



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Chimica
Direttore Ch.mo Prof. Mauro Freccero
Corso di Laurea Magistrale in Chimica

Effetto dei gruppi protettori
sulla decarbonilazione di radicali
acilici α -ossi funzionalizzati fotogenerati

Relatore:
Ch.mo Prof. Maurizio Fagnoni

Correlatrice:
Dott.ssa Elena Cassera

Tesi di Laurea Magistrale di
Cristiano Stringa
Matricola 556085

Anno Accademico 2025 / 2026

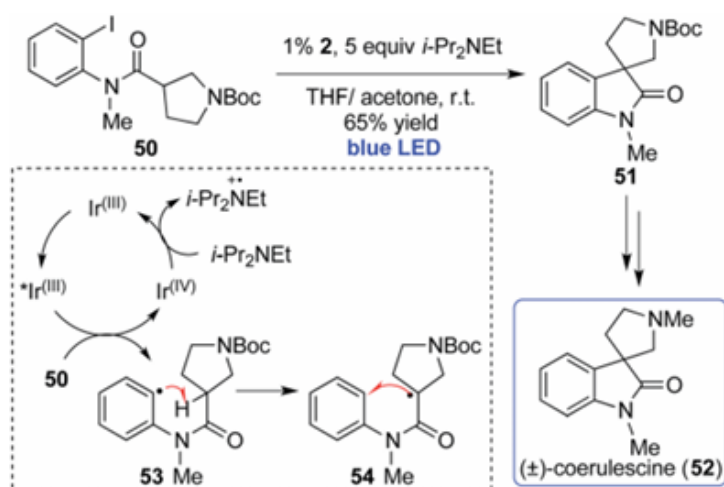
Indice

Abstract.....	I
1. Introduzione.....	1
1.1 Reazioni fotocatalizzate.....	1
1.2 TBADT come fotocatalizzatore	7
1.3 Radicale acilico	10
2. Scopo del lavoro.....	16
3. Risultati.....	17
3.1 Precursori termici.....	17
3.2 Scelta delle olefine.....	21
3.3 Addotti con α -silyl-ossi aldeidi.....	24
3.4 Addotti con α -acyl-ossi aldeidi	29
4. Discussione dei risultati	34
4.1 <i>Silicon-effect</i> nei radicali	34
4.2 Effetto mesomerico in strutture <i>acyl-like</i>	39
5. Sezione sperimentale	45
5.1 Sintesi delle aldeidi	45
5.2 Sintesi di TBADT	61
5.3 Reazioni di Giese fotocatalizzate.....	62
6. Conclusioni.....	83
Bibliografia.....	84
Ringraziamenti	90

Abstract

In organic photochemistry, light is used to achieve the so-called excited electronic states which show a totally different reactivity from ground states of thermal reactions. To induce the formation of these electronic states, the substance must absorb a photon with a particular wavelength. Unfortunately, many organic compounds are colourless so typical absorptions are in far or middle UV region. To overcome this problem, photocatalysts have been developed. Typically, these catalysts can absorb in near UV region and visible light region. Moreover, using them can improve reactivity and can guarantee more specificity and selectivity in organic reactions. Photocatalysis can also be classified in photoredox processes and hydrogen atom transfer processes (HAT).

Nowadays, synthetic photochemistry is used in many key processes of total synthesis of natural products. For example, photocatalyst has been reported as a key step in total synthesis of ($\pm$)-coerulescine^[1], as shown in the following Scheme I where both type of process are used.



Scheme I. Example of photochemistry in total synthesis.

In this process, Ir^{III} absorbs light and then it can reduce the iodo-aryl compound. This one will fragment to obtain I⁻ and an aryl radical. Meanwhile, Ir^{IV} is reduced by DIPEA (*i*Pr₂NEt) in order to close the photoredox cycle. As shown before, an aryl radical is formed; this species can abstract *via* HAT the nearest hydrogen atom. Thanks to this process an α -keto-tertiary radical is formed and it will close on the aromatic ring to obtain the key precursor. However, these processes can be independent from each other. In particular, this thesis work will focus on catalytic HAT's potential.

Pure HAT reactions consist in the application of a photocatalyst which can extract a hydrogen atom from the target molecule. This type of process is an indirect photochemical approach; indeed, the light is absorbed by a chemical entity which is not a reagent. In this type of reaction, the photochemically active substance is the photocatalyst; the key process is that the absorbed photons' energy must be enough to permit an electronic transition from the ground state (S_0) to its own excited state. The nature of photocatalyst is also important, in fact:

1. It is related to life-time, and eventually to interconversion of excited states which are S_1 (the least energetic singlet excited state, with paired spins) and T_1 (like S_1 but triplet has unpaired spins and lives longer);
2. Chemical nature is also important for experimental set-ups; furthermore, organic photocatalysts can also convert themselves into dimers during the irradiation process;
3. To conclude, chromophore group, which absorbs light, must not show its own photochemical reactivity.

To meet these requirements, in this work, it has been used tetra butylammonium decatungstate, $(\text{Bu}_4\text{N})_4\text{W}_{10}\text{O}_{32}$ (TBADT), as photocatalyst. This salt has been synthesized by using $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and Bu_4NBr as precursors. This is a polyoxometalate (POM) that can absorb light under 400 nm and is soluble in MeCN. Thanks to a ligand to metal charge transfer transition (LMCT), it can be excited into its S_1 however, tungsten's spin-orbit contribute is strong enough to ensure an inter system crossing transition with the generation of its T_1 , called wO. This phenomenon is particularly relevant because in T_1 TBADT's behaviour is similar to alkoxyl radicals, which are well known for their hydrogen atom abstraction propriety. The main advantages in using TBADT are related to a more selective generation of radicals and forbidding photocatalyst's dimerization.

Another main issue is related to intrinsic organic molecule structure indeed, in a single species, there are many different X-H bonds, so site selectivity should be uncontrollable. In the first place, the most important consideration is about the energy of those bonds which is related to radical intermediates' nature. Because of the semi-occupied orbital, alkyl radicals' stability is similar to carbocations in effect, the more alkyl substituents are present, the more stability is increased; furthermore, a resonance contribute can also stabilize them. Another important factor in radicals' thermodynamic is the presence of electron donating or withdrawing groups (EDG and EWG) in fact, thanks to them, the singly occupied molecular orbital (SOMO) of the radical can interact with HOMO or LUMO of those EDG or EWG. This factor is extremely relevant because it gives also nucleophilic or electrophilic behaviours to radicals, as shown in these simplified molecular orbital diagrams.

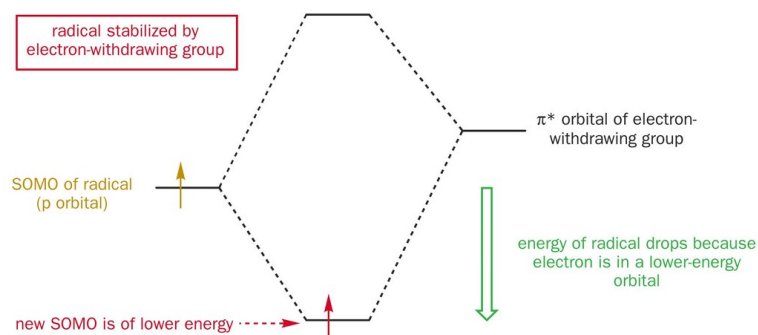


Figure I. Radical's SOMO interacts with EWG's LUMO.

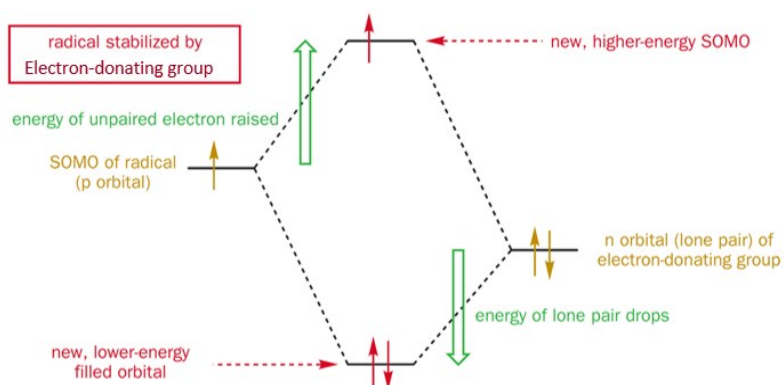


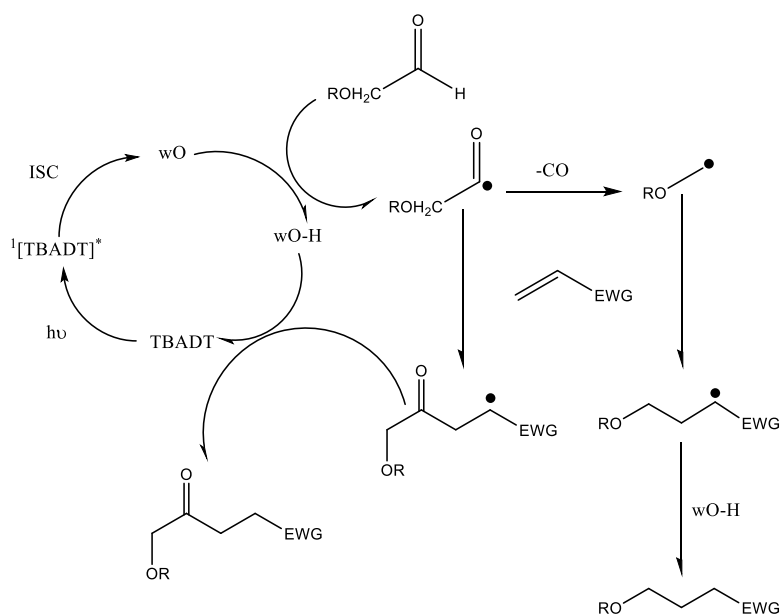
Figure II. Radical's SOMO interacts with EDG's HOMO.

Because of all the considerations above, it is clear that only some X-H bonds are simple to break with homolysis. Excited triplet state of TBADT, as described before, is similar to a RO• radical which is known to be electrophile; this fact is useful to describe its photochemical behaviour because it will abstract the most electrophilic hydrogen atom, causing the generation of the most stable nucleophilic radical from the molecule of interest.

The catalyst at issue has an elevate steric hindrance, so the position of C-H bond becomes crucial for these reactions. This can cause a relevant problem for regioselectivity because organic molecules can have a elevate steric hindrance and it can cause an inefficient HAT reaction. To avoid this, formyl group can be used as a traceless activating group (TAG) to increase regioselectivity control. Aldehydes are well known for this scope because formyl hydrogen's bonding dissociation energy (BDE) is weaker than other simple C-H bonds; numerically, this energy is between 88 and 89 kcal/mol ^[2]. Moreover, a carbonyl radical would be formed, which is very simple to oxidate because this process would generate the highly stable acylium cation. This consideration can be useful to understand the polarity of this

intermediate in fact, if the oxidation is thermodynamically favoured, its SOMO will be quite energetic so it will be a nucleophilic radical.

Thanks to these considerations, it can easily describe the reactivity of this intermediate with Michael's acceptors. When nucleophilic species with unpaired electron reacts with electron-poor alkenes, the process is called Giese's reactions. This chemical path is analogous to Michael's addition however, it presents some differences. Normally, in Michael's acceptors both electrophile sites (the EWG group and the β -unsaturated carbon) can be attached by nucleophiles but, with Giese's reaction only occurs the 1,4 addition, leaving EWG untouched. Among aldehydes, functionalized α -oxy carbonyls are one of the most important building blocks in organic chemistry. If these precursors are considered, Scheme II collects the possible reaction paths after the HAT reaction from aldehydes.



Scheme II. Possible fate of the TBADT photocatalyzed Giese's reaction using aldehydes.

After being activated, the formyl radical can fragment itself to obtain another radical and a CO molecule. This process is the more possible, the more second radical is stable; in scientific literature wide varieties of these processes are reported however, not so many scientists have been investigating the potential effects of substituents in relation with the decarbonylation of acyl radicals. In order to understand if it can exist any sort of relation between these two factors, different α -oxy-aldehydes have been synthesized. The precursors, which have been used, are reported in the following Figure III.

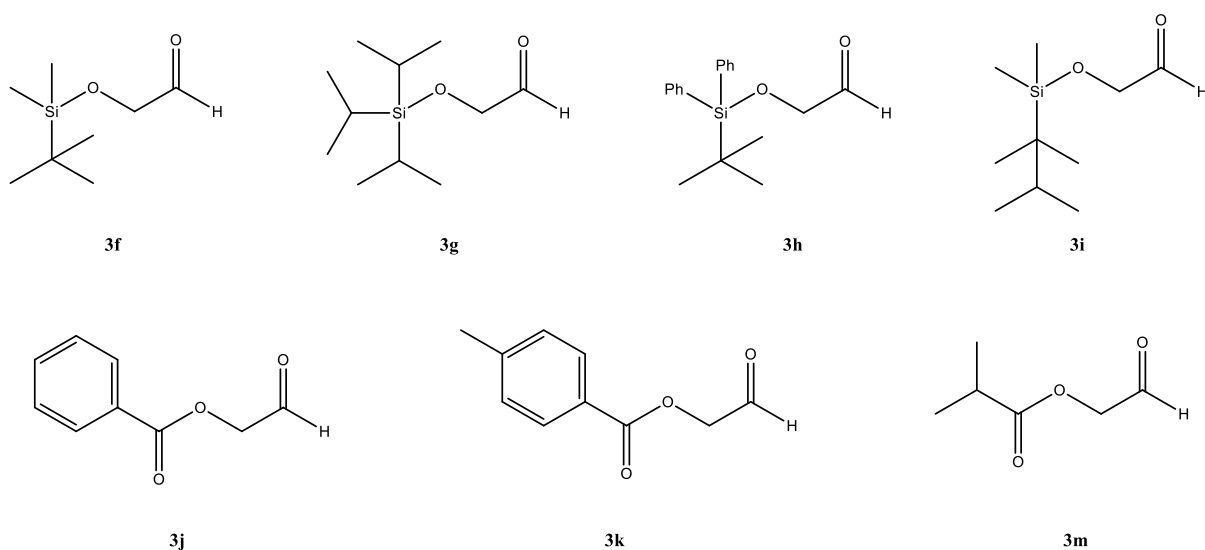


Figure III. Aldehydes used in this work.

As shown before, acyl radical can decarbonylate. This process depends on different factors, which can be summarized in the following list:

- I. Type of precursor;
- II. Kinetic addition constant vs decarbonylative kinetic constant;
- III. Temperature.

It is clear that acyl radicals will decarbonylate only if there will be an energetic advantage. In this work, α -oxy-aldehydes were selected inasmuch the hydroxyl group is easily functionalized and a very useful tool in organic synthesis. As shown before, the main attention has been referred to silyl-ethers and esters, both known to be alcohols' protective groups. The first question is how this modification can potentially influence the decarbonylative process.

First of all, to understand if protecting groups can influence it, many Giese's adducts have been synthesized. In this work, different synthetic approaches have been explored. The first reactions were performed in batch system at room temperature; then, to improve yields and to try a kinetic control, flow systems had been used. The first reactions of this work are centred on aldehydes containing silyl-ethers functions. In the following Figure IV, structures of products are reported.

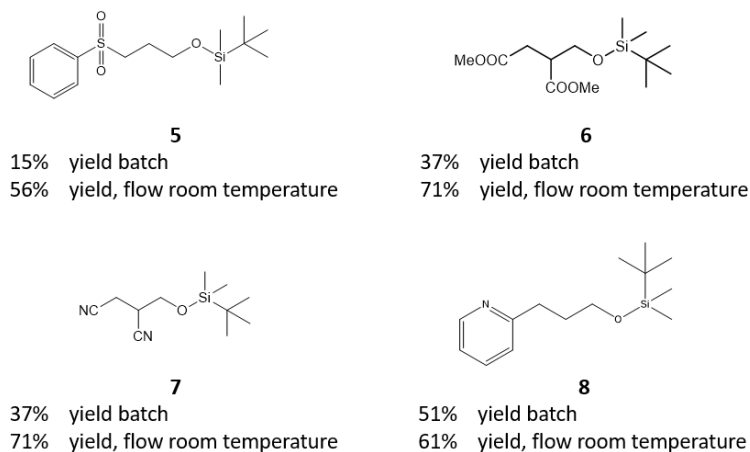


Figure IV. Products from **3f** precursor.

For this type of aldehydes, the most successful was **3g**, as shown in Figure V.

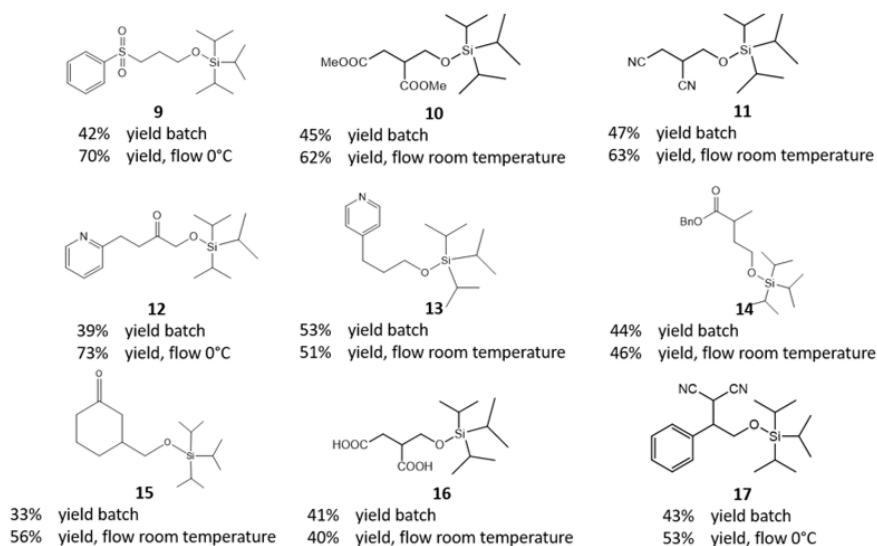


Figure V. Products from **3g** precursor.

Interestingly, only 2-vinyl-pyridine showed a carbonylated product with **3g**. For this reason, both **3h** and **3i** precursors were synthesized in order to investigate on 2-vinyl-pyridine. These products are reported in Figure VI.

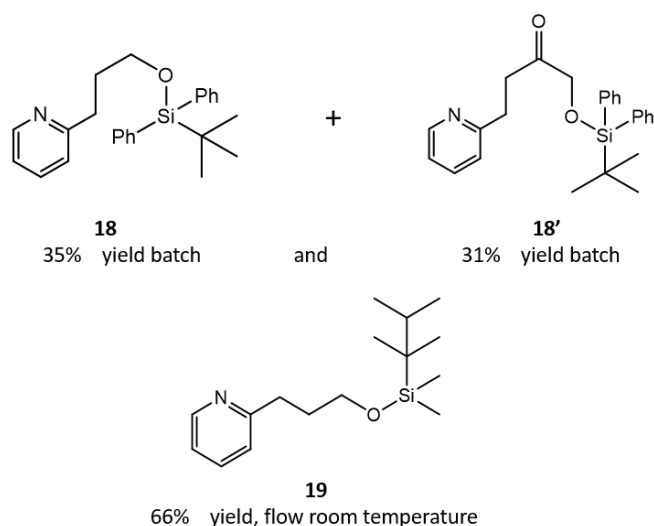


Figure VI. Products from **3h** and **3i** precursors.

Before trying to rationalize the observed behaviours, the ester protective groups were also tested. Among the aldehydes with this particular structure, it was noticed a better reactivity with aromatic ester than aliphatic analogues. The products are reported in Figure VII.

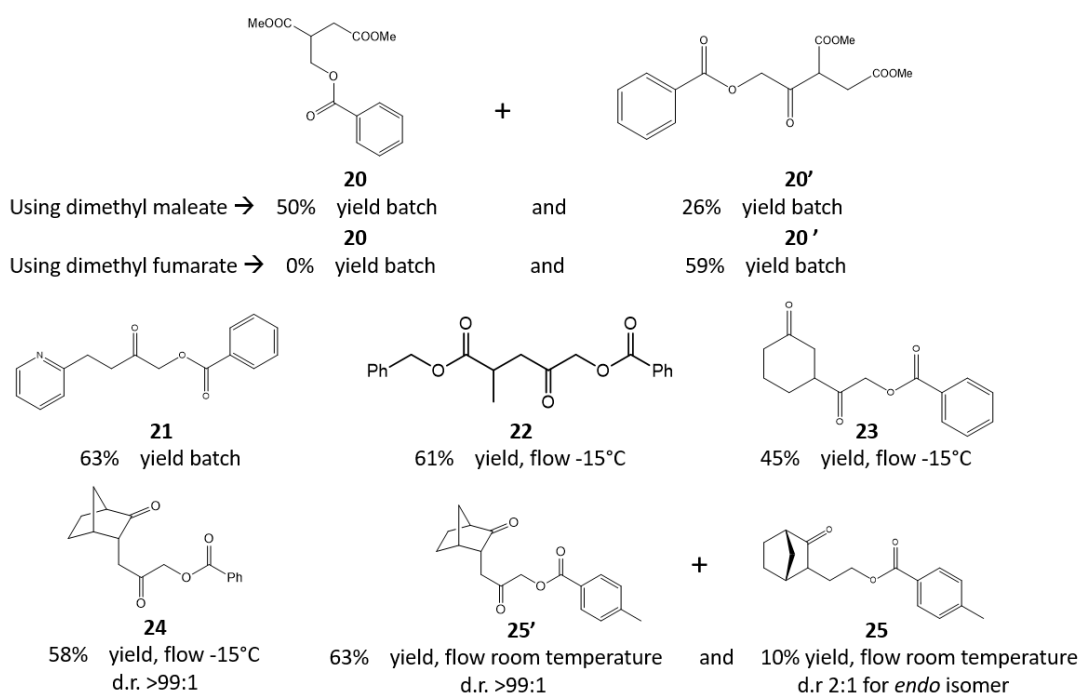


Figure VII. Products from **3j** and **3k** precursors.

