separati mediante colonna cromatografica a

gestione manuale (95:5 esano/etilacetato), dove per ogni prova non è stato possibile separare il benzopinacolone (**4b**) dal benzofenone (**1b**). Per questo motivo, la resa è stata calcolata tramite  $^1\text{H}$  NMR con standard interno.

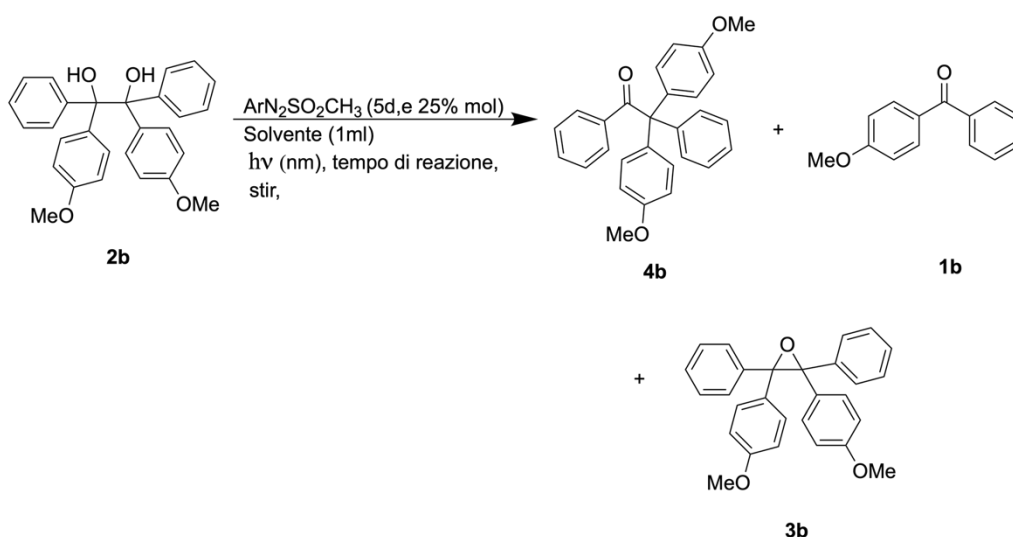
Come prima verifica sperimentale, abbiamo condotto due reazioni di controllo al fine di accertare il ruolo essenziale sia dell'irraggiamento sia del fotocatalizzatore nel processo di riarrangiamento benzopinacolico. In particolare, abbiamo valutato l'andamento della reazione in assenza di luce (prova in dark) e in assenza di fotocatalizzatore (prova in bianco). Come riportato nella Tabella 1 (Entry **7** e **8**), in entrambe le condizioni non abbiamo osservato alcun consumo dello starting material, né la formazione del prodotto desiderato. Questi risultati confermano che sia l'irraggiamento sia la presenza del fotocatalizzatore sono indispensabili per l'attivazione del processo e per il corretto decorso della reazione.

La prima condizione operativa che abbiamo testato è stata la concentrazione del substarto di partenza (**2b**). Da un 46% di resa con una quantità di 0,05 mmol, siamo riusciti ad ottenere una resa del 55%, partendo da una quantità di starting material di 0,1mmol (**Tabella 1**, entry **1**). Nonostante abbiamo ottenuto una resa del 62%, partendo da una quantità di starting material 0,025 mmol (**Tabella 1**, entry **2**), non lo abbiamo considerato come un risultato soddisfacente, in quanto lo spettro  $^1\text{H}$  NMR, ha evidenziato una quantità di gran lunga maggiore di Benzofenone, rispetto al prodotto (**4b**). Basandoci su pubblicazioni precedenti del nostro gruppo di ricerca<sup>16,17</sup>, sempre afferenti all'impiego di arilazo solfoni come Generatori di fotoacidi (PAGs), abbiamo utilizzato una lampada UV a 456 nm, che ha mostrato migliori risultati rispetto all'utilizzo delle lampade a 427 nm (**Tabella 1**, entry **3**) e 405 nm. (vedi sezione sperimentale, paragrafo 5.4)

Dopo aver ottimizzato la quantità di starting material e la lunghezza d'onda della lampada, mantenendo una quantità di substrato pari a 0,1 mmol, abbiamo proceduto con la valutazione del solvente più idoneo per la reazione. A tal fine, abbiamo effettuato uno screening di diversi solventi, tra cui acetonitrile, etilacetato, diclorometano, dimetilcarbonato, diossano, metanolo, 2,2,2-trifluoroetanolo ed esano. Come riportato nella Tabella 1 (entry 4), l'etilacetato si è rivelato il solvente meno efficace, ottenendo appena una resa pari al 32%. Al contrario, il metanolo ha mostrato le prestazioni migliori, portando alla resa più elevata dell'intero screening, pari al 67%. Questi risultati evidenziano come la natura del solvente influenzi significativamente l'efficienza della reazione e il metanolo si è dimostrato il solvente più favorevole tra quelli esaminati. (vedi sezione sperimentale, paragrafo 5.4)

Mantenendo quindi il metanolo come solvente d'elezione per la trasposizione pinacolica, abbiamo successivamente valutato l'effetto del tempo di reazione sulla resa complessiva del processo, con l'obiettivo di verificare se un prolungamento dell'irraggiamento potesse favorire una maggiore formazione di benzopinacolone (**4b**). A tal fine, il tempo di reazione è stato esteso da 24 a 48 ore (Tabella 1, entry 5). L'aumento del tempo ha effettivamente portato ad un incremento della resa, che è passata dal 67% al 72%. Tuttavia, tale miglioramento non è risultato sufficientemente significativo da giustificare un raddoppio dei tempi di reazione. Per questo motivo, abbiamo preferito mantenere 24 ore come tempo ottimale di reazione, in quanto rappresenta il miglior compromesso tra efficienza sintetica e resa finale. Come ultimo parametro, abbiamo valutato la natura del fotocatalizzatore. Sulla base di precedenti pubblicazioni del nostro gruppo di ricerca<sup>16,17</sup>, le reazioni esplorative iniziali e le prime prove di ottimizzazione sono state condotte utilizzando

come PAG il 4-clorofenilazosolfone. Abbiamo perciò effettuato uno screening di diversi arilazo solfoni opportunamente sostituiti, al fine di individuare il fotocatalizzatore più efficace per la trasposizione pinacolica. Questo studio ha evidenziato come il 3,4-diclorofenilazosolfone rappresenti la scelta migliore, consentendo di ottenere una resa dell'83% (**Tabella 1**, entry **6**), la più elevata tra tutti i catalizzatori testati. Il risultato ottenuto conferma l'importanza della natura elettronica e strutturale del PAG nel determinare l'efficienza della reazione, rendendo il 3,4-diclorofenilazosolfone il fotocatalizzatore d'elezione per le successive reazioni di scope.



| Entry | Condizioni di reazione  | NMR ratio (I:P)* | Resa |
|-------|---|------------------|------|
| 1     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etere di petrolio (1ml), 456 nm, 24h, stir     | 0,42:1           | 55%  |
| 2     | <b>2b</b> (0,025 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etere di petrolio (1ml), 456 nm, 24h, stir   | 1,06:1           | 62%  |
| 3     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etere di petrolio (1ml), 427 nm, 24h, stir     | 0,6:1            | 25%  |
| 4     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etil acetato (1ml), 456 nm, 24h, stir          | 6,55:1           | 32%  |
| 5     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Metanolo (1ml), 456 nm, 48h, stir              | 0,15:1           | 72%  |
| 6     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5e</b> (Ar = 3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etere di petrolio (1ml), 456 nm, 24h, stir | 0,12:1           | 83%  |
| 7     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etere di petrolio (1ml), No light, 24h, stir   | -                | -    |
| 8     | <b>2b</b> (0,1 mmol), <b>5d</b> (Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 25 % mol), Etere di petrolio (1ml), No light, 24h, stir   | -                | -    |

**Tabella 1:** Schema generale di reazione e confronto tra i risultati più rilevanti dell'ottimizzazione

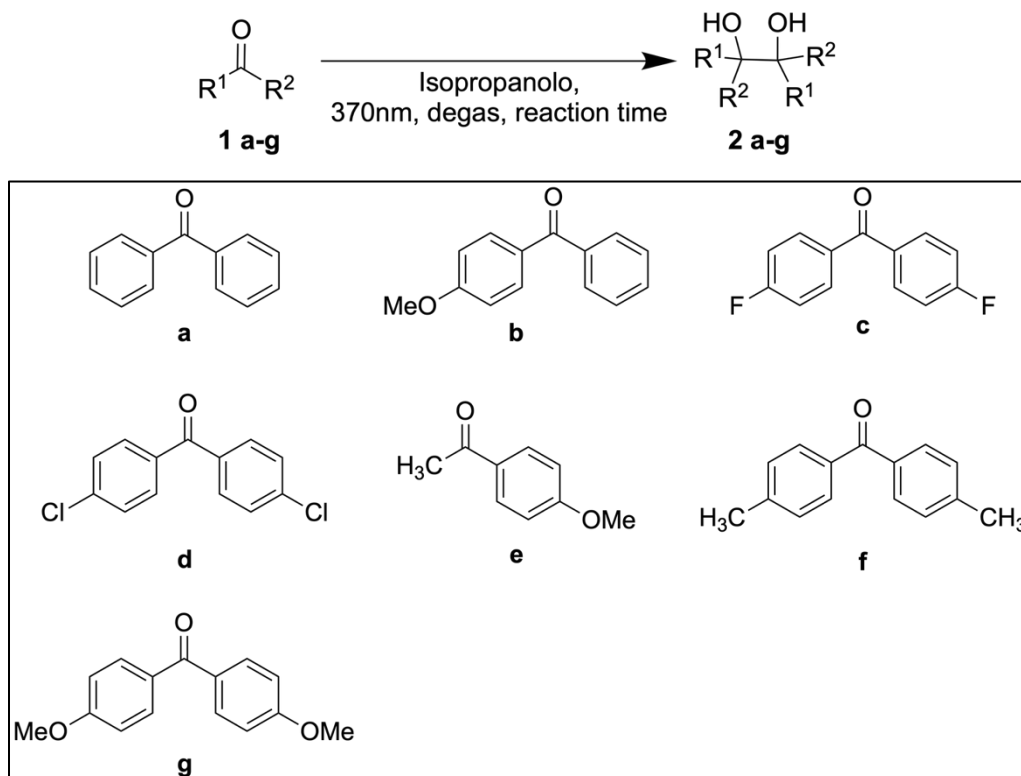
\* I:P : rapporto impurezza/prodotto

### 3.3 Sintesi di benzopinacoli differentemente sostituiti

Dopo aver individuato le migliori condizioni di reazione attraverso la fase di ottimizzazione, abbiamo proceduto con l'applicazione del riarrangiamento benzopinacolico a una serie di benzopinacoli differentemente sostituiti, al fine di valutare l'efficacia del metodo sviluppato.

I benzopinacoli impiegati in questo lavoro sono stati sintetizzati seguendo il protocollo utilizzato inizialmente per la sintesi del benzopinacolo non sostituito. In particolare, per la sintesi del benzopinacolo (**2e**) abbiamo seguito la procedura descritta dal gruppo di ricerca di Liu<sup>24</sup>.

Abbiamo ottenuto i benzopinacoli (**2a**) (**2b**) (**2c**), (**2d**), (**2f**), (**2g**) con una resa quantitativa del 100%, identificati mediante cromatografia su strato sottile (TLC), caratterizzati con spettroscopia <sup>1</sup>H NMR e <sup>13</sup>C NMR. Diversamente, il benzopinacolo (**2e**) è stato sottoposto a purificazione mediante cromatografia automatizzata su colonna Isolera®, utilizzando una miscela eluente esano/etilacetato in rapporto 8:2. Anche questo composto è stato identificato mediante TLC, caratterizzato con spettroscopia <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ed è stato isolato con una resa dell' 80%.



*Schema 6: Reazione generale e starting material*

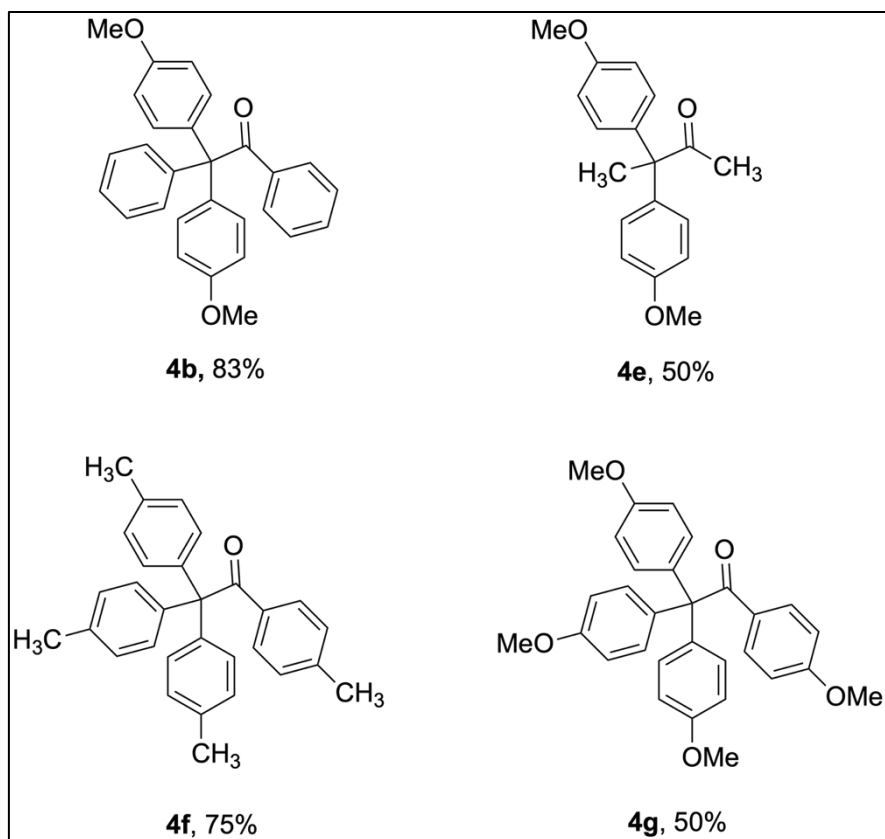
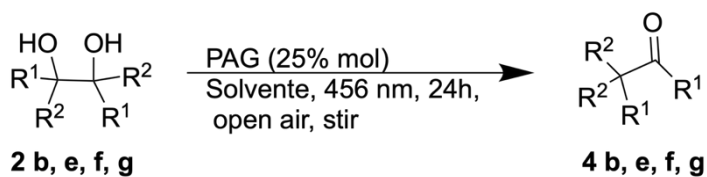
### 3.4 Sintesi di benzopinacoloni tramite riarrangiamento fotocatalizzato

Come anticipato nel paragrafo 3.3, una volta sintetizzati i benzopinacoli differentemente sostituiti (**2a-g**), si è proceduto con l'applicazione delle condizioni di reazione ottimizzate durante la fase di studio precedente. Lo studio dello scope della reazione rappresenta una fase essenziale della ricerca, poiché consente di valutare la robustezza, la versatilità e i limiti della metodologia sviluppata. Attraverso l'applicazione delle condizioni ottimizzate a diversi substrati, è possibile dimostrare non solo l'efficacia della reazione ma anche la possibile estensione a sistemi più complessi. Dalla fase di ottimizzazione abbiamo ottenuto il miglior risultato per la trasposizione pinacolica che porta alla formazione del benzopinacolone (**4b**), con una resa pari all'83%. Le condizioni individuate come ottimali sono state successivamente applicate anche alle reazioni di scope, al fine

di valutarne l'efficacia su benzopinacoli diversamente sostituiti. Abbiamo quindi condotto le reazioni utilizzando 0,1 mmol di substrato (**2b**, **2e**, **2f** e **2g**) e impiegando come fotogeneratore di acido (PAG) il 3,4-diclorofenilazosolfone in quantità pari al 25 mol% (0,025 mmol) rispetto allo starting material.