As shown, **3j** and **3k** are more specific in carbonylation than precursors **3f** – **3i**. However, temperature can favour a total carbonylation of Michael's acceptors. It is also important how

fast these reactions are, indeed if the process is too slow, the decarbonylate product will be the major, as shown in different distribution of products **20/20'** in function of olefin used.

For ester function with aliphatic chains the same consideration can be applied. Obtained compounds are reported in Figure VIII.

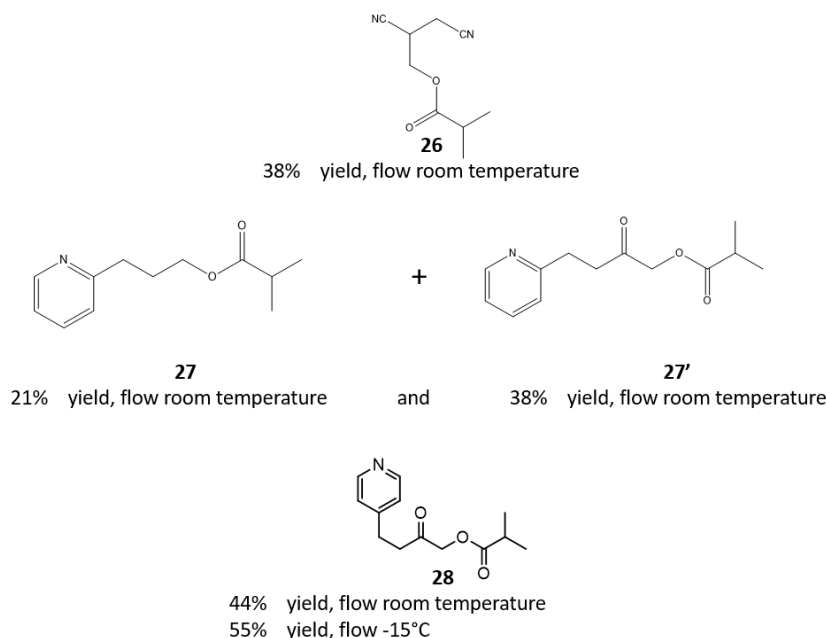
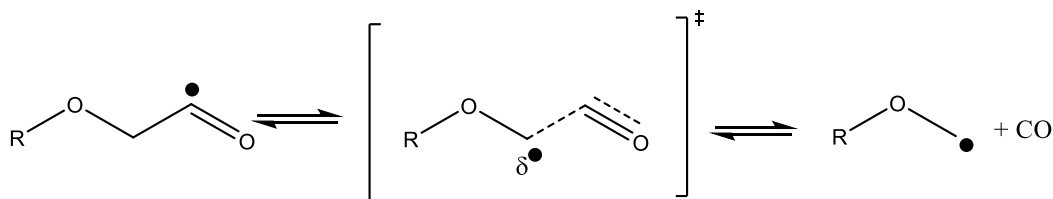


Figure VIII. Products from **3m** precursor.

After collecting a quite large data set of examples, a physical-chemistry computational approach has been used to understand such different behaviours of aldehydes with different protective group moieties. These substituents have been studied with computational chemistry methods to obtain thermodynamics information, in particular some ΔG and $\Delta G^\ddagger$ of specific decarbonylative models have been evaluated. The general process is described in Scheme III.



Scheme III. General decarbonylation process.

DFT calculations have been reported in the following Table I. These calculations have been possible by using ω B97xD/def2TZVP as theory level.

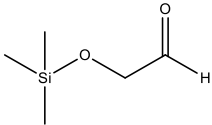
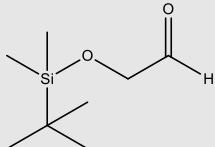
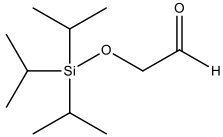
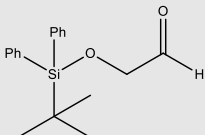
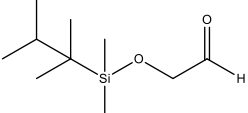
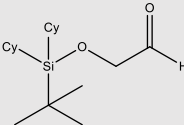
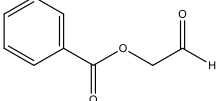
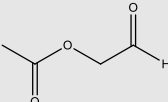
Studied Aldehyde	ΔG [kcal/mol]	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]
	9.43	-3.32
	9.64	-2.85
	10.27	-5.81
	10.12	-2.33
	10.46	-2.53
	10.06	-3.75
	11.24	-1.55
	11.76	-2.07

Table I. Computational results.

From data collected in Table I, it is clear how ester frames are characterized by higher values of ΔG and $\Delta G^\ddagger$ than precursors with silyl structures. These data describe how acyl radicals which own an ester function are less spontaneous in decarbonylation and have got a higher energetic barrier ($\Delta G^\ddagger$ values). Furthermore, there are some considerations about precursors with silyl-ethers which can be evaluated. It seems that ΔG and $\Delta G^\ddagger$ referred to aldehydes **3f** – **3i** are influenced by substituents on Si atom. In order to describe these effects, theoretical models of TMS and Cy_2tBuSi systems have been studied. TMS substituent was only used as first model. The theoretical precursor with Cy_2tBuSi group was used to rationalize

reactivity of **3h**. If compared to bulky protection, such as TIPS, TDS and Cy_2tBuSi , the aldehyde with TBDPS system shows the least negative value of ΔG ; probably this can be associated to the presence of aromatic rings which could stabilize the acyl radical, slowing its losing of CO. Moreover, Cy_2tBuSi is more spontaneous in decarbonylation than **3h**; this can be justified with the possible stabilizing interaction between aromatic π -system which is near to acyl radical.

Even if these considerations are plausible, it is clear how precursors with ester functions are less energetic favoured in decarbonylation than structure with silyl-ether frames. Moreover, it is clearly shown that the most elevate energetic barrier in these precursors can obstacle the CO expulsion.

To conclude, systems with esters protection show greater specificity in carbonylation than aldehydes with silyl-ether functions. However, even if this control is possible, to avoid formation of more products the best strategy is cooling the system at -15°C . Instead, if there is interest to synthesize abduct without CO, the best way consists in using aldehydes with silyl-ether moiety. This last consideration, nevertheless, is quite general because there could be some exceptions where kinetic addition constant could be greater than kinetic decarbonylative constant; this would cause the formation of carbonylated products over decarbonylate ones.

1. Introduzione

La fotochimica permette di studiare e sfruttare la chimica degli stati eccitati che, normalmente, manifestano comportamenti diversi dalla classica reattività termica. Sempre di maggiore importanza, in ambito sintetico ^[3], è la formazione di legami carbonio-carbonio attraverso l'uso di vari intermedi generati fotochimicamente; tra questi, i radicali rivestono una parte sempre più consistente. L'uso e la generazione fotochimica di tali intermedi rappresenta una frontiera che, ancora oggi, mostra potenzialità da indagare.

1.1 Reazioni fotocatalizzate

La fotochimica è una parte della chimica organica in cui, adoperando la luce di opportuna lunghezza d'onda, si possono promuovere reazioni in condizioni blande, rispetto alle procedure termiche. Una sostanza, per essere fotochimicamente attiva, deve dapprima essere in grado di assorbire la radiazione elettromagnetica, come descritto dall'equazione di Lambert-Beer di seguito riportata.

$$A(\lambda) = b * \varepsilon_{\lambda} * c$$

Dove, b è il cammino ottico percorso dal raggio luminoso attraverso la porzione di materia di interesse, ε_{λ} è il coefficiente di estinzione molare ad una data lunghezza d'onda, λ , che descrive la probabilità che avvenga una data transizione elettronica, c è la concentrazione molare della specie chimica e $A(\lambda)$ è l'assorbanza ad una data lunghezza d'onda.

In un sistema chimico, normalmente, sono presenti almeno due entità chimiche per cui, a seconda del tipo di assorbimento coinvolto, si possono distinguere le reazioni fotochimiche in differenti categorie:

1. *Reazioni fotochimiche dirette* dove la molecola che assorbe la luce, passa in un suo stato elettronico eccitato il quale è responsabile della reattività osservata;
2. *Reazioni fotochimiche fotocatalizzate* in cui la molecola che assorbe la luce andrà a promuovere trasformazioni chimiche su una seconda molecola che, tuttavia, deve trovarsi nel suo stato fondamentale.

Di queste due categorie, la seconda rappresenta una parte già consolidata nel secolo scorso ma ancora in via di sviluppo. In tali processi, l'entità foto-attiva è una specie chimica che,

normalmente, è presente in quantità catalitiche per cui viene denominata, generalmente, come fotocatalizzatore. A seconda del tipo di ciclo catalitico seguito, si possono distinguere fondamentalmente tre cicli catalitici, raggruppabili come fotocatalisi redox, fotocatalisi di trasferimento di idrogeno HAT (*hydrogen atom transfer*) e fotocatalisi in cui entrambi i processi vengono sfruttati.

I processi fotoredox sono caratterizzati da stati eccitati che, qualunque essi siano, risultano essere sia ossidanti che riducenti migliori rispetto agli analoghi stati fondamentali. Tali proprietà sono descrivibili grazie all'ausilio degli orbitali molecolari; la descrizione si può basare prendendo come esempio lo schema degli orbitali del complesso Δ -[Ir(ppy)₃] riportato in Figura 1. I potenziali riportati fanno riferimento all'elettrodo saturo al calomelano, SCE.

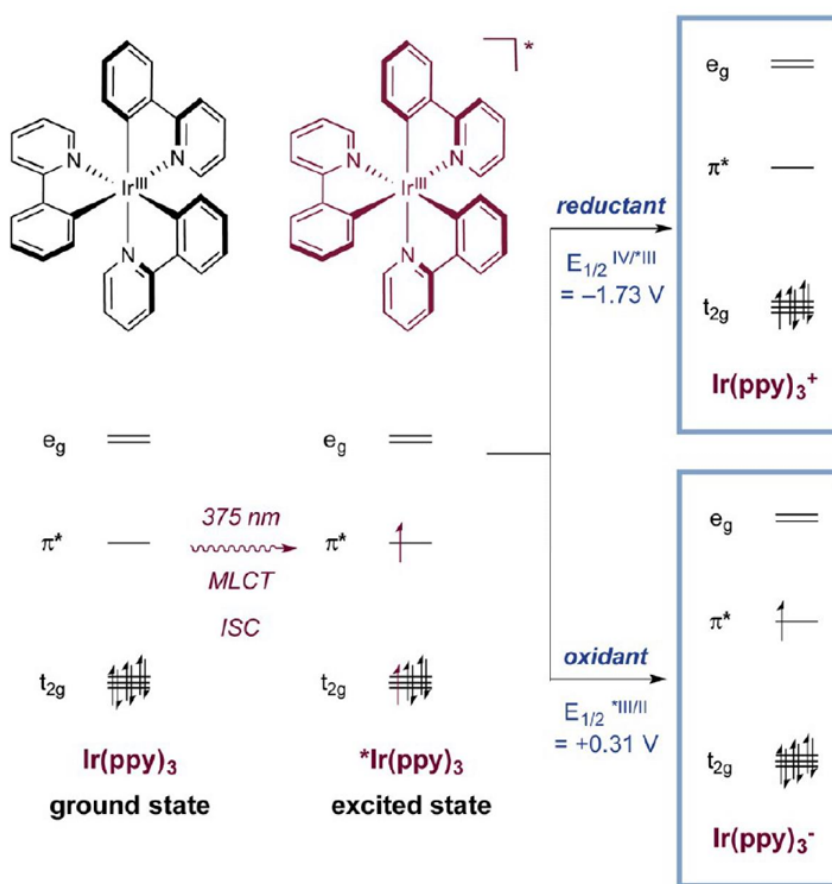


Figura 1. Comportamento fotoredox di Δ -[Ir(ppy)₃].

In Figura 1, si possono notare i valori di $E_{1/2}$; tale valore, detto potenziale di semi-onda, è un valore di potenziale tipico per una data coppia redox e che non dipende dalla concentrazione delle specie presenti. Per comprendere meglio questo concetto, conviene osservare in Figura 2 la serie elettrochimica riportata in cui si mettono in evidenza i comportamenti redox dei principali gruppi funzionali.

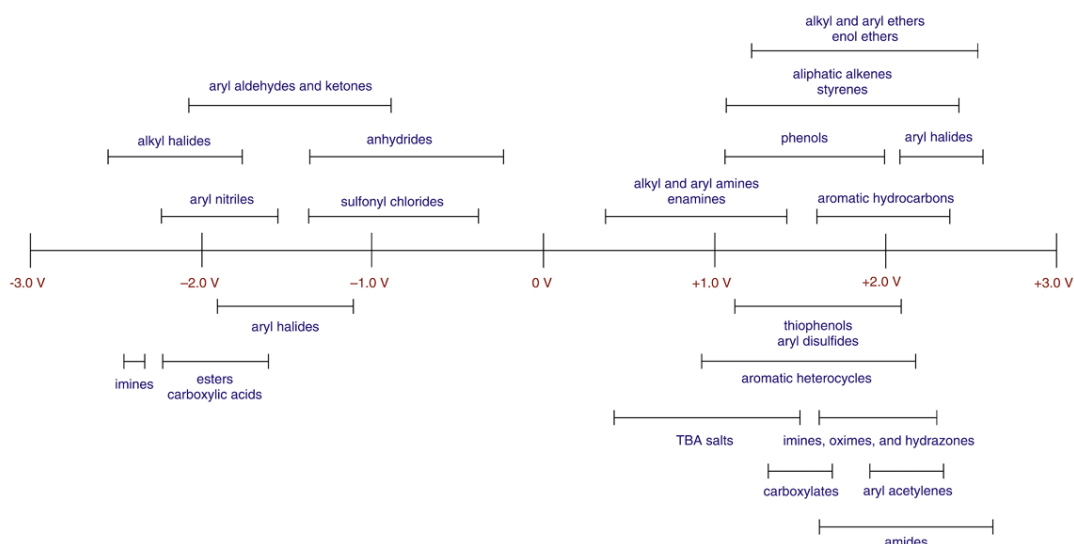


Figura 2. Serie elettrochimica di alcuni composti organici.

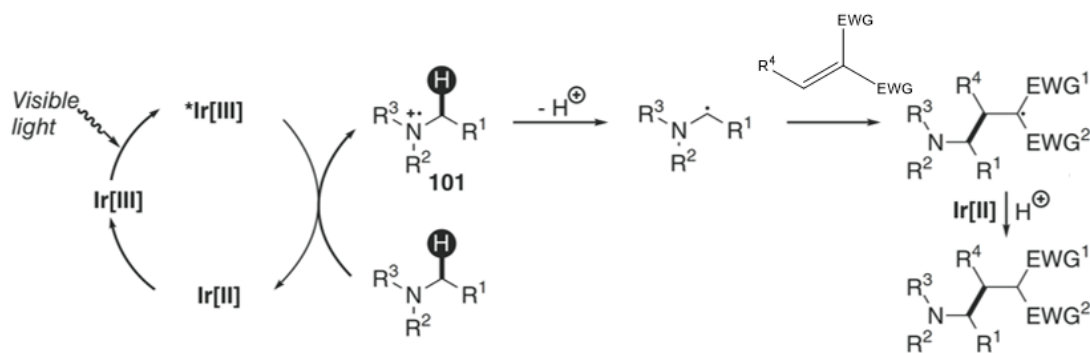
Combinando, quindi, i valori di potenziale della Figura 1 e le informazioni presenti nella serie elettrochimica, si può dedurre che, ad esempio, l'esistenza della coppia redox $\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}*}$ sia associata alla presenza di un'altra specie chimica che possa essere ridotta da $\text{Ir}^{\text{III}*}$ ovvero una qualunque specie il cui potenziale sia maggiore o uguale a -1.73 V. Ragionamento analogo è attribuibile all'esistenza della coppia $\text{Ir}^{\text{III}*}/\text{Ir}^{\text{II}}$ che è possibile solo se il substrato organico coinvolto ha un potenziale minore o uguale a 0.31 V. Tali valori sono deducibili applicando la relazione che esiste tra spontaneità di un processo e il valore di potenziale, come descritto nell'equazione di Rehm-Weller, normalizzata per un elettrone, che segue.

$$\Delta G^0 = E_{\text{ossidazione}} - E_{\text{riduzione}} - E_{00} - \frac{e^2}{\epsilon r}$$

Il primo termine è il potenziale di ossidazione, negativo, mentre il secondo è il potenziale di riduzione positivo. Il terzo termine riguarda l'energia dello stato eccitato e l'ultimo termine riguarda la repulsione coulombiana.

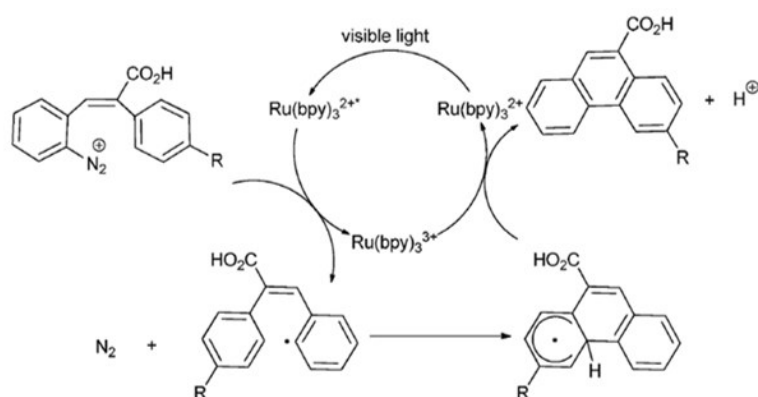
Dopo che il fotocatalizzatore ha assorbito un opportuno fotone, un elettrone viene promosso al livello energetico vuoto più accessibile. Lo stato eccitato così descritto è facilmente riducibile in quanto, con tale configurazione elettronica, il potenziale di riduzione è maggiore rispetto all'analoga specie a *shell* chiusa; allo stesso modo, lo stato eccitato è più facilmente ossidabile dello stato fondamentale in quanto presenta un minore potenziale di ossidazione. Tali processi catalitici, permettono ossidazioni o riduzioni mono-elettroniche; a seconda del

comportamento del catalizzatore, si possono individuare due possibili cicli catalitici. Se il fotocatalizzatore si riduce, si parla di quenching riduttivo, tipico ad esempio dell'ossidazione delle ammine. Nello Schema 1 riportato, si osserva come il generico catalizzatore di Ir^{III}, una volta raggiunto il suo stato eccitato Ir^{III*}, riesca ad ossidare una generica ammina terziaria la quale, diventando radical-catione, deprotona formando il radicale α -ammino che, essendo nucleofilo, reagisce con substrati elettron-poveri; la reazione si conclude con Ir^{II} che si ossida a Ir^{III}, cedendo un elettrone al sistema elettron-povero alchilato, diventato carbanione che si protona nell'ambiente di reazione.



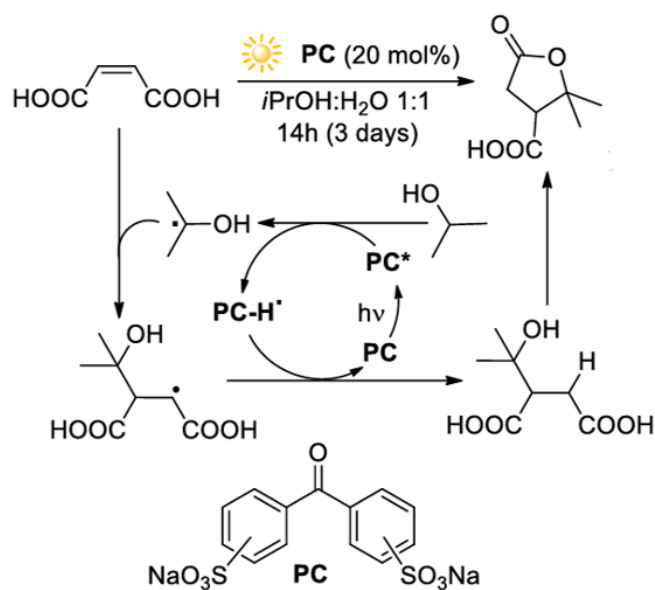
Schema 1. Esempio di quenching riduttivo.

L'analogo opposto a tale processo, invece, è il quenching ossidativo, descritto in Schema 2. In particolare, si riporta un coupling di Pschorr in cui il sale di diazonio viene ridotto mono-elettronicamente dalla specie Ru^{II*}. Il radicale così formato perde N₂ per permettere il coupling tra i 2 sistemi aromatici e, successivamente, tale intermedio viene ossidato a sistema fenantrenico grazie a Ru^{III} che ritorna a Ru^{II}.