Come solvente è stato utilizzato il metanolo (1 mL), risultato essere il medium di reazione più efficace durante la fase di ottimizzazione. L'irraggiamento è stato effettuato mediante una lampada Kessil a 456 nm al 100 % della sua potenza, mantenendo la miscela di reazione sotto agitazione per 24 ore in aria tecnica. In queste condizioni abbiamo condotto le reazioni di scope, di cui, nella **Tabella 3**, sono riportate le stesse che hanno fornito esito positivo, confermando l'efficacia delle condizioni di reazione ottimizzate e la loro applicabilità a diversi substrati.

Per le reazioni che hanno portato alla formazione dei prodotti (**4f**) e (**4g**) (**Tabella 3**), è stato aggiunto 1 mL di diclorometano (DCM) al solo scopo di migliorare la solubilizzazione dei substrati (**2f**) e (**2g**). In queste condizioni, il prodotto (**4f**) è stato ottenuto con una resa del 75%, mentre per il prodotto (**4g**) è stata osservata una resa del 50%. Un esito positivo è stato osservato anche per la formazione del prodotto (**4e**), ottenuto con una resa del 50%. I prodotti sono stati isolati mediante cromatografia preparativa su strato sottile (TLC preparativa), poiché durante la reazione è stata osservata anche la formazione di benzofenone come sottoprodotto, la cui separazione dal composto carbonilico desiderato non è risultata efficace mediante cromatografia su colonna. Infine, tutti i composti ottenuti sono stati caratterizzati tramite spettroscopia  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR. La resa è stata determinata mediante analisi del grezzo di reazione tramite spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR, utilizzando dibromometano come standard interno.

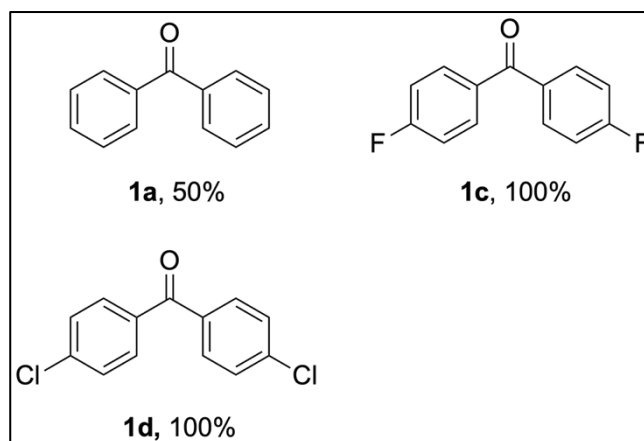
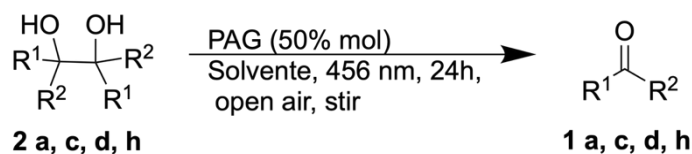


*Schema 7: Reazione generale con prodotti ottenuti*

Le medesime condizioni di reazione sono state applicate anche ai substrati (**2a**), (**2c**), (**2d**); tuttavia, in nessun caso è stato possibile osservare la formazione del prodotto desiderato derivante dal riarrangiamento benzopinacolic. Per questo motivo, abbiamo deciso di modificare le condizioni sperimentali, aumentando la quantità di fotocatalizzatore dal 25% al 50% moli di starting material e utilizzando come solvente il 2,2,2-trifluoroetanolo. Quest'ultimo, grazie alla sua elevata polarità e alla bassa nucleofilità, è in grado di stabilizzare efficacemente gli intermedi cationici senza reagire direttamente con essi, favorendo così i processi che

procedono attraverso meccanismi ionici. Anche per queste reazioni, abbiamo aggiunto diclorometano (DCM), al fine di migliorare la solubilizzazione dei substrati. Nonostante l'impiego di queste condizioni più drastiche, non è stato comunque possibile ottenere il prodotto desiderato della trasposizione benzopinacolica. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 4. In tutti e quattro i casi, il prodotto isolato è risultato essere il corrispondente benzofenone, ovvero (**1a**), (**1c**) e (**1d**) ottenuti rispettivamente con rese del 50%, 100%, 100%.

Anche in questo caso, abbiamo determinato le rese mediante analisi del grezzo di reazione tramite spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR, utilizzando dibromometano come standard interno.



*Schema 8: Reazione generale e prove che non hanno portato al prodotto desiderato.*

## 4. CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi, presentato nelle sezioni precedenti, ha avuto come obiettivo la messa a punto di un protocollo per sviluppare il riarrangiamento benzopinacolo fotoindotto, sfruttando l'attività fotocatalitica degli arilazo solfoni in qualità di fotogeneratori di acidi (PAGs). Abbiamo incominciato il lavoro testando la fattibilità della reazione di riarrangiamento mediante prove esplorative su un benzopinacolo non sostituito, ma nonostante l'utilizzo di diversi solventi, concentrazioni di substrato e quantità di catalizzatore, non è stato possibile osservare la formazione del prodotto riarrangiato della reazione. Ci siamo così orientati su un altro substrato, un benzopinacolo ottenuto a partire dal benzofenone sostituito in para con un gruppo metossi, scelta motivata dal fatto che questo gruppo poteva stabilizzare l'intermedio carbocationico, e dopo aver constatato l'esito positivo di alcune prove di cui sopra, abbiamo proceduto con lo studio dell'ottimizzazione delle condizioni di reazione.

Durante l'ottimizzazione sono stati variati singolarmente molti parametri: diverse concentrazioni di catalizzatore e substrato, differenti arilazo solfoni, vari solventi di reazione e sono state fatte sia le prove in assenza di luce che di catalizzatore. Dopo aver valutato, in base alla resa e alla formazione di sottoprodotto, le condizioni migliori, abbiamo proceduto con la sintesi di differenti benzopinacoli.

A questo punto le condizioni ottimizzate sono state testate su diversi substrati variamente sostituiti. I risultati ottenuti con i benzopinacoli sostituiti con gruppi metossi o metilici, hanno portato alla formazione dei prodotti desiderati, anche con rese soddisfacenti, il benzopinacolo non sostituito e quelli sostituiti con alogeni invece, hanno portato unicamente alla formazione del benzofenone.

In conclusione, possiamo affermare di aver messo a punto una strategia sintetica che utilizza gli arilazo solfoni come PAG per la formazione di benzopinacoloni tramite riarrangiamento pinacologico, applicabile per il momento solo a benzopinacoli attivati.

Come prospettive future, a questo protocollo sintetico si potrebbe aggiungere lo studio di un altro solvente fluorurato, l'esafluoro isopropilalcol, che potrebbe stabilizzare l'intermedio carbocationico portando presumibilmente ad un aumento delle rese per i substrati attivati e alla formazione del prodotto di riarrangiamento per i substrati non sostituiti e disattivati.

## 5. SEZIONE SPERIMENTALE

### 5.1 Informazioni Generali

Tutti i reagenti, le sostanze chimiche e i solventi utilizzati nel presente lavoro sono stati acquistati da diversi fornitori commerciali (TCI Europe, Merck – Sigma Aldrich, Fluorochem, Carlo Erba). I solventi sono stati utilizzati così come forniti, senza ulteriori purificazioni.

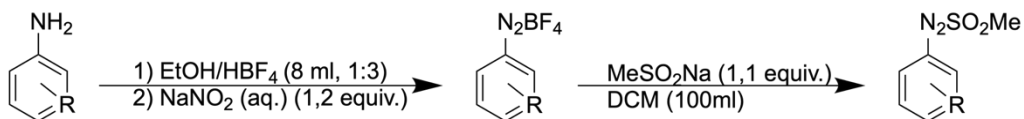
Gli spettri NMR sono stati registrati su uno spettrometro a 400 o 300 MHz (per  $^1\text{H}$ ) 101 o 75 MHz (per  $^{13}\text{C}$ ); le assegnazioni sono state effettuate sulla base degli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR. I dati di  $^1\text{H}$  NMR riportati come segue: spostamento chimico riferito al TMS ( $\delta$  ppm), molteplicità (s = singoletto, bs = singoletto largo, d = doppietto, t = tripletto, q = quadrupletto, quint = quintuplo, sext = sestuplo, sept = settuplo, m = multipletto), costante di accoppiamento (Hz) e integrazione. I dati di  $^{13}\text{C}$  NMR sono riportati in termini di spostamento chimico.

La sorgente luminosa per gli esperimenti fotochimici utilizzati sono lampade Kessil. Per le reazioni esplorative, l'ottimizzazione e lo scope ho utilizzato una lampada Kessil da 55W (456nm). Per l'ottimizzazione inoltre ho utilizzato una lampada da 46W (427nm), e 405 nm. Per la sintesi dei benzopinacoli ho utilizzato una lampada da 56W (370nm). Tutte le lampade riportate sono state utilizzate al 100% della loro potenza (specifiche tecniche disponibili sul sito [https://www.kessil.com/products/science\\_main.php](https://www.kessil.com/products/science_main.php))

La cromatografia su strato sottile (TLC) è stata eseguita su gel di silice 60 F-254. La visualizzazione delle lastre sviluppate è stata effettuata mediante estinzione di fluorescenza o colorazione con il reattivo di Pancaldi, Vanillina o Ninidrina. La comatografia su colonna è stata condotta utilizzando gel di silice 60 (70-230 mesh, Sigma Aldrich).

## 5.2 Procedura generale per la sintesi degli arilazo solfoni

Durante il mio internato di tesi, gli arilazo solfoni impiegati erano già stati precedentemente sintetizzati e caratterizzati dal nostro gruppo di ricerca. Quando si è resa necessaria la loro preparazione, la sintesi è stata condotta seguendo protocolli già consolidati e riportati in letteratura.<sup>16,25,26</sup>



*Schema 9: Reazione generale sintesi arilazo solfoni*

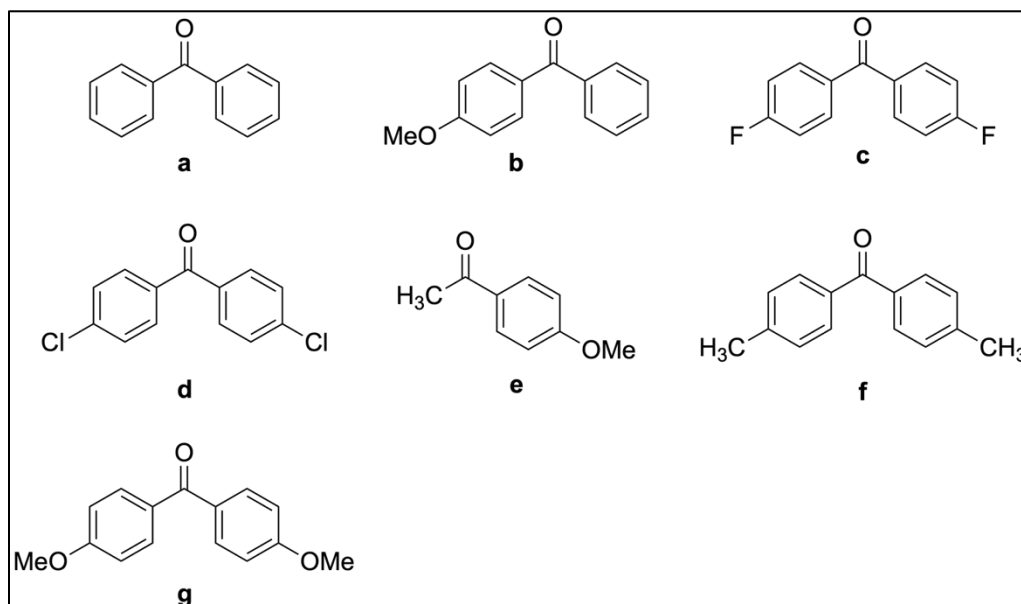
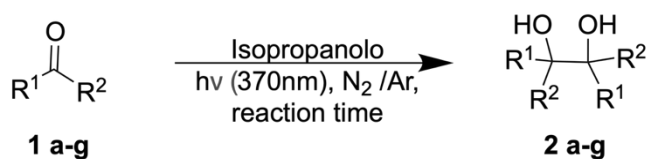
L'anilina selezionata (10,0 mmol) è stata sciolta in una miscela di etanolo e acido tetrafluoroborico (HBF<sub>4</sub>) al 48% (8 mL, rapporto 1:3) all'interno di un pallone di reazione, successivamente schermato con un foglio di alluminio per evitare l'esposizione alla luce. Dopo il raffreddamento della soluzione a 0 °C, è stata aggiunta lentamente, nell'arco di circa 10 minuti, una soluzione acquosa di Nitrito di Sodio (10,0 mmol, 1,00 equiv; 5 mL), mantenendo costante l'agitazione. La miscela di reazione è stata quindi mantenuta a 0 °C sotto agitazione per ulteriori 20 minuti, al fine di favorire la completa formazione del sale di diazonio. Successivamente è stato aggiunto etere dietilico al pallone di reazione e il precipitato ottenuto è stato filtrato su imbuto Büchner, effettuando il lavaggio con Diclorometano.

Alla sospensione raffreddata (0 °C) del sale di diazonio così ottenuto, disperso in diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), è stato aggiunto in un'unica porzione Metansolfinato di Sodio (1,2 equivalenti). La temperatura è stata lasciata risalire gradualmente fino a temperatura ambiente e la miscela è stata mantenuta sotto agitazione per tutta la notte. Il giorno successivo, la

miscela di reazione è stata filtrata e la soluzione ottenuta è stata concentrata fino a completa evaporazione del solvente, al fine di isolare l'arilazo solfone desiderato. Il prodotto grezzo è stato infine ridisciolto in diclorometano e successivamente precipitato mediante aggiunta di n-esano freddo, ottenendo così il prodotto finale purificato.

### 5.3 Procedura generale per la sintesi dei benzopinacoli

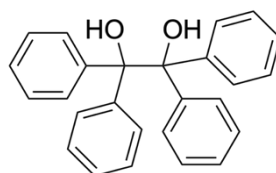
Per la sintesi dei benzopinacoli, gli starting material delle nostre reazioni, abbiamo preso come riferimento la sintesi fotochimica del benzopinacolo già nota in letteratura<sup>23</sup>. Abbiamo applicato questo protocollo fotochimico a benzofenoni e acetofenoni differientemente sostituiti.



*Schema 10: Reazione generale e substrati sintetizzati*

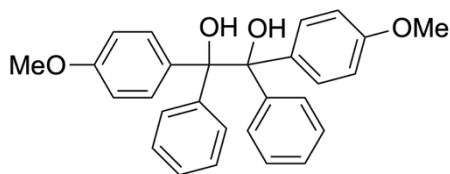
Le reazioni sono state allestite in una papera da 30 ml. I benzofenoni **a** – **g** (da 0,97 mmol a 16 mmol) sono stati solubilizzati in isopropanolo utilizzando volumi compresi da 12 ml a 50 ml, scelti in funzione della loro solubilità. Successivamente, la miscela di reazione è stata posta sotto atmosfera di azoto, degasando per dieci minuti, tranne la reazione e che viene mantenuta sotto atmosfera di Argon. Le miscele di benzofenoni in isopropanolo sono state irraggiate con una lampada da 56 W (370 nm) per tempi variabili a seconda del tipo di substrato (da 30 minuti fino a 4 giorni). Le reazioni **d**, **f**, **g** sono state messe sotto agitazione. A seconda del benzopinacolo ottenuto la reazione è stata filtrata su buchner, portata a secco o purificata tramite colonna cromatografica.