Schema 2. Esempio di quenching ossidativo.

Nei casi descritti, la formazione del radicale passa per trasformazioni di una specie dotata di carica. Tuttavia, è possibile anche formare radicali da specie neutre, attraverso le reazioni HAT. In questi cicli catalitici, il fotocatalizzatore è in grado di promuovere una scissione omolitica di un certo legame X-H, portando alla formazione di un radicale reattivo. La formazione di tale intermedio dipenderà da quanto il legame covalente in questione sia facilmente scindibile; tale proprietà, quantificata con la BDE (*Bond Dissociation Energy*) è inversamente proporzionale alla stabilità del radicale che si forma. Lo schema generale di tale processo fotocatalitico è riportato in Schema 3.

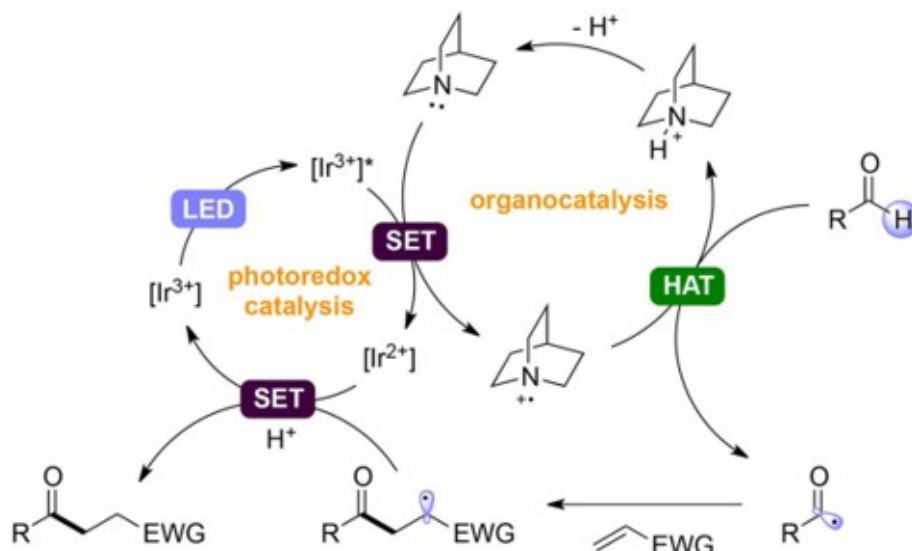


Schema 3. Esempio di fotocatalisi HAT.

Nell'esempio riportato, il fotocatalizzatore nel suo stato eccitato permette la rottura omolitica del legame C-H più labile dell'isopropanolo, ovvero quello del carbonio secondario. Il sistema α -ossi radicale, nucleofilo, reagisce con l'acido maleico e, successivamente, il fotocatalizzatore cede l'atomo di idrogeno precedentemente estratto per tornare nella sua condizione iniziale. Nel caso specifico, si osserva anche una lattonizzazione intramolecolare dell'addotto ottenuto, seguendo la classica reattività termica.

I processi catalitici sopra descritti possono anche essere combinati in un unico ciclo catalitico, andando a descrivere un sistema di catalisi accoppiata, come descritto nel seguente Schema 4. In tale meccanismo riportato, la specie $\text{Ir}^{\text{III}*}$ non è in grado di ossidare direttamente il substrato d'interesse per cui si media il processo con un'ammina terziaria la quale, nella sua forma radical-cationica, diventa in grado di promuovere una rottura omolitica del sistema C-H

formilico. L'ammina, trasformata in sale di ammonio acido, deprotona per poter tornare nel ciclo catalitico; il radicale generato, invece, reagisce con un generico accettore di Michael il quale viene ridotto, e successivamente protonato, da Ir^{II} che ritorna nel suo stato Ir^{III}.



Schema 4. Esempio di catalisi fotoredox combinata a catalisi HAT.

Mentre per la catalisi fotoredox i catalizzatori tipici sono, principalmente, complessi metallici o coloranti, per la catalisi HAT si possono usare anche sistemi chetonici come sistemi benzofenonici. Tuttavia, questa categoria di composti tendono a dimerizzare andando ad abbassare le rese di reazione. Un'alternativa consolidata è l'utilizzo di poli-osso metallati, ovvero catalizzatori dotati di struttura M=O con M un metallo del blocco *d*. Di questi, per la fotocatalisi HAT, è ormai noto l'uso del tetra-butil ammonio decatungstato (TBADT) come sistema catalitico non dimerizzante ^[4].

1.2 TBADT come fotocatalizzatore

Il TBADT è un poli-osso metallato di formula $(\text{Bu}_4\text{N})_4\text{W}_{10}\text{O}_{32}$, la cui struttura è riportata in Figura 3.

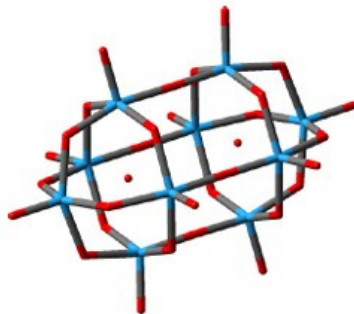
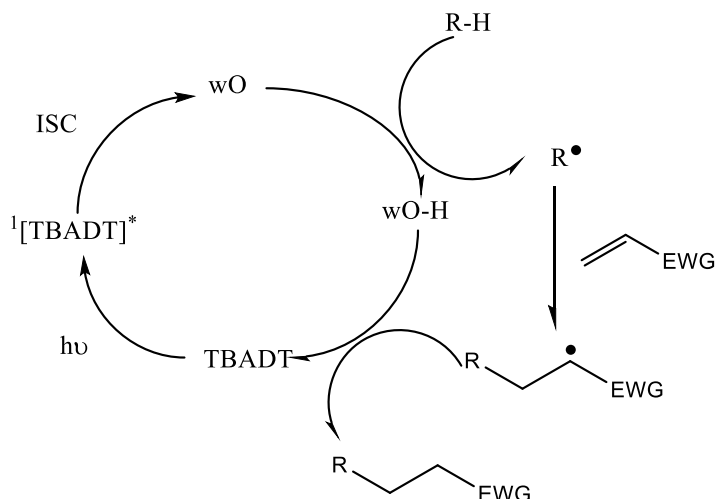


Figura 3. Struttura di $\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{4-}$ (in blu, gli atomi di W).

Tale catalizzatore, essendo dotato di un sistema $\text{W}=\text{O}$ è in grado di estrarre atomi di idrogeno seguendo il generico meccanismo in Schema 5.



Schema 5. Meccanismo HAT promosso da TBADT.

Il fotocatalizzatore in questione assorbe tra 370-390 nm e raggiunge il suo stato eccitato attraverso una transizione di trasferimento di carica, in particolare da legante a metallo (LMCT). Tale stato non è responsabile dall'attività catalitica in quanto, grazie al contributo spin-orbita di W, il sistema evolve attraverso *intersystem crossing* (ISC) allo stato di tripletto, detto wO , caratterizzato da un numero totale di spin pari a $+1/2$.

Questo stato eccitato è assimilabile ad un radicale alcossile, che ha sempre natura elettrofila e ciò giustifica la selettività nella rottura omolitica dei legami X-H. Per *matching di*

polarità, il TBADT tenderà ad estrarre l'idrogeno che porta alla formazione del radicale più nucleofilo, e più stabile, possibile. Tale caratteristica riduce notevolmente i siti reattivi al TBADT, inoltre, a causa dell'ingombro sterico del catalizzatore stesso, i sistemi X-H particolarmente ingombrati non risultano accessibili alla scissione omolitica. Analizzando, ad esempio, il 2-(3-metil)-butil-4-*tert*-butil-cicloesanoone riportato in Figura 4, si può osservare come sia presente solo 1 idrogeno (indicato in verde) che soddisfi tutte le necessità descritte mentre i 2 idrogeni in giallo rappresentano siti più difficilmente reattivi che, tuttavia, risultano più reattivi delle posizioni indicate in rosso, inerti verso il TBADT. Gli idrogeni evidenziati in rosso, infatti, possono essere visti come inerti in quanto soddisfano una delle tre delle seguenti condizioni.

- I. I gruppi metilici, a seguito di HAT, darebbero radicali primari non stabilizzati;
- II. Gli idrogeni negli ovali rossi, sono inerti a causa dell'ingombro sterico dettato dal *tert*-butile;
- III. Gli idrogeni nei quadrati rossi sono in α al sistema chetonico, per cui la rottura omolitica porterebbe alla formazione di radicali elettrofili.

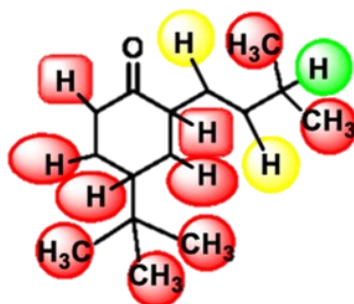
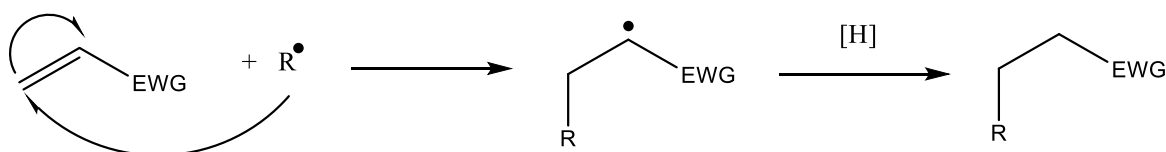


Figura 4. Esempio di selettività di TBADT.

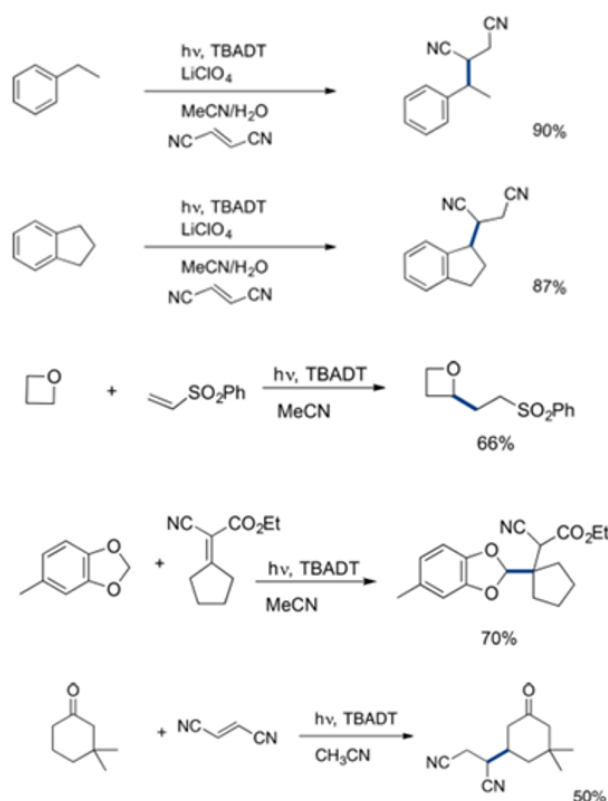
Risulta evidente che TBADT sia un generatore sitoselettivo di radicali nucleofili per cui il metodo migliore per verificare la generazione di tali intermedi è l'utilizzo di accettori di Michael come substrati per le reazioni di Giese, il cui meccanismo generale è riportato in Schema 6.



Schema 6. Meccanismo della reazione di Giese.

La reazione di Giese è sempre costituita da 3 step. Nel primo, si forma un generico radicale R• il quale può provenire, idealmente, da qualsiasi precursore che abbia un sistema C-X facilmente scindibile omoliticamente nelle condizioni sperimentali. Tale radicale, a seconda della sua natura, si addiziona al sistema alchenico che meglio si adatta alla nucleofilia o elettrofilia del radicale e, infine, l'addotto a *shell* aperta così ottenuto acquista un atomo di idrogeno proveniente da una specie in soluzione, sia essa un quencher, catalizzatore o solvente.

La versatilità di tale catalizzatore è dimostrata dalla letteratura in cui vengono eseguite reazioni di Giese via HAT, come riportato in Schema 7.

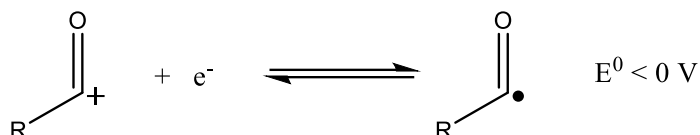


Schema 7. TBADT in reazioni di Giese via catalisi HAT ^[5].

Si può notare come, in Schema 7, il TBADT dimostri una buona sito-selettività della scissione omolitica C-H. Ad esempio, di notevole importanza è la mancata reattività delle posizioni benziliche quando all'interno del substrato sono presenti siti più nucleofili e più stabili, come ad esempio i sistemi CH₂ degli acetali.

1.3 Radicale acilico

Tra i vari radicali nucleofili noti, vi sono i radicali acilici. Tale intermedio deriva formalmente dalla riduzione dell'omonimo catione il quale, essendo particolarmente stabile, possiede un LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) basso in energia; il radicale in questione, al contrario, non gode della stabilizzazione per risonanza per cui si può costruire il seguente Schema 8.



Schema 8. Aspetti termodinamici del catione acilico [6].

Per rispettare la relazione qualitativa espressa in Schema 8, risulta evidente che il radicale acilico sia sempre facilmente ossidabile per cui il suo SOMO (*single occupied molecular orbital*) ha carattere nucleofilo. Queste considerazioni permettono quindi di dedurre la versatilità di questo intermedio come alternativa all'anione acilico, sintone termico. Essendo quindi tale radicale un nucleofilo soft non dotato di carica, si può anche razionalizzare la sua reattività attraverso la celebre equazione di Klopman–Salem, dove si cerca di ottenere una variazione di energia, ΔE , la più bassa possibile per massimizzare la reattività tra due specie. Si riporta tale equazione di seguito.

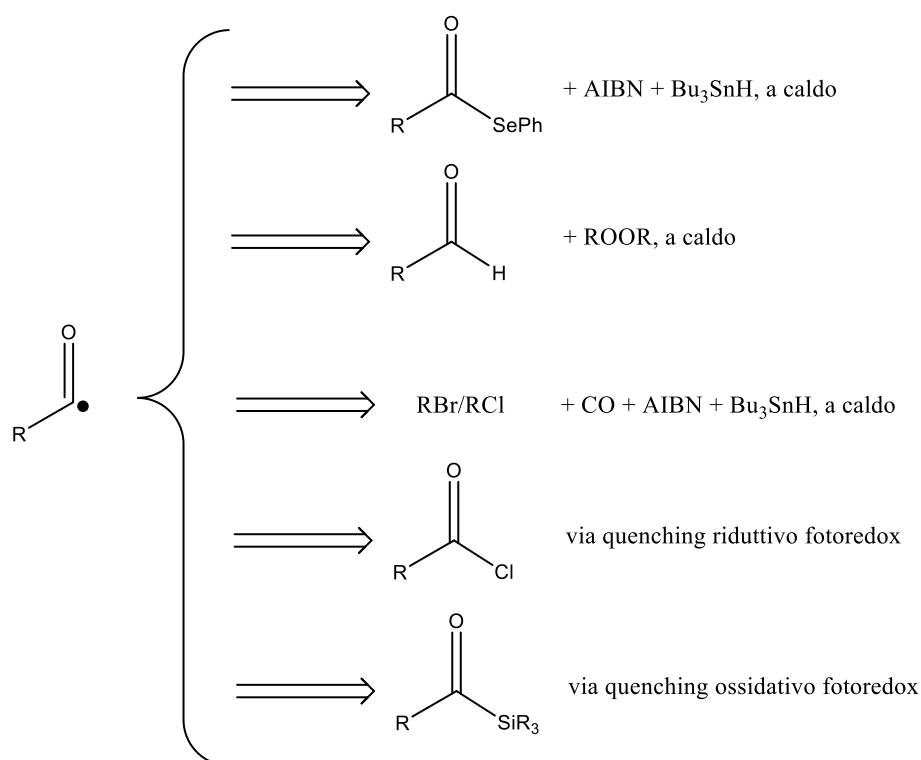
$$\Delta E = -\left(\sum_{a,b} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}\right) + \left(\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\varepsilon R_{kl}}\right) + \left(\sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{unocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{unocc.}} \frac{2(\sum_{a,b} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}\right)$$

Dove:

- I pedici a e b riguardano due orbitali atomici differenti;
- S e β sono rispettivamente gli integrali di sovrapposizione e risonanza;
- q è la popolazione elettronica;
- Q è la carica di un atomo k o l ;
- R è la distanza tra 2 nuclei;
- ε è la costante dielettrica del mezzo;
- c sono i coefficienti degli orbitali atomici negli orbitali molecolari r e s ;
- E sono le energie degli orbitali molecolari.

Il primo termine, intrinsecamente positivo, è normalmente trascurabile e giustifica il valore sempre positivo dell'energia libera di Gibbs di transizione ($\Delta G^\ddagger$) per ogni reazione. Il secondo termine riguarda il carattere hard degli elettrofili e dei nucleofili che tuttavia, applicando l'equazione al radicale acilico, diventa trascurabile in quanto non sono presenti separazione di carica nette. Infine, il terzo termine riguarda le interazioni soft ed è responsabile della selettiva reattività del radicale acilico.

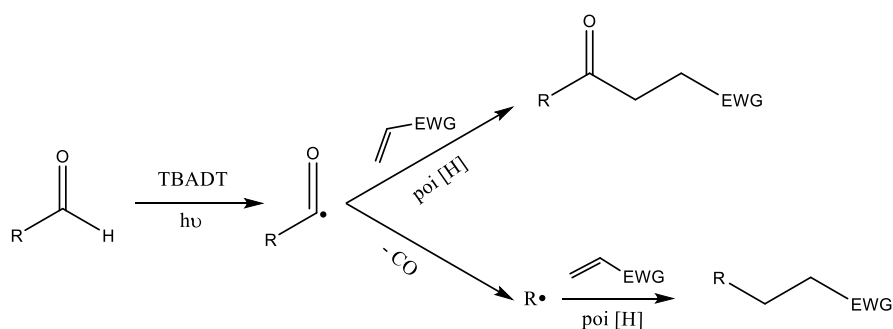
La generazione di tale radicale può essere condotta anche senza dell'uso di TBADT, come riportato nel seguente Schema 9.



Schema 9. Principali retrosintesi del radicale acilico non fotocatalizzate via HAT.

I metodi riportati presentano diverse criticità in quanto si deve, normalmente, richiedere l'utilizzo di alte temperature per generare precursori quali $RO\cdot$ che, essendo molto reattivi, potrebbero anche degradare la molecola target. Alternativamente, si possono utilizzare miscele di reazione più complesse che richiedono, tuttavia, oltre al calore, iniziatori radicalici come l'azobisisobutirronitrile (AIBN) e composti tossici dello stagno per sequestrare omoliticamente gli alogenuri o particolari calcogenuri presenti nella molecola d'interesse. Recentemente [7], sono stati sviluppati metodi che sfruttano la catalisi fotoredox dove, tuttavia, si è obbligati ad introdurre sistemi redox sacrificali come acil cloruri ed acil silani. La specie radicalica in questione, tuttavia, può anche generarsi attraverso opportuna catalisi HAT.

Idealmente, tale radicale deriva anche dall'estrazione dell'idrogeno formilico delle aldeidi. Tale scissione è possibile in quanto il radicale in questione è nucleofilo e stabile, come dimostrato dai valori di energia di dissociazione presenti in letteratura [8]. L'utilizzo del gruppo formilico si è già dimostrato un sistema HAT-reattivo infatti, nei lavori presenti in tale ambito, è sempre stato utilizzato per aumentare la regioselettività dell'estrazione, oltre che le rese di reazione, in quanto il sistema formilico è cineticamente performante nella rottura omolitica [9]. In letteratura, ad oggi, si è sfruttato il sistema acilico come sistema decarbonilativo per accedere a radicali non acilici oppure per ottenere radicali acilici in cui la catena R non ha proprietà stabilizzanti dell'intermedio a *shell* aperta. L'ottenimento di una delle due specie descritte è possibile in quanto i radicali acilici possono comportarsi in due modi distinti, come descritto in Schema 10.



Schema 10. Possibili prodotti ottenibili dalla reazione di Giese con acil radicali.

In tale ottica, il sistema TBADT-aldeide è spesso utilizzato per ottenere radicali acilici intermedi che, tuttavia, tendono a decarbonilare nel momento in cui R sia un sistema stabilizzante per il radicale stesso. Malgrado queste considerazioni, è ampiamente stato dimostrato come la temperatura possa influenzare la decarbonilazione, in particolare per evitare la perdita di CO in gruppi formilici legati a carboni secondari e terziari [10], come dimostrato dalla Tabella 1.