### 1,1,2,2-tetraphenylethane-1,2-diol (**2a**)



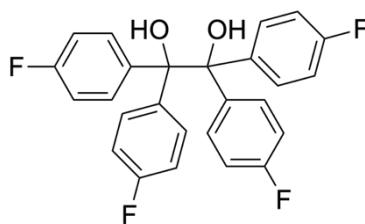
Il benzofenone (**2a**) (3 g; 16 mmol; 0,78M) è stato solubilizzato in isopropanolo (21 ml), degasato con azoto per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per una notte. Da questa reazione si sono formati cristalli bianchi che vengono filtrati mediante imbuto Büchner. Il prodotto si presenta come solido bianco (3g). Resa 100 %.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.28 (m, 8H), 7.23 – 7.14 (m, 12H), 3.05 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.32, 128.75, 127.43, 127.09, 83.17. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

### 1,2-bis(4-methoxyphenyl)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**)



Il benzofenone (**2b**) (3g; 14 mmol; 0,28 M) è stato solubilizzato in isopropanolo (50 ml), degasato con azoto per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per una notte. Da questa reazione si sono formati cristalli bianchi che vengono filtrati mediante imbuto Büchner. Il prodotto si presenta come solido bianco (3g). Resa 100 %.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.26 (m, 4H) 7.20 - 7.15 (m, 10H), 6.74 – 6.68 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) 2.97 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.25, 144.41, 136.24, 129.73, 128.49, 127.12, 126.72, 112.45, 82.77, 55.03. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

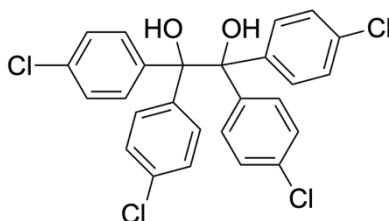
### 1,1,2,2-tetrakis(4-fluorophenyl)ethane-1,2-diol (**2c**)



Il benzofenone (**2c**) (1g; 4,6 mmol; 0,17M) è stato solubilizzato in isopropanolo (27 ml), degasato con azoto per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per una notte. Da questa reazione si è ottenuta una soluzione trasparente che viene concentrata a secco mediante evaporazione sottovuoto con Rotavapor. Il prodotto si presenta come solido bianco (1g). Solido Bianco. Resa 100 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.21 (m, 8H), 6.92 – 6.84 (m, 8H), 2.86 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR

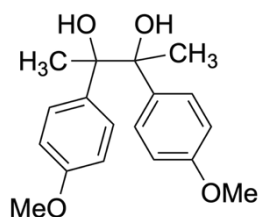
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.95 (J = 184.5 Hz), 139.78, 130.47, 114.45 (J = 15 Hz), 82.72. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

### 1,1,2,2-tetrakis(4-chlorophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**)



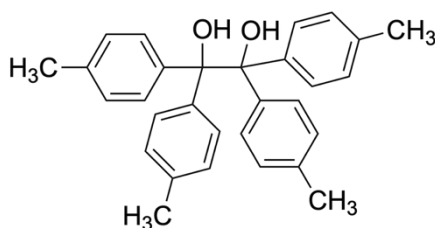
Il benzofenone (**2d**) (0,6g; 2,4 mmol; 0,096M) è stato solubilizzato in isopropanolo (25 ml), degasato con azoto per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per una notte in agitazione. Da questa reazione si è ottenuta una soluzione trasparente che viene concentrata a secco mediante evaporazione sottovuoto con Rotavapor. Il prodotto si presenta come solido bianco (0,6g). Resa 100 %. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23-7.13 (m, 16H), 2.84 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.14, 133.66, 129.99, 127.89, 82.65. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

### 2,3-bis(4-methoxyphenyl)butane-2,3-diol (**2e**)



Il benzofenone (**2e**) (0,3g; 2,0 mmol; 0,1M;) è stato solubilizzato in isopropanolo (20 ml), degasato con Argon per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per 4 giorni. Da questa reazione si è ottenuta una soluzione trasparente. Il prodotto è stato purificato tramite colonna cromatografica (8:2 esano/etilacetato). Il prodotto si presenta come solido bianco (0,24g). Resa 80 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 – 7.08 (m, 4H), 6.79-6.74 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.46 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.50, 136.20, 128.93, 112.18, 79.04, 55.28, 25.23. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

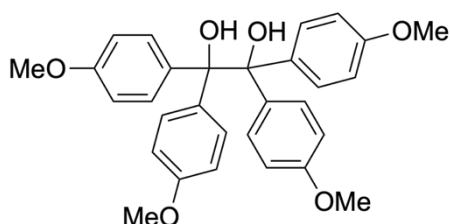
### 1,1,2,2-tetra-*p*-tolylethane-1,2-diol (**2f**)



Il benzofenone (**2f**) (0,680g; 3,2 mmol; 0,269M) è stato solubilizzato in isopropanolo (12 ml), degasato con azoto per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per 30 minuti in agitazione. Da questa reazione si è ottenuto un solido bianco che viene filtrato mediante imbuto Büchner. Il prodotto si presenta come solido bianco (0,680g). Resa 100 %.

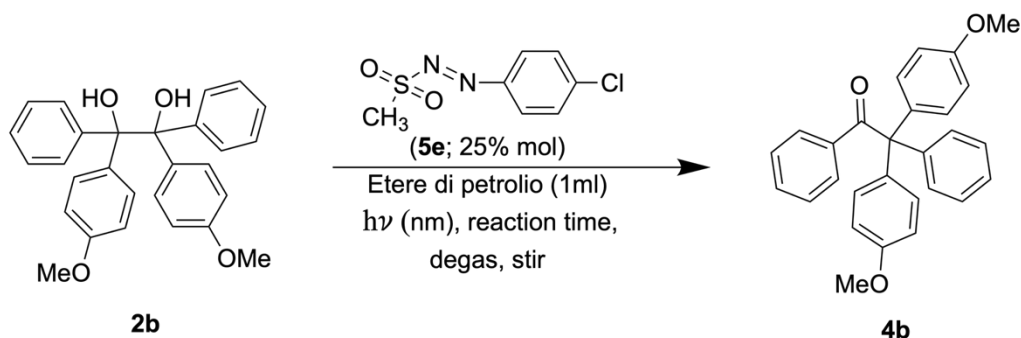
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 – 7.16 (m, 8H), 6.99 – 6.97 (m, 8H), 2.97 (s, 2H), 2.29 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.68, 136.43, 128.63, 128.09, 82.99, 21.11. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

### 1,1,2,2-tetrakis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (2g)



Il benzofenone (**2**) (0,236g; 0,97 mmol; 0,039M) è stato solubilizzato in isopropanolo (25 ml), degasato con azoto per 10 minuti e posto sotto lampada UV da 56 W (370 nm) per una notte in agitazione. Da questa reazione si è ottenuta una soluzione trasparente che viene concentrata a secco mediante evaporazione sottovuoto con Rotavapor. Il prodotto si presenta come solido bianco (0,236 g). Solido Bianco. Resa 100 %.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 – 7.14 (m, 8H), 6.73 – 6.68 (m, 8H), 3.76 (s, 12H), 2.90 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.35, 136.85, 129.69, 112.64, 82.86, 55.26. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

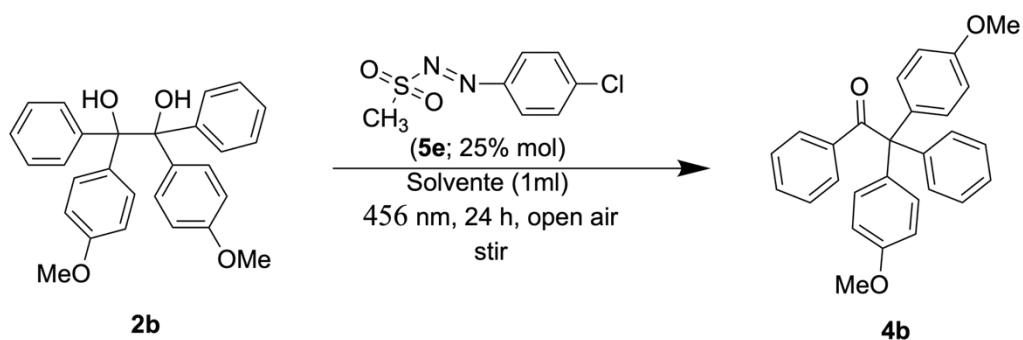
## 5.4 Ottimizzazione delle condizioni di reazione



| Entry | Variazioni           | Resa* |
|-------|----------------------|-------|
| 1     | <b>2b</b> 0,05 mmol  | 46%   |
| 2     | <b>2b</b> 0,1 mmol   | 55%   |
| 3     | <b>2b</b> 0,025 mmol | 62%   |
| 4     | 48 h                 | 46%   |
| 5     | O <sub>2</sub>       | 49%   |
| 6     | 405 nm               | 41%   |
| 7     | 427 nm               | 25%   |
| 8     | No Luce              | -     |
| 9     | No catalizzatore     | -     |