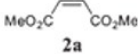
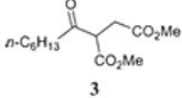
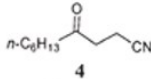
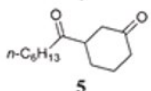
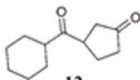
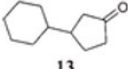
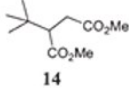
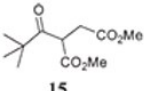
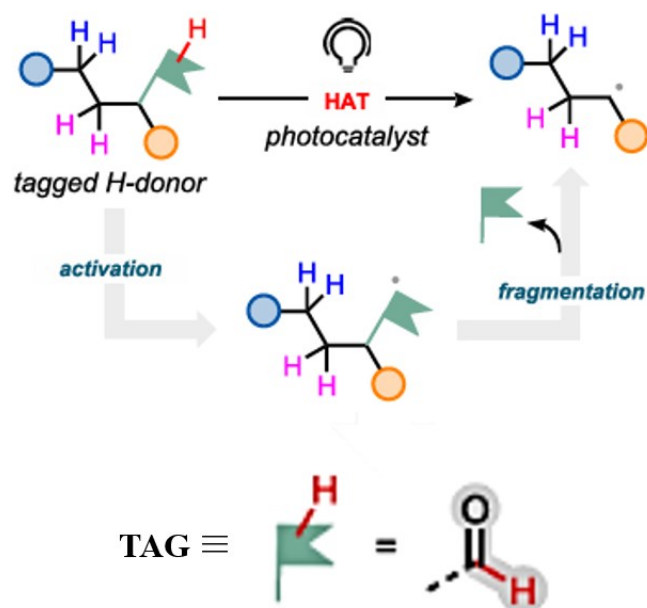
$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} \\ \text{1} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{EWG} \\ \text{2} \end{array} \xrightarrow[\text{MeCN, } h\nu]{(n\text{Bu}_4\text{N})_4[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{EWG} \\ \text{3-10, 12, 15} \end{array} $			
Aldehyde 1	Olefin 2	Product(s)	Yield [%]
	 2a	 3	63
	 2b	 4	57
 1a	 2c	 5	56
 1e	 2f	 12	45:25
		 13	46: <1 a -20°C
	2a	 14	70
 1f	2a	 15	48:16 a -50°C

Tabella 1. Controllo cinetico sulla decarbonilazione radicalica.

L'uso del sistema formilico quindi, è ampiamente utilizzato, oltre per aumentare la sito-selettività della rottura omolitica promossa da TBADT, per generare acil radicali intermedi che decarbonilando portano l'accesso ad una grande varietà di radicali, a seconda della struttura del precursore, come mostrato nel seguente Schema 11. Come rappresentato di seguito, si nota come il sistema formilico fornisca un legame C-H che viene scisso omoliticamente in maniera selettiva; ne consegue che tale gruppo costituisce sia una funzione di *tagging H-donor* selettiva, sia un gruppo che non lascia residui strutturali nel prodotto finale (TAG, *traceless activating group*).



Schema 11. Uso del gruppo formilico per l'efficientamento della fotocatalisi HAT ^[9].

In tale ottica, tuttavia, il gruppo formilico è solo utilizzato come mezzo per accedere con più semplicità, e con rese migliori, a radicali alchilici α -sostituiti. Ne consegue che, i prodotti di Giese derivanti da questo metodo saranno sempre sistemi in cui il frammento CO viene perso. Ne consegue che, ad ora, l'utilizzo di gruppi sacrificali è stato utile solamente per aumentare la regioselettività della reazione. Non si è mai discusso di come, eventualmente, si possa controllare il processo di decarbonilazione anche quando il sostituyente ha ruolo stabilizzante verso il radicale stesso. Per comprendere tale concetto, è utile descrivere il processo decarbonilativo attraverso un approccio chimico-fisico in cui si dà enfasi agli stati di transizione. Tale metodo generale, tra gli altri, può essere l'utilizzo del postulato di Hammond secondo cui, nei processi esoergonici, lo stato di transizione (TS) è energeticamente simile ai reagenti, per cui si può dedurre la seguente sequenza di processi.



I reagenti sono facilmente interconvertibili nel TS a causa della loro somiglianza energetica. Applicando il postulato ad una reazione di decarbonilazione con $\Delta G < 0$, con conseguente formazione di radicali stabili come quelli terziari, coniugati o in α a gruppi EDG/EWG, risulta evidente come il reagente passi facilmente al suo TS (e viceversa); data la spontaneità della reazione; risulta altresì chiaro come la minima quantità di TS che si forma evolva facilmente

verso i prodotti, spostando l'intero processo a destra. Se il processo fosse endoergonico, con le considerazioni complementari alle precedenti, si potrebbe schematizzare il processo nella seguente sequenza.



In tale schema, il raggiungimento del TS richiede un notevole dispendio energetico, rendendo l'equilibrio spostato verso quest'ultimo piuttosto che verso i prodotti, in quanto così facendo lo stato di transizione può evolvere verso i reagenti che costituiscono un minimo energetico rispetto ai prodotti. Tali casi sono descritti qualitativamente dalle curve energetiche rossa e verde, rispettivamente, nella Figura 5 sottostante. Questi processi rappresentano casi limite in quanto se il TS fosse significativamente diverso energeticamente dai reagenti e dai prodotti, come descritto dalla curva blu, il postulato non sarebbe valido.

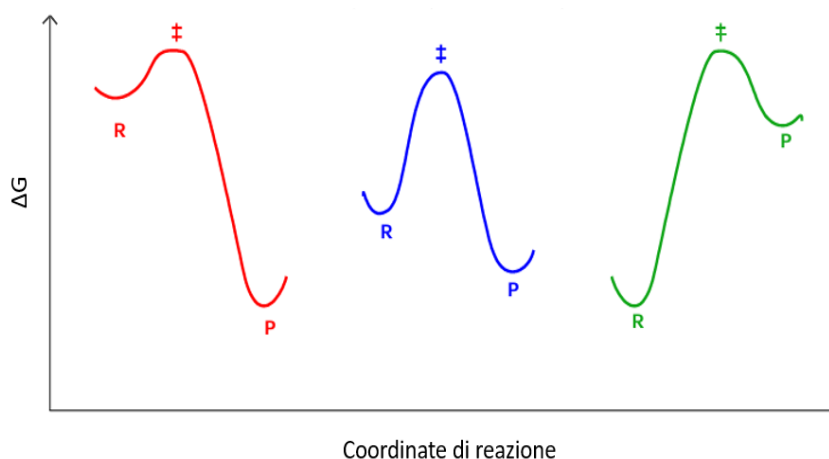
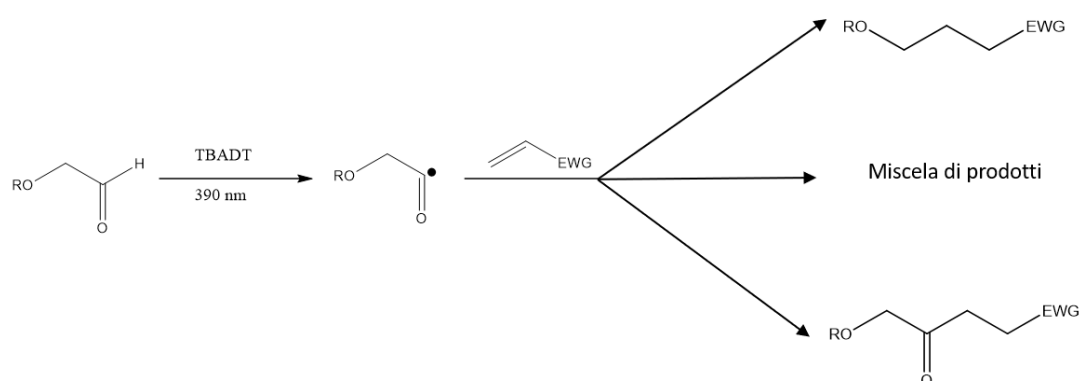


Figura 5. Grafico qualitativo del postulato di Hammond.

2. Scopo del lavoro

Date le premesse, lo scopo di questo lavoro sperimentale ha riguardato la dipendenza tra i processi di decarbonilazione dei radicali acilici in funzione dei gruppi funzionali presenti nelle strutture dei precursori. Partendo da conoscenze teoriche e computazionali, si è iniziato ad indagare su quali strutture potessero avere un effetto sulla reattività dei radicali in questione e, successivamente, si sono sintetizzati degli addotti per dimostrare, o smentire, quanto ipotizzato nella prima parte del lavoro. Tale elaborato si sofferma, oltre che sul tipo di precursore utilizzato, anche sulla dipendenza della decarbonilazione in funzione della temperatura del sistema.



Schema 12. Rappresentazione schematica dello scopo di questo lavoro.

3. Risultati

Segue la presentazione dei risultati ottenuti, descrivendo dapprima i substrati selezionati e i precursori termici utilizzati. Si riportano in questa sezione, inoltre, i risultati ottenuti riguardo le singole reazioni di Giese, raggruppate a seconda della funzionalizzazione compiuta sull'ossigeno alcolico delle aldeidi sintetizzate.

3.1 Precursori termici

L'utilizzo di α -ossi aldeidi in sintesi organica è ben noto da tempo in quanto costituiscono un'importante classe di *natural building block* ^[11], come dimostrato dai ben noti carboidrati aldosi. La presenza del gruppo ossidrilico in tale posizione permette di compiere una grande varietà di funzionalizzazioni, rese possibili dalla reattività intrinseca degli alcoli alifatici. Questa caratteristica permette di legare al gruppo OH gruppi protettori ortogonali tra loro. A dimostrazione di ciò, si riportano nella seguente Tabella 2, i principali gruppi protettori utilizzabili per i sistemi alcolici, con relativi metodi di deprotezione più comuni.

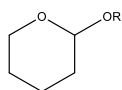
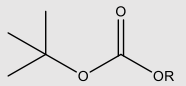
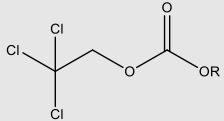
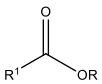
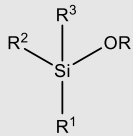
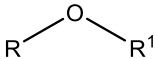
Gruppo protettore	Alcol ROH protetto	Condizioni di <i>cleavage</i>
THP		Idrolisi acida
Boc e carbonati		Idrolisi acida
Troc		Zn/AcOH
Esteri		K ₂ CO ₃ in MeOH
R ₃ Si		[F ⁻]
Eteri		Dipende da R ¹ : idrolisi acida, ossidazione, Zn ²⁺ o H ₂

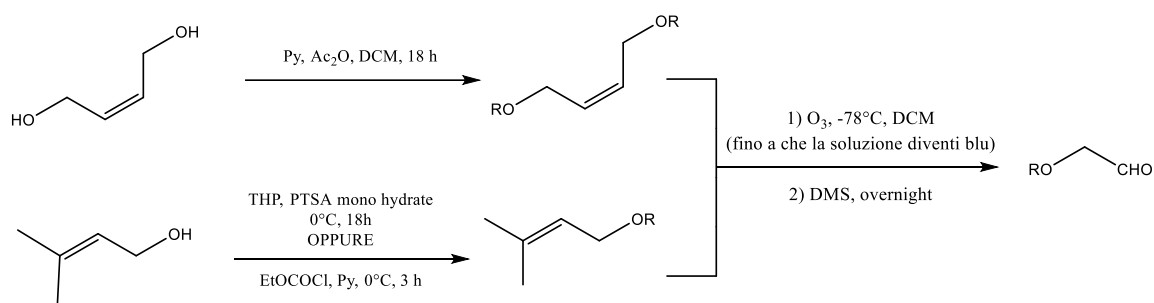
Tabella 2. Principali gruppi protettori degli alcoli e metodi di deprotezione.

Date le premesse, risulta chiaro l'ampia varietà di α -ossi aldeidi sintetizzabili.

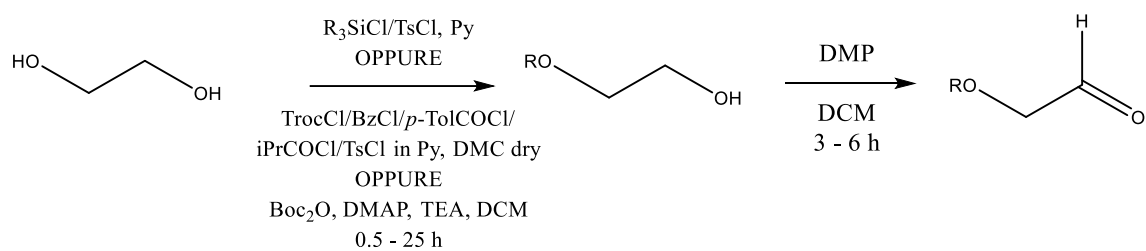
La funzionalizzazione del gruppo OH con i sistemi chimici riportati in Tabella 2 dimostra anche come tale protezione influisca sulla densità elettronica del sistema alcolico, rendendo l'atomo di ossigeno più nucleofilo se protetto con sistemi silanici o più elettrofilo se è presente un sistema acilico. Intrigati da questa semplice considerazione, si è tentato di osservare se il gruppo protettore potesse influenzare anche la stabilità dei radicali generati durante il trattamento delle α -ossi aldeidi con TBADT in quanto, se esistesse un tale effetto, si potrebbe scegliere se stabilizzare maggiormente il radicale acilico o il corrispettivo intermedio decarbonilato.

Dei sistemi descritti in Tabella 2, se ne sono scelti solo alcuni. Di questi, le aldeidi contenenti THP (**3a**), Troc (**3d**), EtOCO (**3e**), Boc (**3c**) e Ac (**3l**), si sono dimostrate troppo instabili e/o volatili per essere adoperate nelle reazioni di Giese. A queste, sebbene non sia un gruppo protettore ma attivante del sistema ossidrilico, si aggiunge l'aldeide contenente il sistema tostile, Ts, (**3b**), anche essa troppo instabile da maneggiare. Le aldeidi che, invece, si sono dimostrate idonee alla parte sperimentale sono strutture in cui la funzione ossidrilica è stata protetta come TBS (**3f**), TIPS (**3g**), TBDPS (**3h**) e TDS (**3i**) per i sistemi con struttura silil-eterea. Per quanto riguarda le funzioni esteree adoperate, si sono sintetizzate le α -ossi aldeidi contenenti i *frame* Bz (**3j**), *p*-Tol (**3k**) e *i*-Pr (**3m**). Il sistema protettore etere, invece, non è stato preso in considerazione in quanto, in letteratura ^[9], i sistemi eterei sono riportati come gruppi che favoriscono solo la decarbonilazione degli acil radicali intermedi.

Le aldeidi **3a**, **3e**, **3j** e **3l** sono state sintetizzate seguendo lo Schema 13 mentre per i precursori **3b** – **3d**, **3f** – **3k** e **3m** si è seguito lo Schema 14. Per **3j**, il dipolarofilo utilizzabile è stato immediatamente disponibile, potendo così eseguire direttamente il processo di ozonolisi.



Schema 13. Sintesi delle aldeidi via ozonolisi.



Schema 14. Sintesi delle aldeidi via ossidazione con Dess-Martin (DMP).

Si riportano nelle seguenti Tabelle i precursori termici isolati e non.

Alcol o dipolarofilo	Resa	Aldeide	Resa
2a	61%	3a	/
1b	65%	3b	/
1c	67%	3c	/
1d	36%	3d	/
2e	79%	3e	/

Tabella 3. Sintesi fallite dei precursori termici.

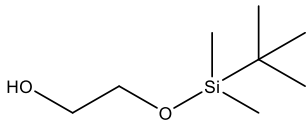
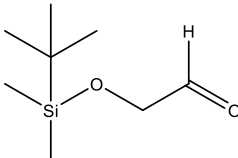
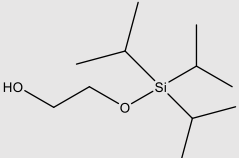
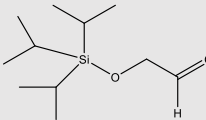
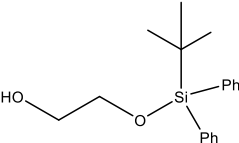
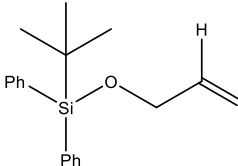
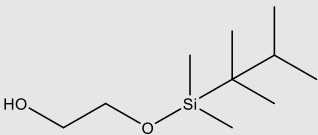
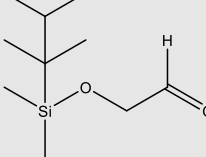
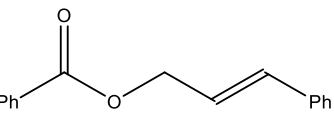
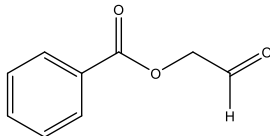
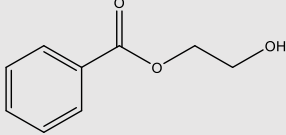
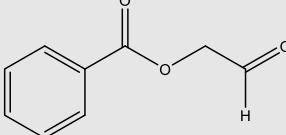
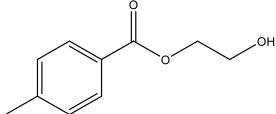
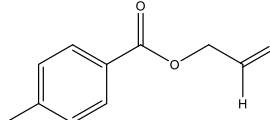
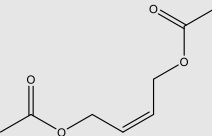
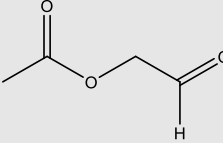
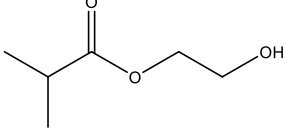
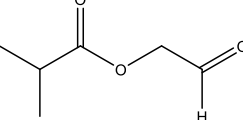
Alcol o dipolarofilo	Resa	Aldeide	Resa
 1f	48%	 3f	36%
 1g	49%	 3g	44%
 1h	40%	 3h	74%
 1i	59%	 3i	33%
 2j	Già disponibile	 3j	61%
 1j	82%	 3j	41%
 1k	83%	 3k	60%
 2l	70%	 3l	56%
 1m	74%	 3m	34%

Tabella 4. Precursori termici isolati.

3.2 Scelta delle olefine

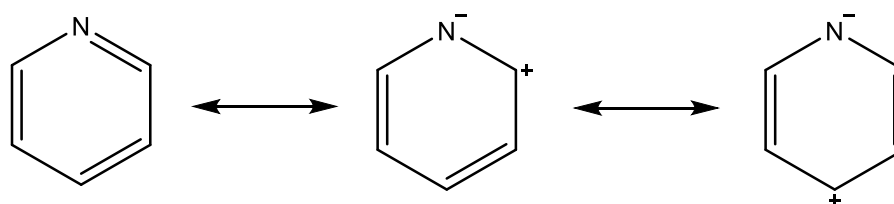
I precursori radicalici adoperati portano sempre alla generazione di intermedi con caratteristiche nucleofile per cui le olefine adoperate risultano essere sempre accettori di Michael. A differenza della reazione di Michael, tuttavia, la reazione di Giese fotocatalizzata impone che non tutte le olefine elettron-povere possano essere adatte.

Poiché il TBADT, per facilità cinetica, estrae gli idrogeni formilici, risulta evidente che l'utilizzo di aldeidi α,β insature è stato escluso. Il rischio ipotetico per il quale si è scelto di evitare tali trappole radicaliche, risiede principalmente nella possibile formazione di omo-addotti, ovvero prodotti in cui l'aldeide insatura si comporta sia da accettore sia da *hydrogen donor*.

Un'altra classe che non è stata presa in considerazione sono i nitro composti coniugati. Questi non presentano idrogeni che, a seguito dell'estrazione da parte del TBADT, portino a radicali nucleofili, tuttavia presentano una difficoltà fotofisica importante. Gli accettori di Michael contenente un gruppo nitro tendono, normalmente, ad essere colorati e questo implica la possibilità di assorbimenti competitivi che abbasserebbero la resa totale di reazione.

Con queste premesse, e considerando i sistemi elettron-attrattori più comuni da trovare in molecole organiche, risulta evidente che olefine contenenti gruppi quali chetoni, esteri, acidi carbossilici, nitrili, anidridi, ammidi, e solfoni sono le più ideali per le reazioni di Giese.

Tipicamente, quando si pensa ad olefine elettrofile, si immagina sempre il sistema vinilico legato ad uno dei gruppi sopra citati tuttavia, come ben documentato dal secolo scorso, esistono anche gruppi elettron-attrattori di tipo eterociclico come le piridine. La loro capacità disattivante è spiegata dalle formule di risonanza in Schema 15.



Schema 15. Strutture limite di risonanza della piridina.

Le posizioni 2 e 4 dell'eterociclo risentono maggiormente dell'effetto disattivante infatti, dalla chimica termica, è noto come siano queste le posizioni reattive ai nucleofili. Ne consegue che strutture come la 2-vinil-piridina (**4d**) e la 4-vinil-piridina (**4e**) siano reattive per le reazioni di

Michael. Tali alcheni sono stati provati anche per le reazioni di Giese, portando a risultati soddisfacenti sebbene siano presenti delle difficoltà intrinseche; sistemi *stirene-like* tendono ad assorbire in maniera competitiva la luce, inoltre, a causa delle proprietà elettronica descritte in Schema 13 e all'orbitale n non delocalizzato di N, tali composti sono pronti a polimerizzare per cui sono miscelati con stabilizzanti catecolici. Sebbene presentino queste criticità, si sono rilevate trappole efficienti per le reazioni desiderate.

Risulta anche evidente come, in linea di principio, sia più facile ottenere miscele racemiche lavorando coi radicali rispetto ai corrispettivi carbanioni. Un caso particolare, tuttavia, risiede nel (*1S,4R*)-3-metilenebiciclo[2.2.1]eptan-2-one, (**4I**), la cui struttura 3D è riportata in Figura 6.