*Tabella 2: Reazione generale e prime variazioni condizioni di reazione.*

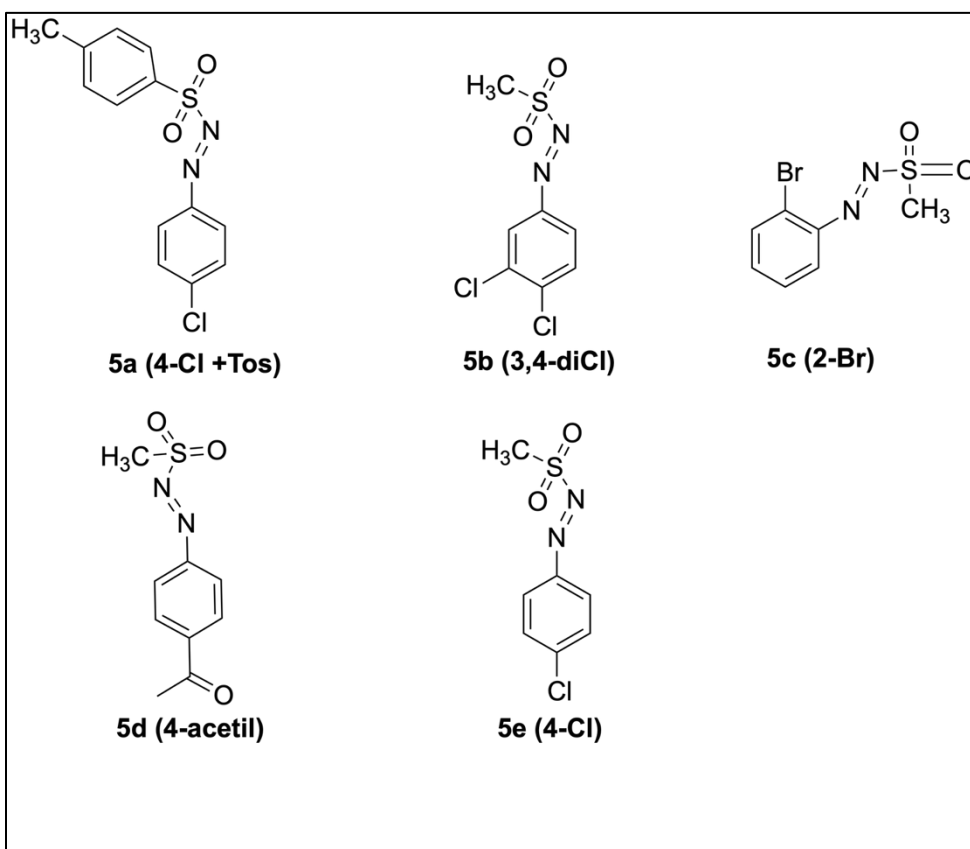
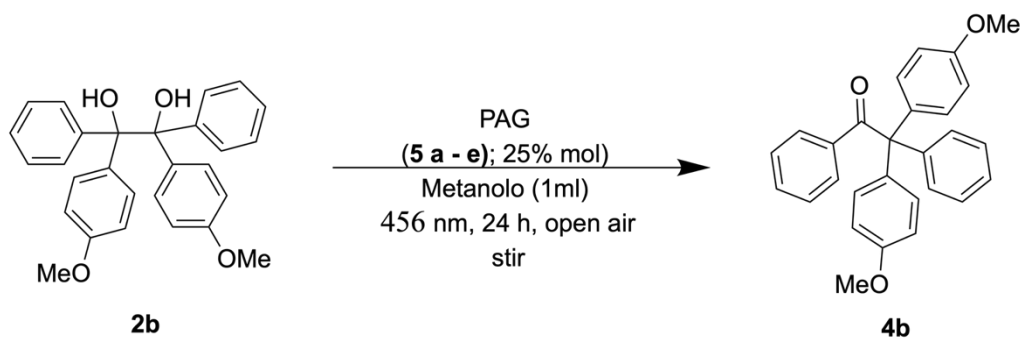
\*Resa Isolata. Le reazioni sono state condotte con (**2b**) (da 0,025 mmol a 0,1 mmol), (**5e**) (25% mol, da 0,00625 a 0,025 mmol) in etere di petrolio, tranne le reazioni **8** e **9** in Metanolo, variando sia la lunghezza d'onda (405 nm, 427 nm e 456 nm), sia l'ambiente di reazione (O<sub>2</sub> e aria tecnica). Le reazioni sono state condotte sotto agitazione, variando anche il tempo di reazione, 24h e 48h.



| Entry | Solventi | Resa* |
|-------|----------|-------|
| 1     | MeCN     | 60%   |
| 2     | EtOAc    | 32%   |
| 3     | DCM      | 42%   |
| 4     | DMC      | 54%   |
| 5     | Diossano | 33%   |
| 6     | MeOH     | 67%   |
| 7     | TFE      | 55%   |
| 8     | Esano    | 50%   |

*Tabella 3: Reazione generale e screening solventi.*

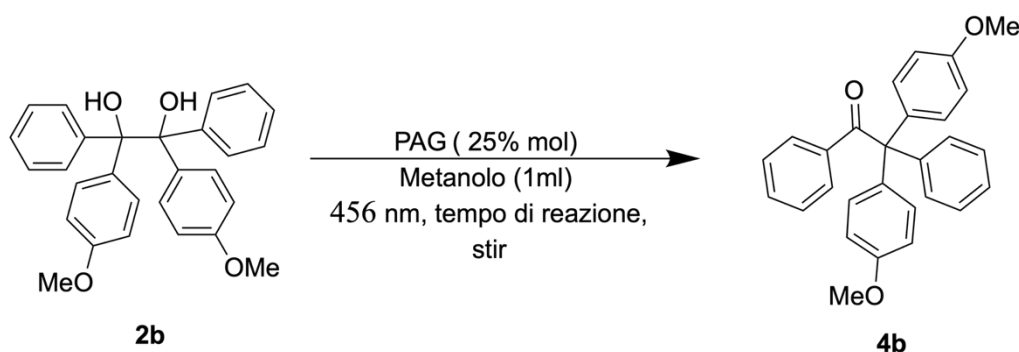
\*Resa isolata. Le reazioni sono state condotte con (**2b**) (0,1 mmol; 42,7 mg), **5e** (0,025 mmol; 5,47 mg; 25% mol) in solvente (1 ml), irraggiati a 456 nm, in atmosfera di aria tecnica, sotto agitazione per 24 ore.



| Entry | Variazioni | Resa* |
|-------|------------|-------|
| 1     | 5a         | 77%   |
| 2     | 5b         | 83%   |
| 3     | 5c         | 73%   |
| 4     | 5d         | 70%   |
| 5     | 5e         | 67%   |

*Tabella 4: Reazione generale e screening catalizzatori.*

\*Resa Isolata. Le reazioni sono state condotte con (**2b**) (0,1mmol; 42,7 mg), fotocatalizzatore (0,025 mmol; 25% mol; **1**: 7,36 mg; **2**: 6,33 mg; **3**: 6,58 mg; **4**: 5,66 mg; **5**: 5,47 mg) in Metanolo (1 ml), irraggiati a 456 nm, in atmosfera di aria tecnica, sotto agitazione per 24 ore.

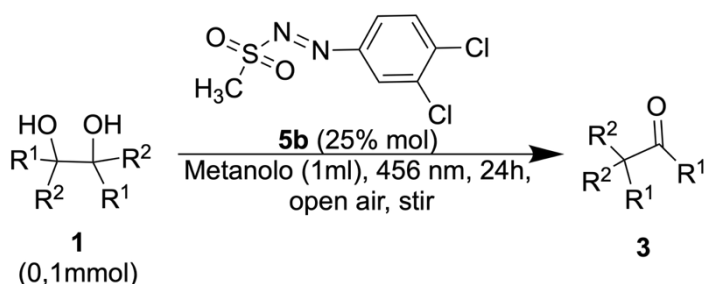


| Entry | Variazioni                        | Resa |
|-------|-----------------------------------|------|
| 1     | 48 h, MeOH                        | 72%  |
| 2     | <b>2b</b> 0,025 mmol, MeOH        | 59%  |
| 3     | <b>2b</b> 0,2mmol, MeOH, 4-Cl     | 77%  |
| 4     | <b>2b</b> 0,2 mmol MeOH, 3,4-diCl | 80%  |

*Tabella 5: reazione generale e ultime variazioni per le condizioni di reazione.*

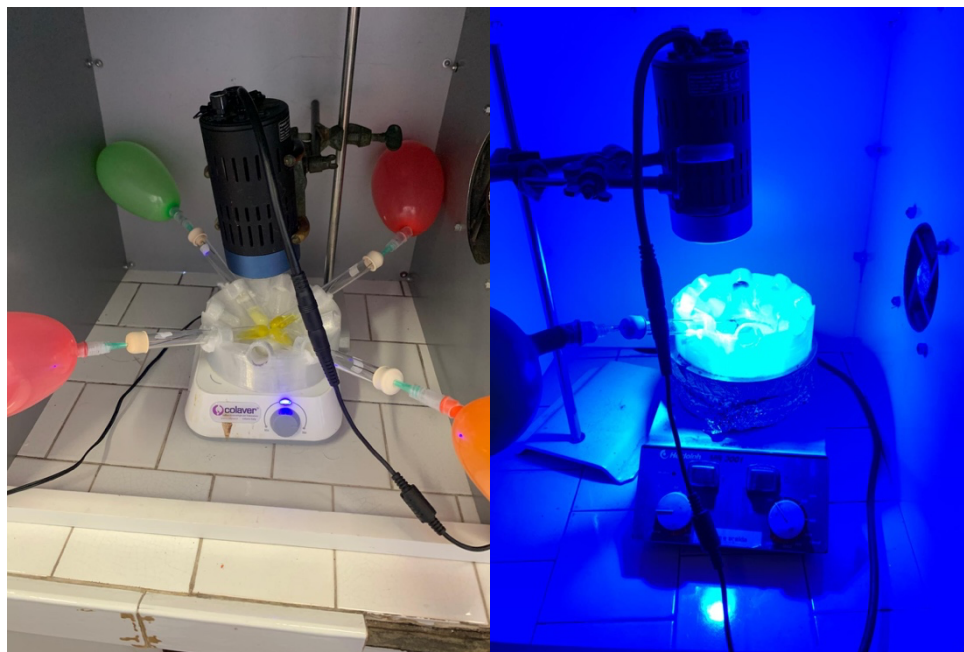
\*Resa isolata. Le reazioni sono state condotte con (**2b**) (da 0,025 mmol a 0,2mmol), fotocatalizzatore (**1,2,3** (4-diclorofenil)-2-(metilsulfonil)diazene, 25 % mol, da 0,00625 mmol a 0,05mmol) in Metanolo (1 ml), irraggiati a 456 nm, in atmosfera di aria tecnica, sotto agitazione, variando il tempo di reazione, 24 e 48 h.

### 5.5 Procedura generale per il riarrangiamento benzopinacolico fotoindotto



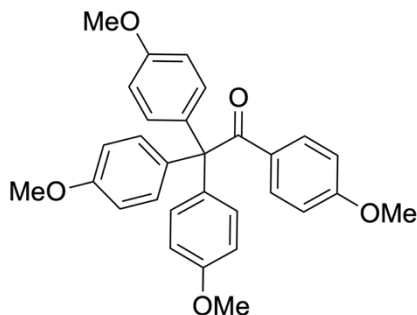
In una provetta di vetro Pyrex sono stati introdotti i dioli **2 a-g** (0,10 mmol) e il (**5b**, 6,3 mg, 0,025 mmol, pari al 25% mol). I reagenti sono stati sciolti in 1 ml di metanolo. Qualora il substrato di partenza non risultasse completamente solubilizzato, è stato aggiunto 1 mL di diclorometano (DCM) al fine di migliorare la solubilizzazione e garantire un irraggiamento più uniforme dell'intera soluzione da parte della luce. La provetta è stata sigillata con un setto di gomma, attraverso il quale è stato inserito un ago collegato a un palloncino riempito con aria tecnica, al fine di mantenere la corretta atmosfera di reazione. Successivamente, la soluzione è stata lasciata in agitazione sotto irraggiamento di una lampada LED a luce blu (lampada Kessil,  $\lambda = 456 \text{ nm}$ ) per 24 ore. Al termine della reazione, il prodotto desiderato viene isolato mediante TLC preparativa (da 3:7 a 8:2 esano/etil acetato) e la resa viene calcolata mediante analisi del grezzo di reazione tramite

spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR, utilizzando Dibromometano come standard interno.



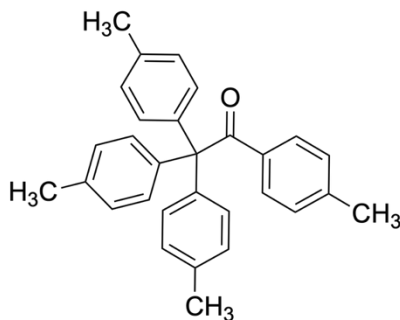
**Figura 14:** Set up fotochimico per il riarrangiamento benzopinacologico fotoindotto (456 nm lampada kessil, agitatore e ventola). Prima di irraggiare a sinistra e durante l'irraggiamento a destra.

### 1,1,2,2-tetrakis(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (4g)



1,1,2,2-tetrakis(4-metossifenill)etano-1,2-diolo (48,7 mg) in 2 ml metanolo e diclorometano (1:1). Olio incolore (24,5mg). Resa 50%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 6H), 6.81 – 6.75 (m, 6H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 3.77 (s, 9H), 3.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.94, 162.16, 158.02, 136.22, 133.66, 131.88, 130.36, 113.17, 112.93, 69.03, 55.39, 55.29. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

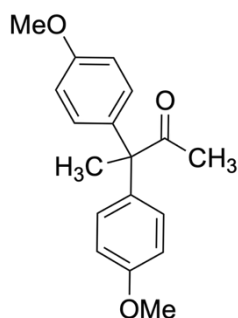
### 1,1,2,2-tetra-*p*-tolylethan-1-one (4f)



1,1,2,2-tetra-*p*-toliletano-1,2-diolo (42,3 mg), in 2 ml di metanolo e diclorometano (1:1). Olio incolore (31,725 mg). Resa 75%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 12H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 2.30 (s, 9H), 2.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.67,

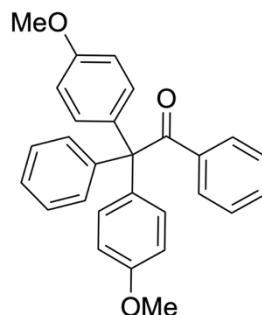
142.33, 140.79, 136.14, 135.00, 131.46, 130.80, 128.55, 128.40, 70.21, 21.61, 21.11. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

### 3,3-bis(4-methoxyphenyl)butan-2-one (4e)



2,3-bis(4-metossifenil)butano-2,3-diolo (30,2 mg) in 1 ml di metanolo. Olio incolore (15,1 mg). Resa 50%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 – 7.07 (m, 4H), 6.91 - 6.83 (m, 4H) 3.81 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.77, 158.50, 135.92, 129.53, 113.83, 61.08, 55.40, 27.50, 26.72. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

### 2,2-bis(4-methoxyphenyl)-1,2-diphenylethan-1-one (4b)



1,2-bis(4-metossifenil)-1,2-difeniletano-1,2-diolo (42,7 mg) in 1 ml di Metanolo. Olio incolore (35,4 mg). Resa 83%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.37 – 7.14 (m, 12H), 6.86 – 6.81 (m, 4H), 3.81 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.40, 158.14, 143.99, 137.71, 135.58, 132.00, 131.70, 131.18, 130.83, 127.85, 127.73, 126.63, 113.25, 69.92, 55.28. I dati spettroscopici sono in accordo con la letteratura.<sup>27,28</sup>