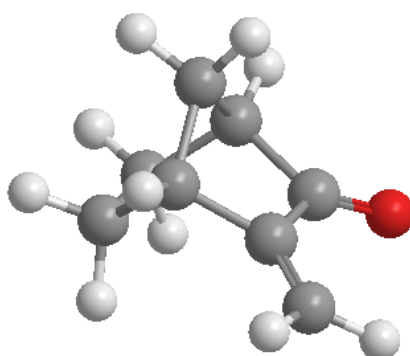


Figura 6. Struttura 3D di (*1S,4R*)-3-metilenebiciclo[2.2.1]eptan-2-one.

Tale accettore di Michael risulta essere particolarmente interessante in quanto il gruppo metilenico, essendo esterno al sistema biciclico, è poco ingombrato per cui facilmente accessibile dai nucleofili, inoltre il carbonio ad esso adiacente, ovvero il C-4, è stereodefinito *R* e l'addizione radicalica non coinvolge quest'ultimo, senza nessuna perdita di configurazione. Dopo la reazione di Giese risulta evidente che si possano ottenere due casi plausibili per quanto riguarda la struttura del prodotto finale, a meno della presenza del carbonile. Di seguito si elencano i casi appena citati.

- I. L'attacco radicalico avviene prevalentemente in una sola direzione. L'addizione potrà avvenire in posizione relativa *endo* o *exo* rispetto al ponte, andando a generare un centro chirale sul sito C-3, la cui configurazione dipenderà dalla diastereoselezione compiuta dal substrato stesso;
- II. L'attacco radicalico non ha una direzione preferenziale. Se questa fosse la strada seguita, si otterrebbe una miscela diastemeromica.

L'interesse e le potenzialità di tale olefina risiedono soprattutto nel punto I sopra citato in quanto ciò permetterebbe di sfruttare il substrato in questione per eseguire una reazione di Giese asimmetrica, possibilità che verrà analizzata in questo lavoro.

Considerando tutte le osservazioni fatte, le olefine elettron-povere utilizzate sono così elencate nella seguente Figura 7.

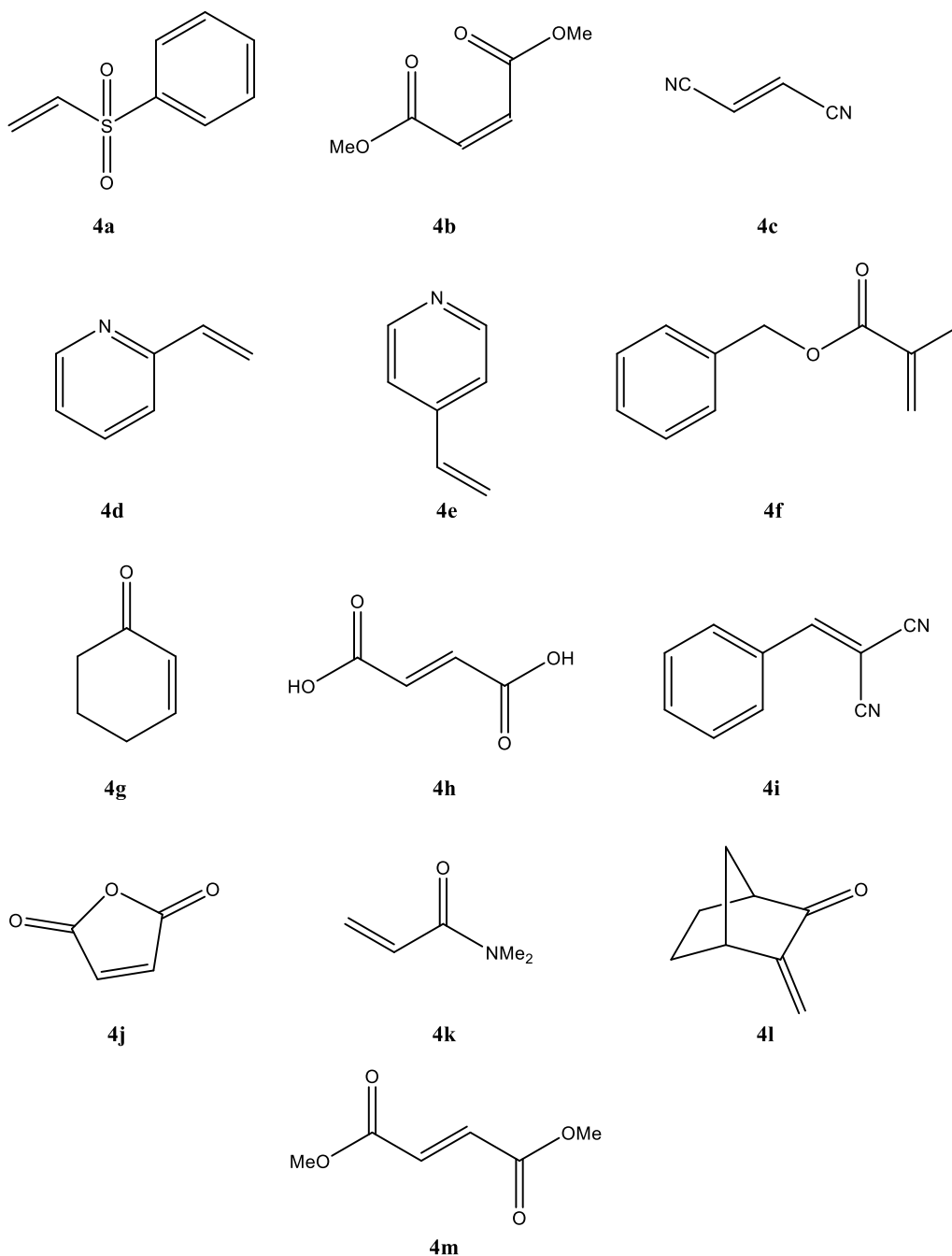


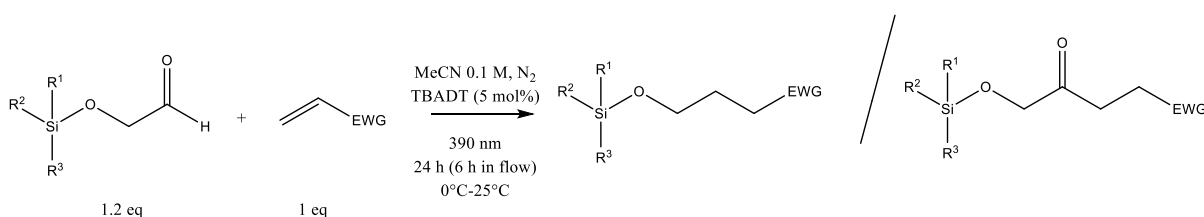
Figura 7. Olefine elettron-povere utilizzate.

3.3 Addotti con α -silil-ossi aldeidi

I primi gruppi protettori delle funzioni ossidriliche che sono stati analizzati sono state le aldeidi contenenti un silil etere, ovvero le aldeidi **3f** – **3i**. Operativamente, si sono utilizzati silil cloruri quali *tert*-butil-sililcloruro (TBSCl), triisopropil-silil-cloruro (TIPSCl), *tert*-butil-difenil-sililcloruro (TBDPSCl) e texil-dimetil-sililcloruro (TDSCl) in quanto tale varietà permette di studiare anche un eventuale effetto sterico dei sostituenti sull'atomo di Si nel processo di decarbonilazione. Il trimetil-sililcloruro (TMSCl) è stato utilizzato solo per fini di calcolo in quanto, essendo il sililcloruro più semplice, ha permesso di ottenere un riferimento termodinamico, mentre è stato evitato da un punto di vista reale in quanto è il gruppo più prone ad idrolizzare sia in ambiente acido che basico.

Le reazioni sono state inizialmente condotte in sistema batch, tuttavia, poiché il reagente limitante tendeva a persistere dopo 24 h di irraggiamento a 390 nm, si è passati al reattore in flusso. I dettagli sperimentali e di caratterizzazione sono discussi nel capitolo *Sezione sperimentale*.

I prodotti ottenuti derivano tutti dalla generica reazione di Giese descritta in Schema 16.



Schema 16. Schema generale di reazione di Giese con le aldeidi sililate **3f** – **3i**.

Di seguito, in Tabella 5, vengono riportati i composti ottenuti, divisi in base alla silil-etere contenuto nelle strutture. Si indica la temperatura di 0°C dove si è tentato un controllo cinetico; se non specificato, invece, si è lavorato a temperatura ambiente.

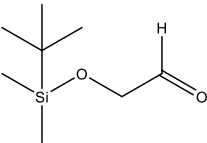
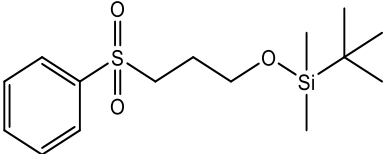
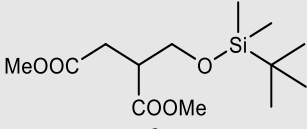
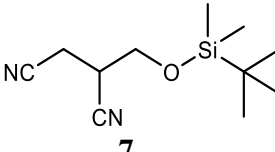
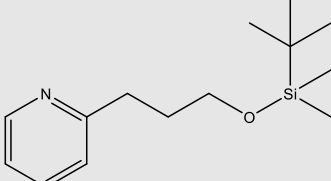
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto	Resa batch	Resa flow
 3f	4a	 5	15%	56%
3f	4b	 6	37%	71%
3f	4c	 7	44%	79%
3f	4d	 8	51%	62%

Tabella 5. Addotti derivanti dall'aldeide **3f**.

Come si può notare, tutti gli addotti risultano decarbonilati, Si nota anche come il sistema in flusso aumenti le rese di reazione rispetto il batch. Seguono Tabelle analoghe per le altre aldeidi sililate.

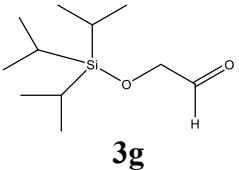
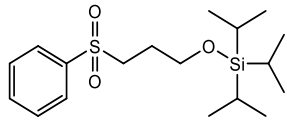
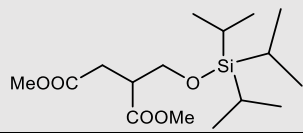
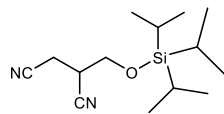
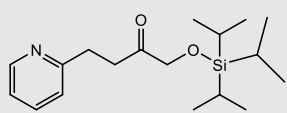
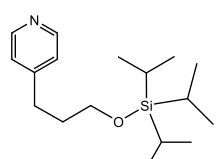
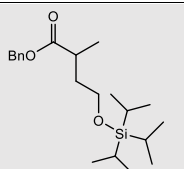
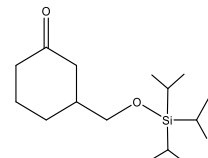
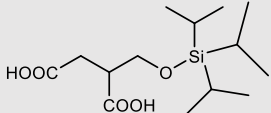
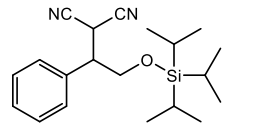
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto	Resa batch	Resa flow
 3g	4a	 9	42%	0°C 70%
3g	4b	 10	45%	61%
3g	4c	 11	47%	0°C 63%
3g	4d	 12	39%	0°C 73%
3g	4e	 13	53%	51%
3g	4f	 14	44%	46%
3g	4g	 15	33%	56%
3g	4h	 16	41%	40%
3g	4i	 17	43%	0°C 53%
3g	4j	Nessuna reazione	/	/
3g	4k	Nessuna reazione	/	/
3g	4l	Nessuna reazione	/	/

Tabella 6. Addotti derivanti dall'aldeide **3g**.

Dei composti in Tabella 6, solo **12** risulta carbonilato, osservazione che sarà approfondita nel capitolo *Discussione dei risultati*.

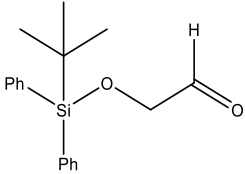
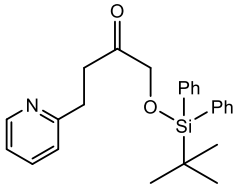
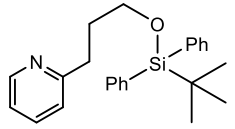
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto/i	Resa batch
 3h	4d	 18'	31%
		 18	35%

Tabella 7. Addotti derivanti dall'aldeide **3h**.

Si può notare come, indagando su **4d**, questo sia l'unico caso di ottenimento di una miscela di prodotti. Si riportano, infine, i risultati relativi all'utilizzo di **3i**.

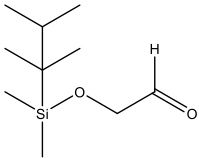
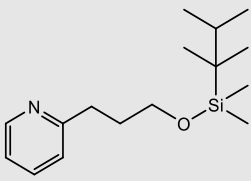
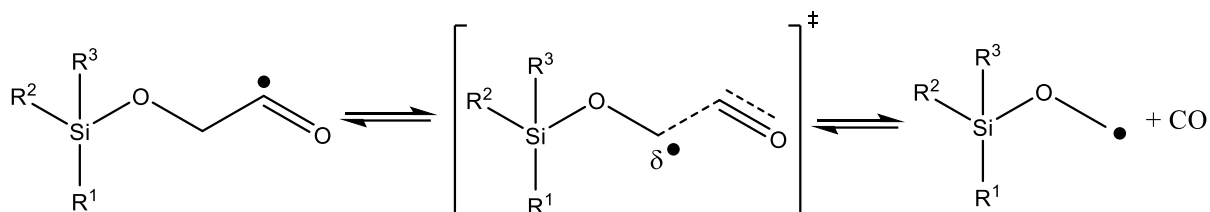
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto	Resa flow
 3i	4a	Nessuna reazione	/
3i	4d	 19	66%

Tabella 8. Addotti derivanti dall'aldeide **3i**.

Come si nota, la tendenza generale è prediligere la decarbonilazione e come il sistema flow, ancora una volta, incrementi le rese di reazione.

Il processo di perdita di CO può essere anche schematizzato come di seguito.



Schema 17. Processo di decarbonilazione modello per radicali contenenti silil eteri.

Per comprendere meglio la termodinamica del processo in Schema 17, si sono eseguiti calcoli DFT con livello di teoria ω B97xD/def2TZVP, per calcolare i valori di $\Delta G^\ddagger$ e ΔG per i diversi sistemi silanici, come riportato in Tabella 9. Si riporta anche a solo scopo di confronto i dati relativi a $t\text{BuOCH}_2\text{CO}\cdot$ noti in letteratura [9].

Aldeide studiata	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	ΔG [kcal/mol]
	9.43	-3.32
	9.64	-2.85
	10.27	-5.81
	10.12	-2.33
	10.46	-2.53
	10.06	-3.75
	9.44	-2.81

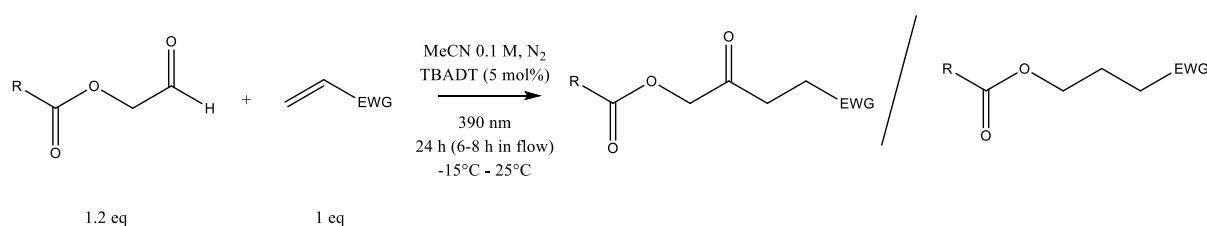
Tabella 9. Valori computazionali di $\Delta G^\ddagger$ e ΔG in funzione dei gruppi silanici e $t\text{Bu}$.

Il valore relativo al sistema TMS, sebbene usato solo come modello teorico, è riportato in Tabella 9 per completezza del caso di studio. Il sistema con il gruppo Cy_2tBuSi è stato tabellato solo a scopo di confronto con il TBDPS, sebbene il sistema di-cicloesano non sia stato realmente utilizzato nella fase sperimentale. Data la spontaneità del processo descritto in Schema 17 e confrontando le evidenze sperimentale, non si è provato a performare nessun ulteriore controllo cinetico.

3.4 Addotti con α -acil-ossi aldeidi

Il secondo gruppo di precursori su cui si è lavorato sono state le α -acil-ossi aldeidi, ovvero i composti **3j**, **3k** e **3m**. Il composto **3l**, invece, sebbene sintetizzato e caratterizzato, non è stato adoperato nelle reazioni di Giese in quanto si è dimostrato troppo volatile e quindi poco pratico da gestire. Dato che, come riportato di seguito, alcune reazioni hanno portato a miscele di prodotti, si è anche tentato un controllo cinetico, ragione per cui viene riportata anche la temperatura del sistema; tale processo è stato adoperato solo con l'aldeide più performante **3j**.

Per le specifiche sperimentali, si rimanda al capitolo *Sezione sperimentale*. I prodotti ottenuti derivano tutti dalla generica reazione di Giese modello descritta in Schema 18.



Schema 18. Generale reazione di Giese con le aldeidi **3j** – **3m**.

Si riportano in Tabella 10 i prodotti ottenuti utilizzando l'aldeide **3j**. Dove indicato *over reactivity*, si intendono reazioni in cui, sebbene si sia consumato il reagente limitante, non era presente un prodotto maggioritario, rendendo impossibile l'isolamento di una quantità sufficiente da analizzare via NMR.

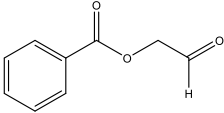
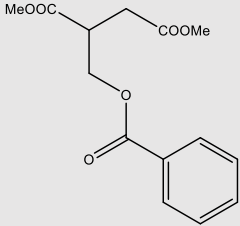
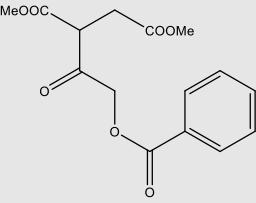
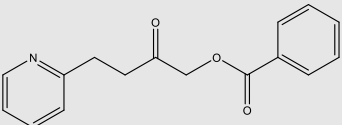
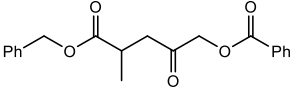
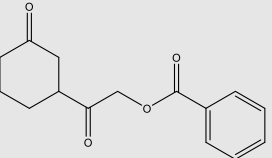
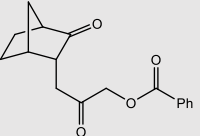
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto/i e temperatura di reazione	Resa batch	Resa flow
 3j	4a	Nessuna reazione	/	/
3j	4b/4m	25°C  20  20'	Con 4b 50% Con 4m 0% Con 4b 26% Con 4m 59%	
3j	4c	Over reactivity	/	/
3j	4d	 21	63%	
3j	4f	-15°C  22		61%
3j	4g	-15°C  23		45%
3j	4i	Over reactivity	/	/
3j	4l	-15°C  24		58% d.r. 99:1

Tabella 10. Addotti derivanti dall'aldeide **3j**.

Si può notare come, a differenza delle aldeidi sililate, ci sia una maggiore tendenza alla carbonilazione già a temperatura ambiente, oltre che mostrare un differente rapporto di prodotti nel momento in cui si cambia la configurazione dell'olefina, come nel caso degli alcheni **4b** e **4m**. Seguono Tabelle analoghe per le altre aldeidi contenuti sistemi acilici.

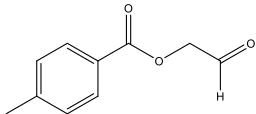
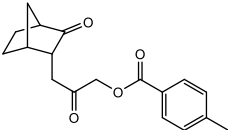
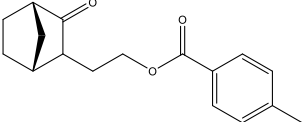
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto/i e temperatura di reazione	Resa flow
 3k	4l	20°C  25'	63% d.r 99:1
		 25	10% d.r 2:1 per 25 <i>endo</i>

Tabella 11. Addotti derivanti dell'aldeide **3k**.

Malgrado la presenza di una posizione benzilica, la quale in linea di principio offre un'altra posizione reattiva al TBADT, non si sono osservati prodotti derivanti da tale scissione omolitica. Si nota anche come la temperatura abbia un ruolo cruciale in quanto, lavorando a temperatura ambiente si conferma la presenza di miscele, come già riportato in Tabella 10.

Infine, si riportano in Tabella 12 gli addotti derivanti dall'aldeide **3m**.