## 6. Riferimenti

- [1] Ciamician, G.; *The Photochemistry of the future*. Science 1912, 36 (10), 385-394. DOI: [10.1126/science.36.926.385](https://doi.org/10.1126/science.36.926.385)
- [2] Kokot, S.; Liu, S.; Will, G.; *Photochemistry and chemometrics – An overview*. J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev. 2009, 10 (4), 159-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2010.01.001>
- [3] Dipartimento di Chimica ‘Giacomo Ciamician’. *Storia del dipartimento*. Chimica.unibo.it. Disponibile su: <https://chimica.unibo.it/it/dipartimento/presentazione/storia-del-dipartimento>
- [4] Ciamician, G.; Silber, P.; *Chemische Lichtwirkungen*. Eur. J. Inorg. Chem. 1900, 33(3), 2911 – 2913. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.19000330326>
- [5] Roth, H.D.; *Twentieth century developments in photochemistry. Brief historical sketches*. Pure Appl. Chem. 2001, 21 (3), 395–403. DOI: [10.1351/pac200173030395](https://doi.org/10.1351/pac200173030395)
- [6] Fagnoni, M.; Protti, S.; Ravelli, D.; *Decatungstate Anion for Photocatalyzed “Window Ledge” Reactions*. Acc. Chem. Res. 2016, 49 (10), 2232–2242. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00339>
- [7] Wikimedia Commons contributors. *File: Solar spectrum en.svg*. Wikimedia Commons, 2025. Disponibile su: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Solar\\_spectrum\\_en.svg&oldid=1136150357](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Solar_spectrum_en.svg&oldid=1136150357)
- [8] Boyd, R.N.; Morrison, R.T.; *Chimica Organica*. Casa Editrice Ambrosiana – Milano, 1976

- [9] De Lezaeta, M.; Karimi, S.; Sattar, W.; Subramaniam, G.; Svoronos, P.; *Effect of Various Acids at Different Concentrations on the Pinacol Rearrangement*. Tetrahedron Lett. 2002, 43 (51), 9307-9309. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02379-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02379-1)
- [10] Fang, D.F; Fujioka, H.; Furukawa, A.; Higuchi, K.; Mihara, S.; Kita, Y.; Yoshida, Y.; *Non-Dehydrative Pinacol Rearrangement Using a Lewis Acid-Trialkyl Orthoester Combined System*. Tetrahedron Lett. 1998, 54 (49), 14689 – 14704. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00948-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00948-X)
- [11] Samant, S., D.; Upadhyaya, D. J.; *A facile and efficient pinacol–pinacolone rearrangement of vicinal diols using ZnCl<sub>2</sub> supported on silica as a recyclable catalyst*. Appl. Catal.,A. 2008, 340 (1), 42-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2008.01.034>
- [12] Beheshti, S.; Foroutan-nejad, C.; Kianmehr, E.; Yahyaei, M.; *Facile and Efficient Pinacol Rearrangement Using Tungstophosphoric Acid (H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) under Solvent-Free Conditions*. Bull. Korean. Chem. Soc. 2006, 27 (8), 1246-1248. DOI: 10.5012/BKCS.2006.27.8.1246
- [13] Banaszak, E.; Billamboz, M.; Rigo B.; *Tuning the Selectivity: Study of Solvent-Free Acid-Mediated Pinacolic-Pinacolone Rearrangement under Microwave Irradiation*. ChemistrySelect. 2018, 3 (36), 10236 – 10243. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201802351>
- [14] Byrne, N; Henderson, L.,C.; *Rapid and Efficient Pinacol Rearrangements Mediated by Protic Ionic Liquids Under Microwave Irradiation*. Green Chem. 2011, 13 (4), 813 – 816. DOI: <https://doi.org/10.1039/C0GC00916D>

[15] Acton, A.; Chen, L.; Johnston, L., J.; Lee-Ruff, E.; Mladenova, G.; Rinco, O.; Singh, G.; *Photochemical Pinacol rearrangements of Unsymmetrical Diols*. J. Org. Chem. 2004, 69 (6), 2017–2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo035439z>

[16] Di Terlizzi, L.; Fagnoni, M.; Martinelli, A. Merli, D.; Protti, S.; *Arylazo Sulfones as Nonionic Visible-Light Photoacid Generators*. J. Org. Chem. 2023, 88 (10), 6313–6321. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01248>

[17] Benazzi, V.; Di Terlizzi, L.; Fagnoni, M.; Galathri, E., M.; Kolagkis, P., X.; Kokotos, C., G.; Mountanea, O., G.; Protti, S.; *Visible Light-Promoted Esterification of Carboxylic Acids via Photoacid Generation Catalysis*. Adv. Synth. Catal. 2025, 367 (13). DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.202500113>**Digital Object Identifier (DOI)**

[18] Di Terlizzi, L.; Fagnoni, M.; Galathri, E. M.; C. G. Kokotos, C. G.; Protti, S.; *A General Metal-Free Protocol for the Visible-Light-Driven Protection of Carbonyls*. ChemSusChem 2023, 16 (2). DOI: <https://doi.org/10.1002/cssc.202201998>**Digital Object Identifier (DOI)**

[19] Bernardoni, B.; Di Terlizzi, L.; Fagnoni, M.; Galathri, E. M.; Kokotos, C. G.; Protti, S.; *Visible photons for the regioselective nucleophilic ring opening of epoxides*. Green Chem. 2024, 26 (18), 9833–9839. DOI: <https://doi.org/10.1039/D4GC02612H>

[20] Di Terlizzi, L.; Fagnoni, M.; Galathri, E. M.; Kokotos, C.G.; Protti, S.; *Friedel–Crafts arylation of aldehydes with indoles utilizing arylazo sulfones as the photoacid generator*. *Org. Biomol. Chem.* 2023, 21(2), 365 – 369. DOI: <https://doi.org/10.1039/D2OB02214A>

[21] Di Terlizzi, L.; Fagnoni, M.; Galathri, E. M.; Kokotos, C.G.; Protti, S.; *Photochemical Michael Addition of Indoles to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones utilizing Arylazo Sulfones as the Photoacid Generators*. 2024, 16(18). DOI: <https://doi.org/10.1002/cctc.202400686>**Digital Object Identifier (DOI)**

[22] PCC. *Cosa ci insegnano i 12 principi della chimica verde?*. Product.PCC.eu. Disponibile su: <https://www.products.pcc.eu/it/blog/cosa-ci-insegnano-i-12-principi-della-chimica-verde/>

[23] Kosalge, S.B; Poety, L.C.; Sarode, R.S.; *Synthesis and analysis of benzopinacol from benzophenone by photoreduction in green chemistry*. *Int. J. Pharm. Drug Anal.* 2014, 2(1), 55 – 58. DOI: <https://ijpda.org/index.php/journal/article/view/11>

[24] Cao, B.; Gao, J.; Han, T.; Li, C.-J.; Li, J.; Liu, M.; Mou, Q.; Zhang, S.; *Direct metal-free homo-/cross-coupling of carbonyls with alcohols or imines under ambient light*. *Green Chem.* 2025, 27, 7600-7607. DOI: <https://doi.org/10.1039/D5GC01922B>

[25] Amin, H. I. M.; Fagnoni, M.; Genuardo, S.; Nicchio, L.; Protti, S.; *Water effect on the Photochemistry of Arylazo Sulfonates*. *J. Org.*

*Chem.* 2025, 90(20), 6726–6736. DOI:  
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00314>

[26] Averseng, F.; Berisha, A.; Chevillot-Biraud, A.; Decorse, P.; Fagnoni, M.; Gam-Derouich, S.; Luo, Y.; Mangeney, C.; Médard, J.; Nicchio, L.; Pinson, J.; Protti, S.; *Selective Nsp2- and Csp2- Photografting of Au-Surface by Aryldiazonium Salts and Arylazo Sulfonates*. *Chem. Eur. J.* 2023, 29(42), e202301006. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202301006>

[27] Cheng, M; Cui, S.; Du, C.; Lin, B.; Liu, Y.; Peng, X.; Shi, H.; Wang, X.; Xie, F.; Zhang, X. *Lewis Acid-Assisted Electrophilic Fluorine-Catalyzed Pinacol Rearrangement of Hydrobenzoin Substrates: One-Pot Synthesis of (±)-Latifine and (±)-Cherylline*. *J. Org. Chem.* 2018, 83(3), 1312–1319. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02587>

[28] Fava, E.; Jiang, Z.; Loescher, S.; Nakajima, M.; Rueping, M. *Photoredox-Catalyzed Reductive Coupling of Aldehydes, Ketones, and Imines with Visible Light*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54(30), 8828–8832. <https://doi.org/10.1002/anie.201501556>