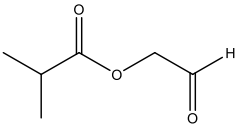
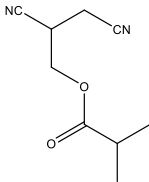
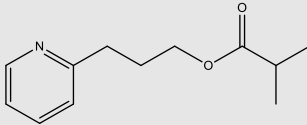
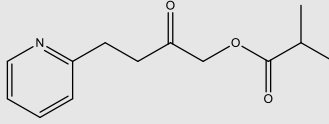
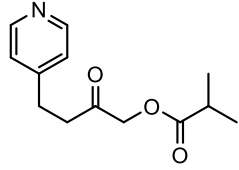
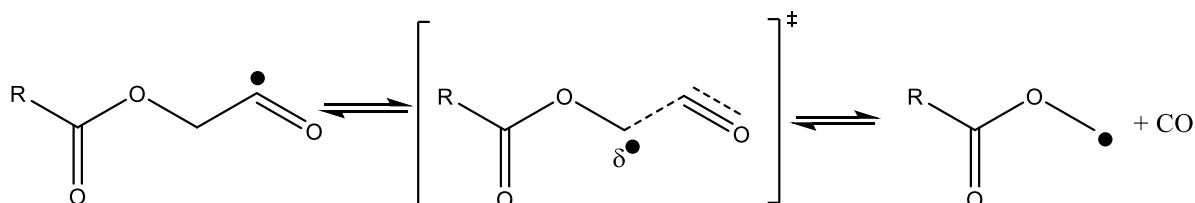
Aldeide	Olefina elettron-povera	Prodotto/i e temperatura di reazione	Resa flow
 3m	4c	25°C  26	38%
3m	4d	25°C  27  27'	21% 38%
3m	4e	25°C e -15°C  28	44% (a 25°C) 55% (a -15°C)

Tabella 12. Addotti derivanti dell'aldeide **3m**.

Sebbene rimanga una forte tendenza nella carbonilazione, dai dati di Tabella 12 risulta evidente come, ancora una volta, tale comportamento sia è fortemente influenzato anche dall'accettore di Michael utilizzato.

Per cercare, successivamente, di razionalizzare la reattività osservata, si sono eseguiti i medesimi calcoli computazionali eseguiti sui radicali provenienti dalle aldeidi **3f** – **3i**, con livello di teoria ω B97xD/def2TZVP. La decarbonilazione è stata studiata seguendo il modello di Schema 19.



Schema 19. Processo di decarbonilazione modello per radicali contenenti sistemi esterei.

Si riportano in Tabella 13 i valori ottenuti.

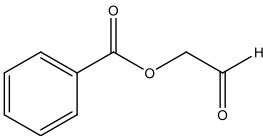
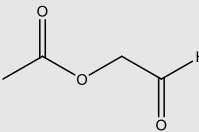
Aldeide studiata	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	ΔG [kcal/mol]
	11.24	-1.55
	11.76	-2.07

Tabella 13. Valori computazionali di $\Delta G^\ddagger$ e ΔG in funzione dei gruppi esterei.

Non sono stati eseguiti i calcoli per i radicali derivante da **3k** in quanto non ci si aspetta che il metile in posizione para abbia un contributo significativo per i calcoli eseguiti; discorso analogo è stato applicato per **3m**, dove si è presupposto che i due gruppi metilici in più rispetto a **3l** non avrebbero variato significativamente i valori di $\Delta G^\ddagger$ e ΔG . I risultati ottenuti verranno utilizzati per la successiva razionalizzazione del comportamento osservato.

4. Discussione dei risultati

A seguito di quanto descritto nella precedente sezione, si è tentato di dare un'interpretazione della reattività osservata.

4.1 Silicon-effect nei radicali

Per cercare di razionalizzare i risultati descritti precedentemente, risulta conveniente partire da una descrizione generale dei sistemi sililati, in particolare facendo riferimento alle proprietà stereo-elettroniche di questo elemento sulle posizioni α e β .

Essendo Si un metalloide più elettropositivo del non metallo C, risulta evidente che un'eventuale carica negativa sarà maggiormente stabilizzata nel momento in cui questa sarà adiacente all'atomo di silicio. Questa descrizione puramente qualitativa può essere razionalizzata utilizzando il modello degli orbitali molecolari che giustifica la stabilizzazione in alfa dei carbanioni adiacenti a Si. Il doppietto di non legame di un carbanione si trova parallelo all'orbitale σ^*_{C-Si} ; la combinazione tra questi due orbitali molecolari genera altri due orbitali in cui quello a minor energia è totalmente riempito dagli elettroni che si trovavano nell'orbitale n del carbanione inoltre, tale nuovo orbitale è energeticamente più stabile di quello di non legame di partenza, come mostrato in Figura 8.

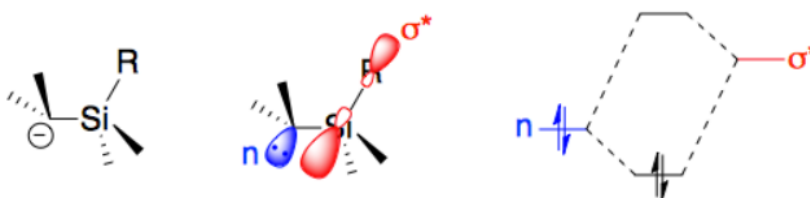


Figura 8. α -silicon-effect sui carbanioni.

Il silicio, inoltre, grazie ai suoi orbitali d espansi e ricchi di elettroni, può stabilizzare i carbocationi in posizione relativa β in quanto, questi ultimi sono planari ed espongono il loro orbitale p vuoto in maniera ortogonale agli orbitali sp^2 del carbocatione stesso. Questa prima descrizione dell'effetto iperconiugativo di Si facente uso degli orbitali atomici, è stata raffinata passando al concetto di orbitale molecolare in cui la stabilizzazione dei cationi in beta al silicio viene spiegata attraverso la donazione di elettroni dall'orbitale σ_{C-Si} all'orbitale vuoto di non legame del C cationico. Trattandosi di un'iperconiugazione *long range*, risulta evidente quanto

sia cruciale la lunghezza del legame tra il C in alfa e il C in beta, come mostrato in Figura 9 ^[12]. Basandosi sempre sulla medesima figura, risulta anche evidente come il legame Si-C sia relativamente lungo, impendendo che tale effetto iperconiugativo sia efficiente sulle posizioni in α .

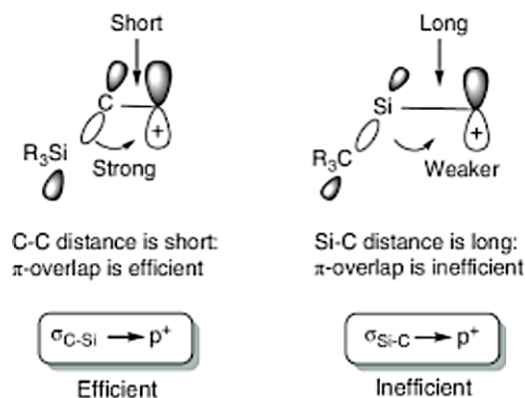


Figura 9. β -silicon-effect sui carbocationi.

I radicali, come precedentemente discusso, sono stabilizzati sia dai sostituenti che stabilizzano i carbocationi sia da quelli che stabilizzano i carbanioni per cui, da un punto di vista orbitalico, devono trovarsi in una situazione intermedia tra questi due intermedi. Tale supposizione è già stata confermata nel secolo scorso infatti, intuitivamente, l'orbitale di non legame che ospita un elettrone spaiato non potrà essere totalmente planare come nel caso carbocationico e nemmeno totalmente piramidalizzato come nella geometria sp^3 dei carbanioni alifatici, come mostrato in Figura 10.

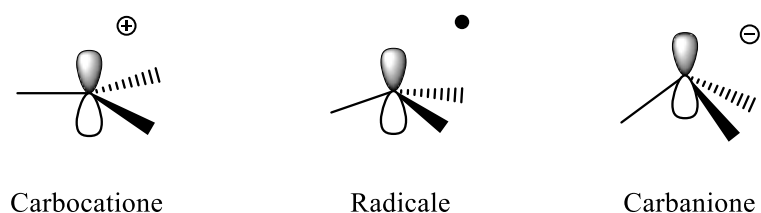


Figura 10. Rappresentazione schematica delle geometrie degli intermedi discussi.

Ne consegue che la presenza di un elemento come Si avrà degli effetti molto più difficili da prevedere nel caso dei radicali rispetto ai carbocationi e ai carbanioni, in quanto, se il radicale fosse in α al silicio, non essendo completamente piramidalizzato, la donazione $n \rightarrow \sigma^*_{C-Si}$ sarà meno efficiente che nel caso carbanionico ed analogamente succederebbe se fosse in posizione

β e si studiasse l'effetto iperconiugativo $\sigma_{C-Si} \rightarrow n$.

Si sono iniziati nei recenti anni a sviluppare teorie e modelli matematici, con l'ausilio della chimica computazionale, per studiare l'entità di stabilizzazione che Si ha sui radicali. Per questo lavoro di tesi, di notevole importanza è stata la riflessione nata dal gruppo di ricerca di Xingyi He in merito ad un possibile *silicon-effect* sugli intermedi con un elettrone spaiato ^[13]. Secondo quanto presente nella letteratura, gli orbitali *d* di Si donano densità elettronica agli orbitali σ^*_{C-H} presenti in posizione beta, favorendo la scissione omolitica selettiva inoltre, tale effetto di donazione è presente anche sul radicale formatosi, come illustrato in Figura 11.

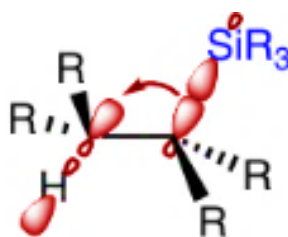


Figura 11. Effetto di Si sui C-H in β .

L'effetto stereoelettronico descritto risulta essere significativamente minore rispetto all'analogo osservabile sui carbocationi ^[14]. Inoltre, tale effetto è presente anche quando l'atomo legato direttamente a Si è diverso da C, infatti si osserva lo stesso comportamento anche per le posizioni in β al silicio quando l'atomo adiacente a quest'ultimo è O ^[15].

Considerando le premesse e i risultati ottenuti, risulta chiaro come, per la maggior parte degli addotti sintetizzati con aldeidi contenenti silil eteri, i prodotti siano decarbonilati. L'effetto in posizione β rispetto a Si è stato dimostrato sperimentalmente come fattore stabilizzante del radicale e ciò giustifica perché i radicali acilici in questione tendano a decarbonilare. A questo, si aggiungono anche i valori computazionali, in quanto ogni sistema studiato contenente un silil-etere ha sempre dei ΔG di decarbonilazione esoergonici e valori di $\Delta G^\ddagger$ relativamente alti, se confrontati con i sistemi esterei studiati in seguito. Dimostrazione sperimentale della facilità di decarbonilazione risiede anche nei tentativi di controllo cinetico eseguiti per provare ad ottenere i prodotti **9**, **11** e **17** carbonilati. Sebbene si sia lavorato anche a 0°C, non si è mai rilevata la presenza di addotti contenenti un sistema chetonico.

Caso più interessante, invece, sono stati gli addotti con **4d**. Con tale olefina risulta chiaro che ci sia una maggiore tendenza alla carbonilazione rispetto agli altri accettori di Michael. È ipotizzabile che la costante di addizione radicalica, per questa determinata olefina, sia maggiore o paragonabile rispetto alla costante di decarbonilazione del radicale, favorendo quindi l'ottenimento di prodotti carbonilati e decarbonilati. Sebbene la premessa cinetica dipenda

dall'accettore di Michael, la 2-vinil-piridina ha suscitato un ulteriore caso di studio in quanto, in fase sperimentale, si è notato come la specificità della reazione dipenda anche dalla sostituzione presente sull'atomo di silicio. Per semplicità, dato che l'ingombro sterico influenzerà anche gli angoli di legame e non si può escludere, di conseguenza, che geometrie diverse portino a risultati differenti, si sono confrontati i gruppi al silicio differenziandoli per gruppi puntuali. A seguito di questa scelta, considerando anche i soli modelli teorici contenenti TMS e Cy_2tBuSi , si sono identificati i gruppi puntuali C_{3V} per i sistemi TMS e TIPS e C_S per TBS, TDS, TBDPS e Cy_2tBuSi .

Si è notato, attraverso i calcoli DFT, che per i sistemi con simmetria C_{3V} vi è una dipendenza tra spontaneità del processo decarbonilativo e l'ingombro sterico associato ai sostituenti presenti sull'atomo di silicio. Confrontando il modello teorico con il gruppo TMS, del tutto confrontabile al modello contenente il semplice gruppo *tert*-butil-etere, e l'aldeide **3g**, si trova un valore di ΔG maggiore, in modulo, per il sistema TIPS rispetto al sistema TMS. La spiegazione più plausibile di questo comportamento, potrebbe risiedere anche in ciò descritto in Figura 9 in quanto, probabilmente, il sistema TIPS impone una geometria che porterebbe ad una maggiore stabilizzazione del radicale, giustificando ulteriormente l'abbassamento di ΔG .

Sebbene i dati computazionali forniscano delle indicazioni, è bene ricordare che questi ultimi necessitano sempre di verifica sperimentale, per evitare di trarre conclusioni affrettate. Rimane, infatti, il confronto tra costante cinetica di decarbonilazione e costante cinetica di addizione in quanto, risulta evidente che il fattore cinetico rimanga un punto chiave se si osservano gli addotti **8** e **12**. In questo caso, il $\Delta G^\ddagger$ di decarbonilazione per l'aldeide **3g** fornisce una barriera energetica tale per cui, evidentemente, si formi solo l'addotto carbonilato nella reazione con **4d**; al contrario, sebbene il ΔG per il radicale derivante da **3f** sia meno spontaneo di **3g**, il suo valore di $\Delta G^\ddagger$ è minore rispetto all'analogo contenente il gruppo TIPS, e questo permetterebbe di giustificare la differente selettività dei due radicali verso la 2-vinil-piridina, **4d**.

Per altri sistemi di gruppo puntuale C_S , invece, di notevole interesse risulta il confronto tra gli addotti **19** e **18/18'**. Considerando la spontaneità dei processi associati ai sistemi con gruppo protettore TDS e con TBDPS, è ragionevole pensare che entrambi gli acil radicali derivanti perdano facilmente il frammento CO, a causa anche del relativo basso e confrontabile valore di $\Delta G^\ddagger$. Malgrado questa considerazione, sperimentalmente si ottiene un comportamento inaspettato. Si nota come l'aldeide contenente il sistema TBDPS porti, reagendo con **4d**, ad una miscela di prodotti in cui il carbonilato, **18'**, è in leggero difetto rispetto all'analogo decarbonilato, **18**. Considerando i dati termodinamici raccolti e la loro similarità ci si è posti il

quesito relativo ad un eventuale effetto specifico del sistema TBDPS che, se presente, possa stabilizzare maggiormente il radicale acilico di quanto non lo faccia il gruppo TDS; questo effetto, se presente, giustificerebbe la presenza dei prodotti **18** e **18'** nello stesso sistema. Utilizzando calcoli computazionali DFT e come livello di teoria ω B97xD/def2TZVP sulla struttura TBDPSOCH₂CO•, si è osservato che il ΔG per la reazione di decarbonilazione sia di -2.33 kcal/mol. Con il medesimo sistema di calcolo DFT, si è anche ottimizzata la struttura del radicale proveniente dall'aldeide **3h**. Si nota, come riportato in Figura 12, che un anello fenilico sia spazialmente vicino al C del radicale acilico. È presumibile che, data la vicinanza spaziale, il sistema π dell'aromatico possa interagire con l'orbitale dell'elettrone spaiato, portandone la stabilizzazione; ciò giustificerebbe la minor tendenza a decarbonilare rispetto al sistema TDS, dove tale contributo è assente.

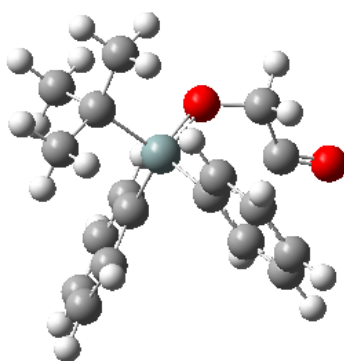
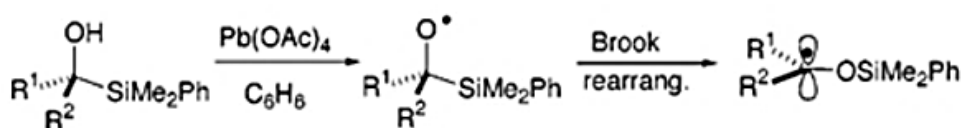


Figura 12. Struttura ottimizzata di TBDPSOCH₂CO•.

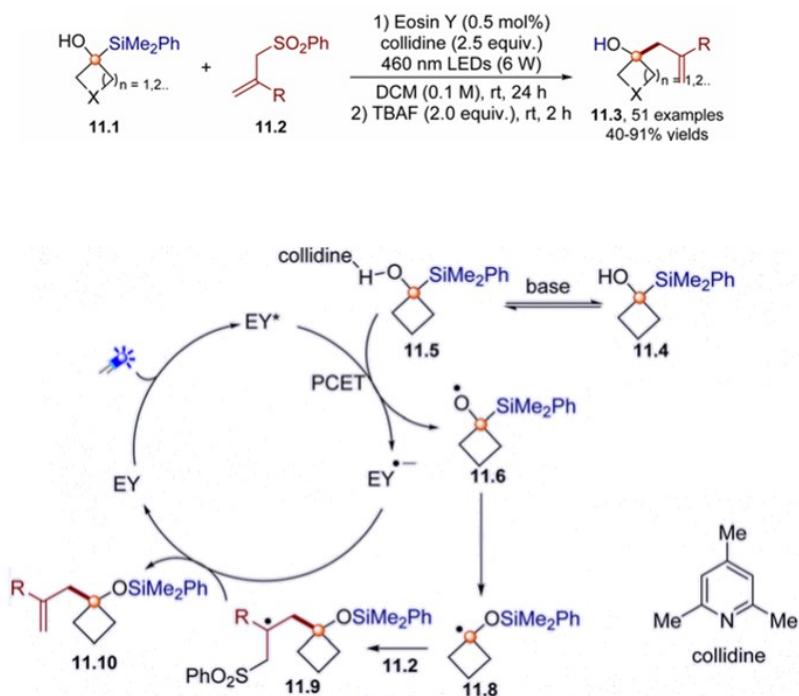
A supporto dell'esistenza di questa possibile interazione stereo-elettronica, sono stati eseguiti anche i calcoli con l'analogo sistema silile alifatico, Cy₂tBuSiOCH₂CO•. I calcoli DFT hanno dimostrato come tale radicale sia 1.6 volte più propenso a decarbonilare di quanto non lo sia la struttura riportata in Figura 12 e tale incremento potrebbe essere effettivamente associato alla mancata presenza del sistema aromatico orientato verso il radicale acilico.

Altro risultato notevole è il metodo con cui si sono generati i radicali R₃SiOCH₂• in quanto, a differenza della classica letteratura ^[16], non si è generato tale intermedio via riarrangiamento radicalico di Brook, processo in cui avviene una spontanea migrazione del gruppo silile a seguito della formazione di un radicale alcossile come mostrato in Schema 20.



Schema 20. Sintesi di R₃SiOCH₂• via riarrangiamento di Brook termico.

La rottura omolitica, oltre che da addotti di Pb^{IV} , può anche essere catalizzata fotochimicamente, ma tipicamente via fotoredox, come mostrato in Schema 21.



Schema 21. Sintesi di $\text{R}_3\text{SiOCH}_2\cdot$ via riarrangiamento di Brook fotoredox ^[17].

In tale approccio, a differenza del sistema diretto HAT descritto in questo lavoro, si instaura una parziale deprotonazione dell'alcol il quale può essere ossidato mono elettronicamente dal fotocatalizzatore. Il radicale così ottenuto, riarranga per ottenere l'addotto di Brook in grado di reagire con olefine; nel caso specifico, la cattura del radicale è dimostrata con una reazione di eliminazione dove si sfrutta la bontà uscente del gruppo radicalofugo PhSO_2 .

4.2 Effetto mesomerico in strutture acyl-like

La tentata razionalizzazione della reattività di queste aldeidi, **3j** – **3m**, comincia cercando di comprendere qual è l'effetto di un sistema estereo in posizione α rispetto ad un radicale alchilico.

Come è ben noto, un sistema di eteroatomi che può interagire via orbitali occupati di non legame n con un sistema radicalico porta all'accentuazione del carattere nucleofilo del SOMO di quest'ultimo intermedio. Altresì, risulta evidente come tale modello sia semplificato in quanto, ad esempio, il contributo iperconiugativo delle catene alchiliche non è sempre studiato appieno per quanto riguarda il contributo sul SOMO dei radicali. Recentemente, sono stati condotti studi più approfonditi per studiare al meglio tutti i contributi che possono indurre

un comportamento più nucleofilo (o elettrofilo) di tali specie a *shell* aperta, come mostrato nel diagramma in Figura 13.

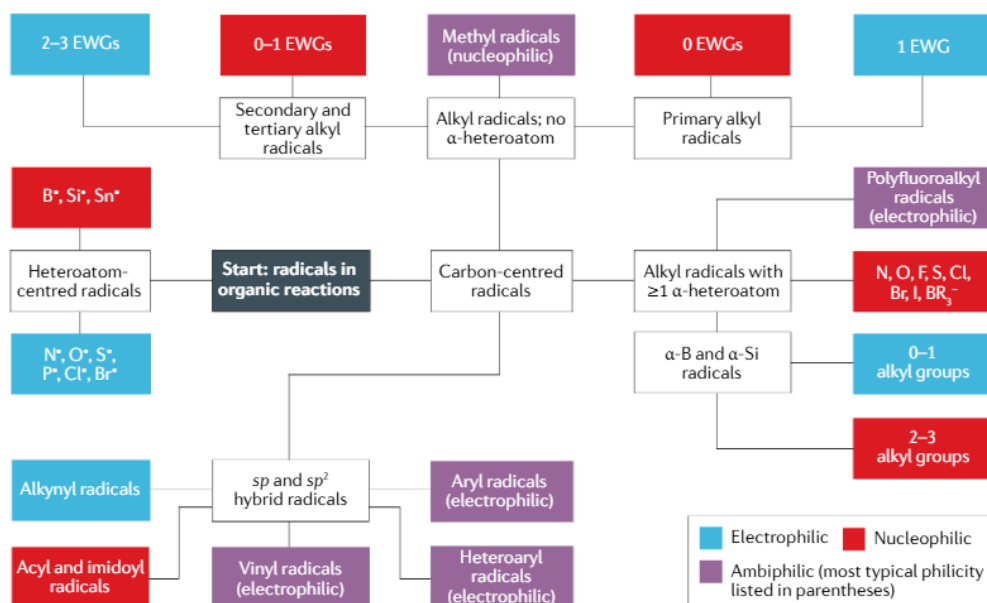
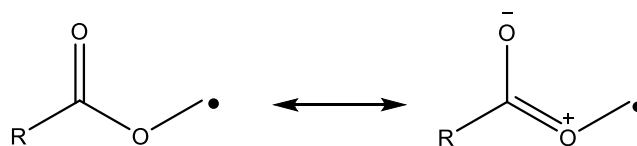


Figura 13. Diagramma sulla *SOMOphilicity* dei radicali ^[18].

Sempre in un'ottica di evoluzione degli studi riportati in letteratura, è stato dimostrato come il radicale $RCOOCH_2^\bullet$ risulti essere nucleofilo, sebbene possa alchilare anche sistemi aromatici elettron-ricchi, come dimostrato nella medesima pubblicazione da Béatrice Quiclet-Sire *et al.* ^[19]. Questo comportamento di ambivalenza verso elettrofili, come gli accettori di Michael, e nucleofili come i sistemi fenolici, dimostra che la presenza di un gruppo acile riesca a diminuire la nucleofilicità del radicale α -ossi rispetto a quando quest'ultimo presenti una semplice catena alchilica R. La spiegazione più ragionevole di tale comportamento può essere descritta dallo Schema 22.



Schema 22. Ibridi di risonanza nell' α -ossi-acile radicale.

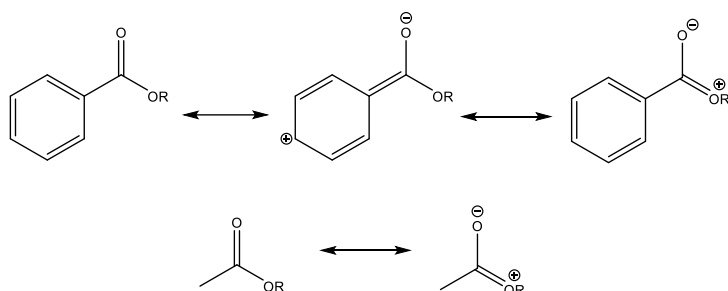
La carica positiva dettata dalla risonanza implica che, tale radicale risulti essere meno nucleofilo del corrispettivo alchil analogo, come mostrato in letteratura ^[20].

Ragionamenti analoghi sono applicabili quando il sistema $X=O$ abbia un atomo X

diverso da C come, ad esempio, S. Da queste considerazioni, risulta evidente che, in ipotetici precursori radicali di struttura generale $R-(X=O)OCH_2CHO$, la competizione tra addotti di Giese carbonilati e decarbonilati sarà possibile e, ragionevolmente, la predominanza di uno dei due dipenderà dalla natura cinetica della trappola, dalla temperatura di esercizio e, ipoteticamente, anche dalla natura del gruppo R, se questo è in grado di sottrarre o aumentare la densità elettronica sul sistema $X=O$.

Basandosi sui risultati dei calcoli DFT, si può osservare come il radicale $BzOCH_2CO\bullet$ sia meno prone a decarbonilare rispetto all'analogo sistema contenente l'acetile, per cui il radicale acilico contenente il sistema benzoile è più stabile dell'analogo alifatico preso in considerazione. Una plausibile spiegazione di questo risultato, oltre alla verifica sperimentale che è concorde con tali calcoli teorici, risiede nella natura del gruppo estereo utilizzato. Per capire la differenza di tali valori, tuttavia, è più conveniente analizzare i corrispettivi radicali decarbonilati.

Nei sistemi sopra citati, la stabilità dell'intermedio dipende da quanto sia energeticamente accessibile il doppietto di non legame, n , dell'ossigeno estereo ibridato sp^3 . Quest'ultimo tenderà a scendere nel digramma energetico degli orbitali molecolari tanto più aumenta la sua parziale carica positiva, come rappresentato nello Schema 23.



Schema 23. Effetto dei sostituenti sull'elettrofilia dell'acile.

In un sistema benzoile, l'acile è meno elettrofilo rispetto a un sistema alifatico a causa del contributo mesomerico del fenile; ne consegue che il δ^+ sull'ossigeno estereo è meno marcato rispetto al sistema con il gruppo acetile. Da questo semplice modello qualitativo, risulta evidente come il doppietto di non legame sia energeticamente più accessibile quando l'estere ha natura alifatica, giustificando la differente stabilità dei radicali decarbonilati che è opposta rispetto ai corrispondenti acil radicali. Tale supposizione è confermata anche dai risultati dei calcoli DFT in quanto risulta che il sistema con l'acetile abbia un ΔG di -2.07 kcal/mol, che si traduce in una tendenza di decarbonilazione maggiore del 33.5% rispetto al sistema benzoato, il cui ΔG è di -1.55 kcal/mol.

Descritte le generalità emerse osservando i soli calcoli computazionali, si è cercato di verificare tali risultati analizzando i prodotti ottenuti. Il primo caso in cui si è osservata una parziale carbonilazione è stata con l'aldeide **3j** e l'olefina **4b**, fenomeno totalmente assente quando l'aldeide adoperata conteneva un silil-etere nella sua struttura. Tale reazione, che ha portato alla formazione di **20** e **20'**, è stata la prima conferma sperimentale di quanto ipotizzato infatti, con precursori termici contenuti sistemi esterei si è iniziata ad osservare una tendenza di carbonilazione anche con accettori di Michael che, precedentemente, hanno portato a soli prodotti decarbonilati. Osservazione importante è il rapporto tra **20** e **20'** in quanto il primo prodotto citato è circa il doppio rispetto al secondo. Tale evidenza è ben giustificabile in quanto il radicale acilico proveniente da **3j** ha una tendenza, seppur limitata, a decarbonilare, come dimostrato dai valori di ΔG inoltre, la reazione è durata 48 h in quanto dopo sole 24 h non tutto l'accettore di Michael si era consumato. È ragionevole pensare che con un tempo di reazione così elevato, il radicale acilico formatosi abbia avuto il tempo necessario per seguire principalmente il percorso termodinamico rispetto a quello cinetico. Per dimostrare che la carbonilazione è specifica con substrati contenuti funzioni esteree, si è tentato di favorire la cinetica di reazione usando un'olefina analoga a **4b**. Da letteratura ^[21], è noto come i fumarati siano più elettrofili degli analoghi maleati; data questa informazione, è presumibile che utilizzando il fumato di dimetile, **4m**, si favorisca la formazione di **20'** rispetto a **20**. Con tali considerazioni, si è ripetuta la reazione utilizzando tale olefina, ottenendo due risultati che hanno confermato quanto ipotizzato. In primo luogo, dopo 24 h, il reagente limitante è stato completamente consumato inoltre, la reazione con **4m** ha portato alla formazione specifica solo di **20'**. Da tale esperimento, risulta chiaro come i prodotti carbonilati ottenibili con questo approccio derivano dal controllo cinetico di specifici precursori.

Come risulta chiaro dall'analisi dei prodotti **20** e **20'**, l'olefina ha un ruolo cruciale nel determinare quale addotto si formerà in maggiore quantità. A sostegno di tale affermazione, si possono analizzare gli addotti ottenibili da **4d** e **4e**. Tra queste, la 2-vinil-piridina ha mostrato il comportamento più insolito. Confrontando i risultati ottenuti, si nota che, tralasciando il caso dell'aldeide **1h**, si sia formato solo un unico prodotto carbonilato, ovvero il composto **12** con l'aldeide **1g**; lo stesso comportamento, sempre lavorando in batch a temperatura ambiente, è stato dimostrato anche con la sintesi dell'unico composto **21**, senza la presenza di addotti decarbonilati. Con questi soli fatti, sembrerebbe che l'olefina **4d** tenda a preferire addotti carbonilati anche se, analizzando più criticamente i sistemi silanici, sembra altresì evidente che non sempre la sua costante cinetica di addizione sia superiore a quella di decarbonilazione, indipendentemente dai risultati termodinamici DFT. La conferma che, ancora una volta, la

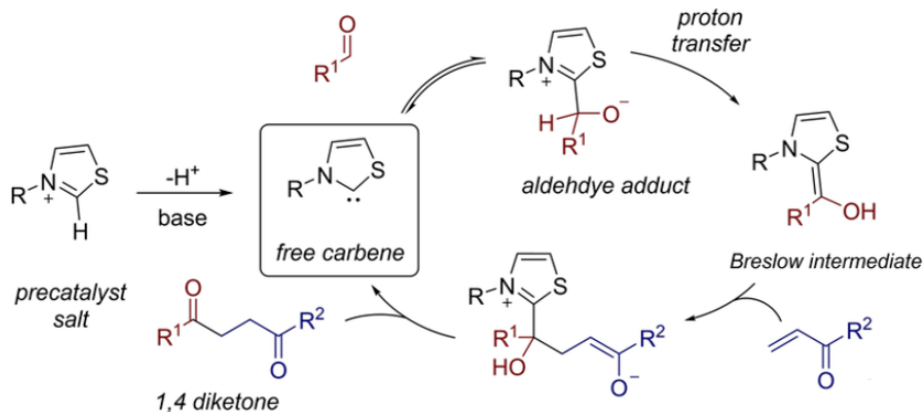
cinetica svolge un ruolo fondamentale e poco prevedibile da semplici calcoli, sono l'esistenza degli addotti **27** e **27'**, derivanti da **3m**. Ciò dimostra che, sebbene il gruppo protettore abbia un effetto sul processo decarbonilativo, senza un abbassamento specifico della temperatura non sempre è possibile prevedere a priori quale prodotto si formerà principalmente. Un'ulteriore conferma della difficile previsione delle costanti cinetiche sono le reazioni condotte con **4e**. Tale olefina, sebbene abbia portato al prodotto decarbonilato **13** adoperando l'aldeide **1g**, ha portato all'unico prodotto carbonilato **28** con il precursore **3m**. In quest'ultimo caso, risulta evidente che il composto **28** è ottenibile solo grazie ai valori relativamente elevati di $\Delta G^\ddagger$ della corrispettiva aldeide **3m** inoltre, poiché non si è osservato nessun prodotto decarbonilato, è ragionevole ipotizzare che la costante di addizione sia maggiore rispetto a quella di decarbonilazione e ciò giustificherebbe, se si considerano anche i valori di $\Delta G^\ddagger$ relativi a **3g**, anche la struttura di **13**.

Per raffinare la specificità del processo, si è dedotto che con questi particolari radicali acilici è possibile un controllo cinetico che può essere indipendente dalla natura dell'accettore di Michael nel momento in cui si lavora a basse temperature. Sebbene sia già nota la considerazione secondo cui la temperatura possa facilitare il processo di carbonilazione, tale idea è stata applicata solo alle aldeidi contenenti sistemi esterei, in quanto a 0°C le aldeidi contenenti i sistemi silanici non hanno dato nessun cambiamento nella struttura degli addotti finali. Inoltre, si è deciso di tentare un controllo di temperatura solo con questi precursori in quanto sono state le uniche che, già a temperatura ambiente, hanno sempre mostrato una tendenza alla carbonilazione, indipendentemente dall'accettore di Michael. Un caso di studio significativo è stata la reazione con l'aldeide **3j** e **3k** con l'olefina **4l**. Inizialmente, si voleva tentare un controllo cinetico solo con **3k**, lavorando a -15°C, in quanto a temperatura ambiente si erano ottenuti come miscela i composti **25'** e **25**, quest'ultimo come miscela *endo/exo* non separabili. Malgrado l'idea, si è abbandonato il progetto in quanto a tale temperatura l'aldeide **3k** precipitava, andando a costituire un sistema eterogeneo non reattivo nelle condizioni di reazione. L'utilizzo di tale aldeide, tuttavia, ha dimostrato l'elevata sito-selettività di TBADT in quanto non si sono osservati prodotti derivanti dalla scissione omolitica dei legami C-H benzilici. Data questa osservazione, e osservando che **3k** differisce da **3j** per un solo metile in posizione para, è ipotizzabile che tale frammento alchilico non abbia ruolo attivo sulla specificità della carbonilazione per cui si è deciso di mantenere invariata la temperatura e di utilizzare l'aldeide **3j**. La reazione con **4l**, a -15°C ha portato alla formazione del solo prodotto carbonilato **24**, senza che si sia rilevato la formazione del diastereoisomero *exo*. L'esperimento ha dimostrato che, sebbene esistano sistemi tali per cui $k_{\text{addizione}} \leq k_{\text{decarbonilazione}}$, per i sistemi contenenti

funzioni esteree, è possibile avere un controllo del processo abbassando la temperatura senza che tale abbassamento risulti eccessivo.

Sebbene queste considerazioni siano valide e che, normalmente, vengano prediletti i prodotti carbonilati, un'eccezione significativa è l'addotto decarbonilato **26** ottenuto a temperatura ambiente. Per ragioni ignote, la reazione con **4c** non ha mostrato la formazione di nessun prodotto *1,4* difunzionalizzato e, ancora più sorprendentemente, a -15°C , con l'aldeide **3j**, si è osservata una *over reactivity*, impedendo l'isolamento apprezzabile di qualsiasi addotto formatosi.

Malgrado l'eccezione appena descritta, tutti i prodotti ottenuti con questo approccio sono strutture chetoniche non ancora riportate in letteratura. Tali composti si sarebbero potuti ottenere anche per via termica in quanto sono note strategie per generare sintoni dell'anione acilico il quale si comporta come il radicale acilico ma senza il rischio di decarbonilazione. Di queste strategie, tuttavia, non sono riportate in letteratura sugli specifici precursori utilizzati in questo lavoro. Ne consegue che la strategia HAT adoperata per ottenere tali radicali acilici, combinata al controllo cinetico, sia una valida alternativa alla reazione di Stetter. In questo processo, come rappresentato in Schema 24, si genera il sintone sopra citato con l'utilizzo degli eterocicli azotati carbenici singoletto (NHC), specie in cui un atomo di carbonio possiede una coppia di non legame costituita da due elettroni con spin antiparalleli accoppiati.



Schema 24. Meccanismo della reazione di Stetter.

A seguito dell'addizione del carbene e alla formazione dell'intermedio di Breslow, avviene un'addizione di Michael che evolve portando alla formazione del prodotto finale, espellendo il sistema NHC, che si comporta da ottimo gruppo uscente.

5. Sezione sperimentale

Si riporta in questa sezione la descrizione dei metodi per l'ottenimento delle aldeidi utilizzate in questo lavoro e le procedure seguite per ottenere gli addotti di Giese.

Ogni prova fotochimica qualitativa è stata controllata mediante GC Agilent 7820A dotato di colonna capillare HP-5. Metodo: temperatura iniziale = 80 °C, temperatura finale = 250 °C, velocità di riscaldamento: 10 °C/min, tempo iniziale: 2 min; tempo finale: 5 min.

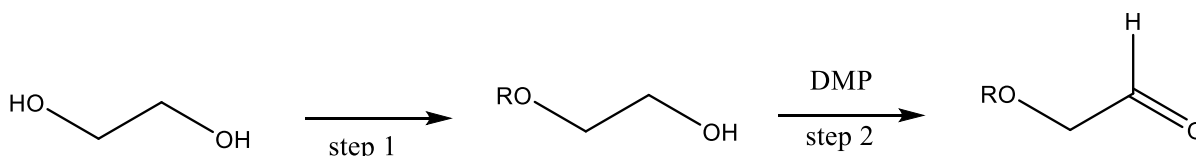
La caratterizzazione NMR è eseguita solo per il nuclide ^1H se il prodotto è già noto mentre per prodotti non noti e per i prodotti di addizione alle olefine elettron-povere la caratterizzazione è eseguita acquisendo sia gli spettri ^1H che ^{13}C -NMR. L'acquisizione è avvenuta al Bruker AVANCE 400 MHz o al Bruker 300 MHz.

Per i composti solidi non noti, è riportato anche l'intervallo di fusione.

5.1 Sintesi delle aldeidi

Le aldeidi utilizzate sono state sintetizzate seguendo diverse strade sintetiche; malgrado ciò, si possono riassumere le coppie di processi utilizzati per ottenere questi in composti in 2 procedure generali.

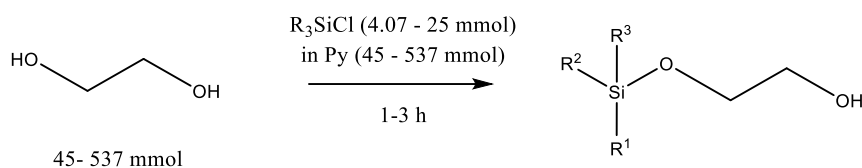
La **procedura A** consiste nella mono-funzionalizzazione dell'etilen glicole e la successiva ossidazione con il reattivo di Dess-Martin (DMP), come riportato in Schema 25.



Schema 25. Sequenza descrittiva della *procedura A*.

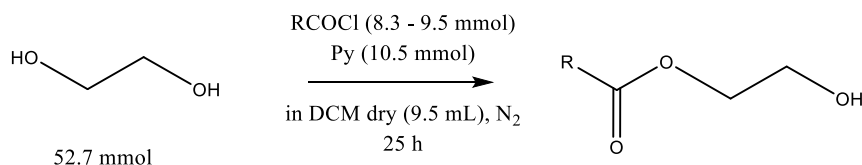
Procedura A-1: Tale procedura è relativa alla protezione del gruppo alcolico con gruppi silanici nello step 1 (Schema 26). Il protocollo generale seguito prevede l'utilizzo di 10 equivalenti di etilen glicole (45 – 537 mmol) disciolti in altrettanti equivalenti di piridina. Successivamente, viene aggiunto 1 equivalente del silil cloruro di interesse (4.07–25 mmol). Le aggiunte sono fatte a piccole porzioni per TBSCl o goccia a goccia per gli altri silil cloruri. Terminata la reazione (1–3 h), si spegne la reazione con una soluzione satura di NaHCO_3 , si estrae con Et_2O e si contro-estrae con una soluzione di $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ al 10% m/m. Si essicca e si purifica in

colonna di silice (eluente Hex/EtOAc, 9:1) ^[22]. Le aldeidi corrispondenti, invece, sono state isolate utilizzando Hex/EtOAc, 95:5 come miscela eluente. Il tutto è riassunto in Schema 26.



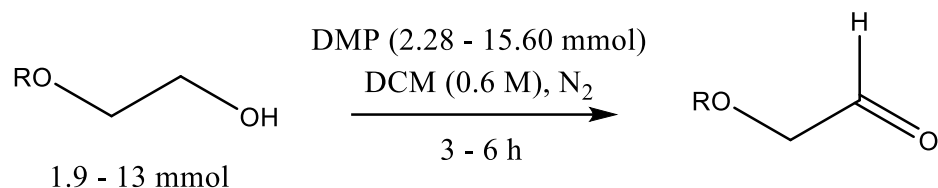
Schema 26. Primo step della *procedura A-1*.

Procedura A-2: Tale procedura è relativa alla protezione del gruppo alcolico con gruppi esterei nello step 1 (Schema 27) ^[23]. Si disciolgono in 9.5 mL di DCM anidro, 52.7 mmol di etilen glicole e 10.5 mmol di piridina; segue raffreddamento a 0°C sotto atmosfera di N₂. Successivamente, si esegue l'aggiunta dell'acil cloruro (8.3–9.5 mmol), goccia a goccia, e si mantiene a freddo per 1 h. La reazione continua a temperatura ambiente per 24 h. Dopo controllo con TLC, si aggiungono 80 mL di EtOAc e si lava con acqua distillata (3×20 mL) e brine (20 mL). Segue essiccazione e purificazione su SiO₂ (eluente Hex/EtOAc). La procedura può essere riassunta in Schema 27.



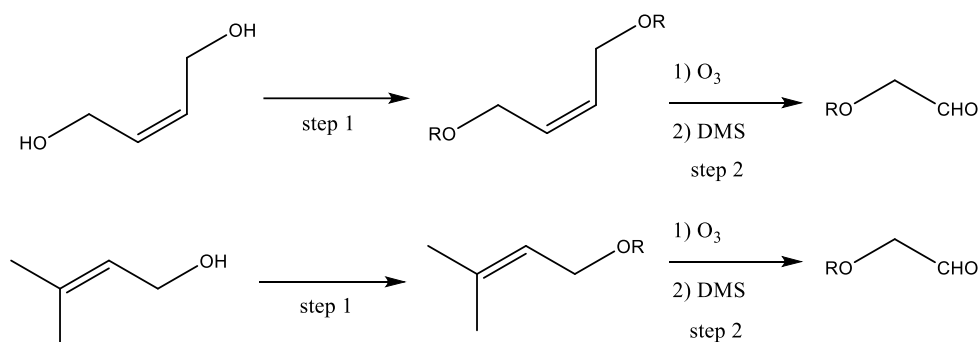
Schema 27. Primo step della *procedura A-2*.

Per gli altri gruppi funzionali introdotti (THP, Ts, Troc e Boc), a seconda della funzionalizzazione compiuta, si sono seguite specifiche metodiche che verranno descritte caso per caso. Per lo step 2, invece, si è sempre lavorato in DCM (anidro se specificato) in modo tale che l'alcol fosse in concentrazione 0.6 M, su volumi di solvente compresi tra 3 mL e 22 mL; si è sempre utilizzato un eccesso del 20% in peso di DMP, in atmosfera inerte. Il quenching è sempre eseguito con una soluzione acquosa di Na₂S₂O₃ • 5H₂O e NaHCO₃ in rapporto 7:1 in massa. Il tutto può essere riassunto in Schema 28.



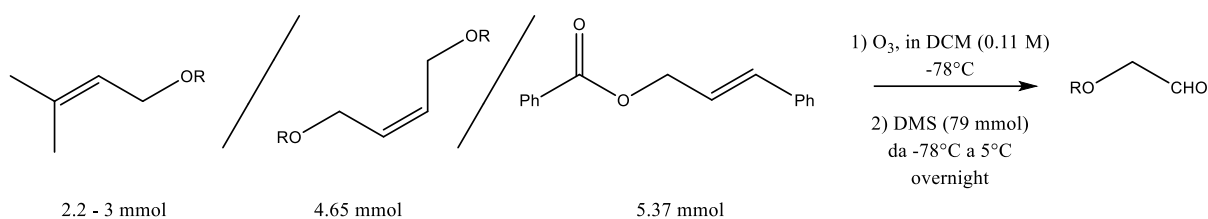
Schema 28. Procedura generale per il secondo step delle *procedure A-1* e *A-2*.

La *procedura B* si basa, invece, su una cicloaddizione 1,3 dipolare, in particolare utilizzando ozono su opportuni dipolarofili. Salvo che le olefine non fossero prodotti già disponibili in laboratorio, si è provveduto alla sintesi dei substrati, come indicato nello Schema complessivo 29.



Schema 29. Sequenza descrittiva della *procedura B*.

I dipolarofili, tranne il composto **3j** già disponibile, sono stati tutti sintetizzati seguendo procedure specifiche per ognuno, le quali saranno trattate caso per caso. L'ozonolisi, invece, è sempre stata condotta nelle medesime condizioni per ogni olefina, in particolare si è preparata una soluzione 0.11 M di alchene in DCM, si raffredda con ghiaccio secco ed acetone a -78°C e si insuffla O_3 fino a quando la soluzione diventa blu. Segue gorgogliamento di O_2 per 0.5 h, insufflazione di N_2 per 1 h e, sempre a -78°C , si aggiungono 6 mL di DMS e si lascia agitare per 1 h. La fase di riduzione dell'ozonuro è continuata overnight in frigorifero. Segue separazione su colonna di SiO_2 . Il processo di cicloaddizione e riduzione, di conseguenza, può essere riassunto in Schema 30.

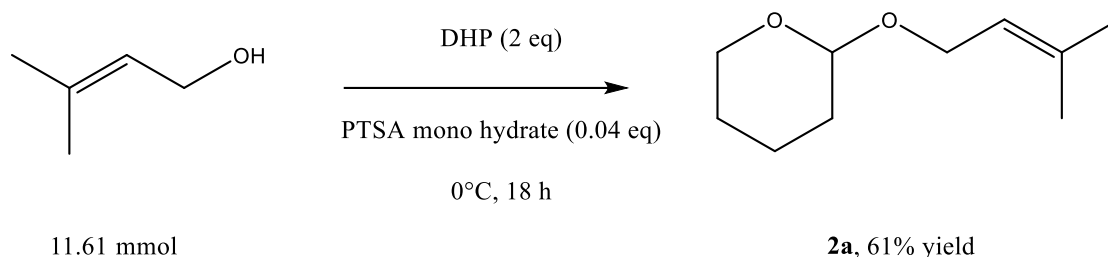


Schema 30. Processo di ozonolisi e riduzione sulle olefine a disposizione.

5.1.1 Tentata sintesi di 2-((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)acetaldeide (**3a**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura B*.

Step 1: sintesi di 2-((2-metilprop-1-en-1-il)ossi)tetraidro-2H-pirano (**2a**).



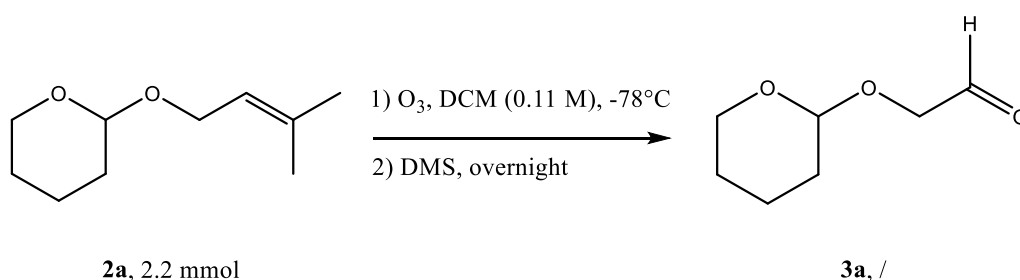
In un pallone in bagno di ghiaccio, si miscela di 3-metilbut-2-en-1-olo (1.18 mL, 11.6 mmol) con l'acido *p*-toluensolfonico idrato (88.3 mg, 0.46 mmol). Si aggiunge goccia a goccia il DHP (2.12 mL, 23.2 mmol) e si toglie il bagno di ghiaccio. La reazione viene monitorata via TLC. Segue work-up con NaOH circa 0.1 M, estrazione con DCM, essiccamento e purificazione su SiO₂ (PE/EtOAc, 5:1) per ottenere il prodotto puro (1.20 g, 61%).

Caratterizzazione.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 4.5, 2.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 1.90 – 1.47 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati presenti in letteratura ^[24].

Step 2: sintesi di 2-((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)acetaldeide (**3a**).

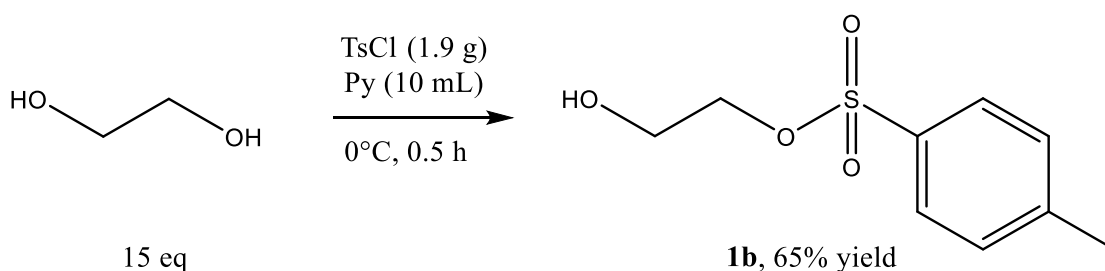


L'ozonolisi è stata condotta su 2.2 mmol di **2a** (375.0 mg) in 20 mL di DCM. L'aldeide in questione non è stata utilizzata in quanto si è tentato di purificare il grezzo di reazione il quale, dopo cromatografia (su SiO₂, PE/EtOAc, 5:1) ed analisi via ¹H-NMR, ha restituito un'aliquota troppo contaminata per essere utilizzata negli step successivi.

5.1.2 Tentata sintesi di 2-ossoetil-4-metilbenzenesolfonato (**3b**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A*.

Step 1: sintesi di 2-idrossietil-4-metilbenzenesolfonato (**1b**).



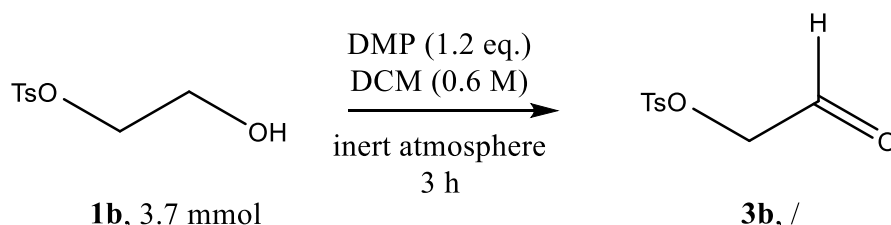
In un pallone in bagno di ghiaccio contenente etilen glicole (8.36 mL, 150 mmol), è fatta gocciolare una soluzione di tosil cloruro (1.90 g, 9.96 mmol) in piridina (9.53 mL, 118 mmol). Dopo 0.5 h la reazione è stata spenta con 30 mL di una soluzione acquosa satura di NH₄Cl. Segue estrazione con DCM, essiccazione e purificazione cromatografica (Hex/EtOAc, 1:1). Si è proceduto alla caratterizzazione del prodotto (1.40g, 65%).

Caratterizzazione.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati presenti in letteratura ^[25].

Step 2: sintesi di 2-ossoetil-4-metilbenzenesolfonato (**3b**).



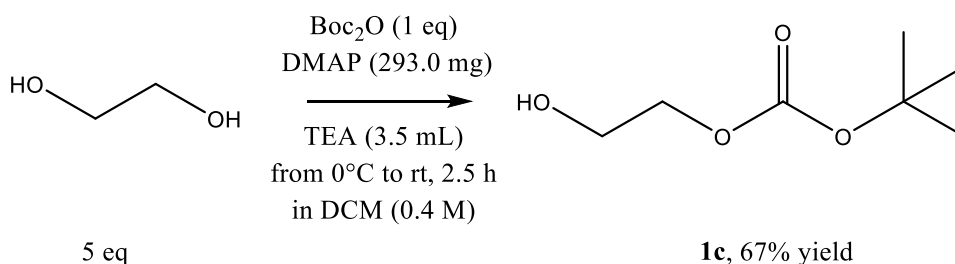
La reazione è stata condotta sciogliendo 800.0 mg di **1b** in 6.17 mL di DCM. Terminata la reazione, a seguito di separazione cromatografica su SiO₂ in miscela 7:3 Hex/EtOAc, il grezzo di reazione ha reagito ulteriormente, portando alla formazione di composti assenti in

quest'ultimo. La poca aldeide isolata non aveva una purezza tale da poter essere usata nello step successivo.

5.1.3 Tentata sintesi di *tert*-butil-(2-ossoetil)-carbonato (**3c**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A*.

Step 1: sintesi di *tert*-butil-(2-idrossietil) carbonato (**1c**).



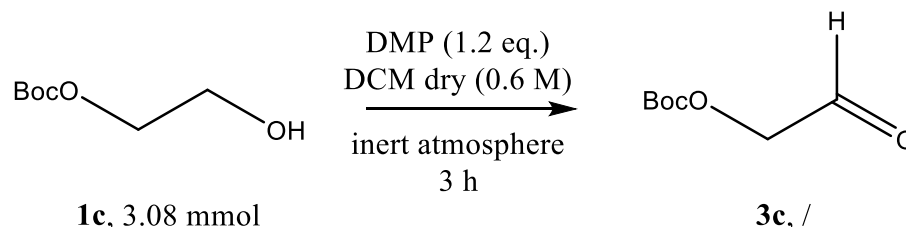
In un pallone in bagno di ghiaccio, si prepara una soluzione contenente etilen glicole (6.71 mL, 121 mmol), TEA anidra (3.34 mL, 23.9 mmol) e DMAP (0.2930 g, 2.40 mmol) in 60 mL di DCM anidro. Si aggiunge, lentamente, Boc_2O (5.2380 g, 24.0 mmol). Si lascia a sé togliendo il bagno di ghiaccio per permettere la riequilibrio con la temperatura ambiente. Dopo TLC di controllo eseguita dopo 2.5 h, si spegne la reazione con 20 mL di HCl circa 2 M, si estrae con DCM e dopo essiccazione si purifica su SiO_2 (Hex/EtOAc, 85:15) per ottenere il prodotto puro (2.85 g, 67%) [26].

Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.78 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 82.5, 68.5, 61.0, 28.0.

Step 2: sintesi di *tert*-butil-(2-ossoetil)-carbonato (**3c**).



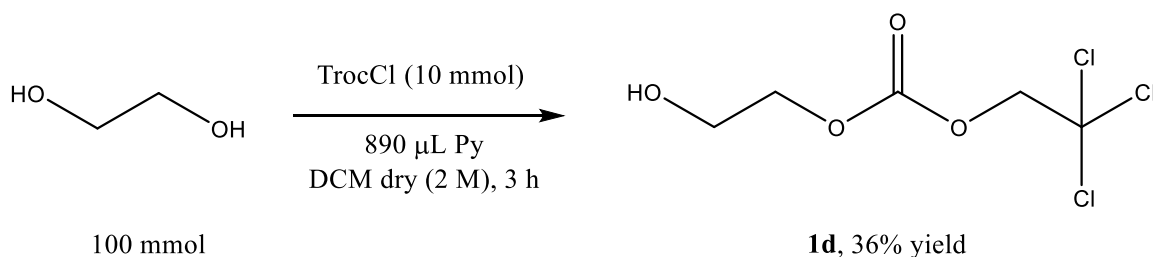
La reazione è stata condotta sciogliendo 500.0 mg di **1c** in 5.13 mL di DCM anidro. Terminata la reazione, a seguito di separazione cromatografica su SiO_2 in miscela 85:15 Hex/EtOAc, non si è riusciti ad ottenere il prodotto. Il gruppo Boc, in tale substrato e in tali condizioni di

ossidazione che hanno visto l'utilizzo di DCM anidro, è risultato instabile impedendo l'isolamento dell'aldeide desiderata.

5.1.4 Tentata sintesi di 2-ossoetil-(2,2,2-tricloroetil) carbonato (**3d**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A*.

Step 1: sintesi di 2-idrossietil-(2,2,2-tricloroetil)-carbonato (**1d**).



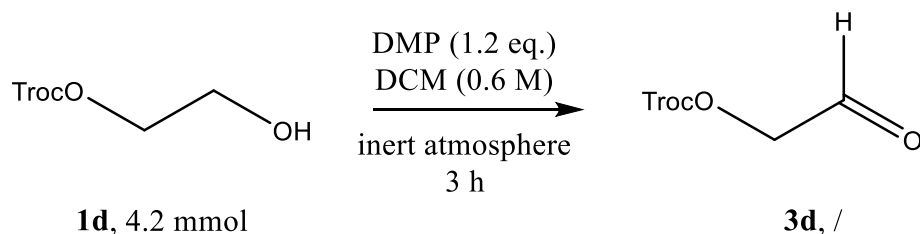
In un pallone in bagno di ghiaccio si è preparata una soluzione in DCM anidro (25 mL) contenente etilen glicole (5.6 mL, 100 mmol) e piridina (890 μ L, 11.12 mmol). Si aggiunge goccia a goccia il TrocCl (1.38 mL, 10 mmol). Si controlla il termine della reazione via TLC e si spegne la reazione con HCl circa 0.1 M, si estrae con DCM e si purifica per cromatografia (Hex/EtOAc, 75:25) per ottenere il prodotto noto in letteratura (858 mg, 36%)

Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (s, 2H), 4.35 – 4.31 (m, 2H), 3.87 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H).

La caratterizzazione coincide coi dati riportati in letteratura ^[27].

Step 2: sintesi di 2-ossoetil-(2,2,2-tricloroetil) carbonato (**3d**).

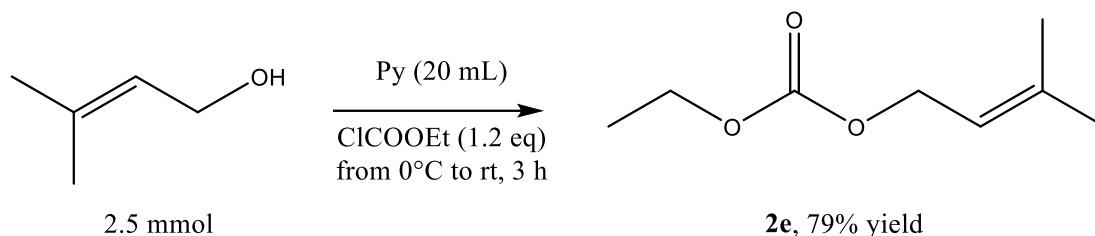


La reazione è stata condotta sciogliendo 997.0 mg di **3d** in 7.00 mL di DCM. Terminata la reazione, a seguito di separazione cromatografica su SiO_2 in miscela 9:1 Hex/EtOAc, il grezzo di reazione ha reagito ulteriormente, portando alla formazione di composti assenti in quest'ultimo. La poca aldeide isolata non aveva una purezza tale da poter essere usata nello step successivo.

5.1.5 Tentata sintesi di etil (2-ossoetil) carbonato (3e).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura B*.

Step 1: sintesi di etil-(3-metilbut-2-en-1-il) carbonato (2e).



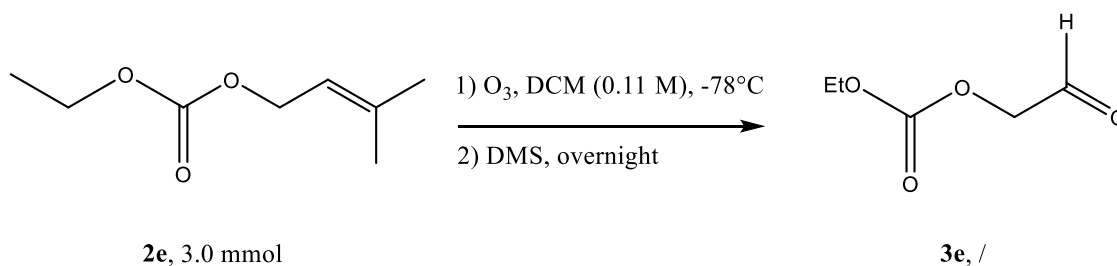
In un pallone in bagno di ghiaccio, si prepara una soluzione di prenolo (0.25 mL, 2.5 mmol) in piridina (20 mL, 249 mmol) e successivamente si aggiunge il cloroformiato di etile (2.42 mL, 2.75 mmol). Si lascia tornare a temperatura ambiente. Dopo 3 h e controllo in TLC, si spegne con HCl 2 M e ghiaccio, si estrae con DCM e dopo essiccazione si purifica su SiO₂ (Hex/EtOAc, 5:1). Si è così ottenuto il prodotto (232 mg, 79%).

Caratterizzazione.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

La caratterizzazione è concorde con i dati presenti in letteratura ^[28].

Step 2: sintesi di etil (2-ossoetil) carbonato (3e).

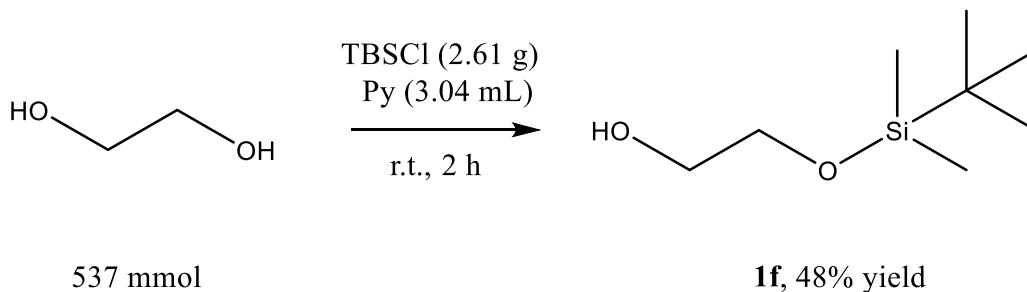


L'ozonolisi è stata condotta sciogliendo 475.6 mg di **2e** (3.0 mmol) in 27 mL di DCM. Il grezzo di reazione, durante colonna cromatografica (7:3 Hex/EtOAc), ha reagito ulteriormente inoltre, l'aliquota isolata e conservata in freezer, il giorno successivo ha dimostrato un'intrinseca instabilità in quanto a seguito di controllo via TLC è risultato evidente la presenza di composti assenti il giorno prima in tale aliquota.

5.1.6 Sintesi di 2-((*tert*-butildimetilsilil)ossi)acetaldeide (**3f**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A-1*.

Step 1: sintesi di 2-((*tert*-butildimetilsilil)ossi)-etan-1-olo (**1f**).



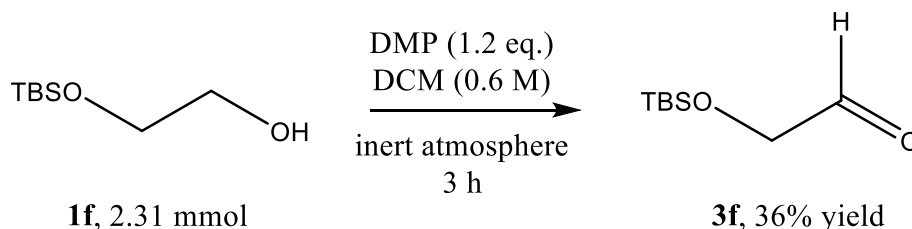
Seguendo la procedura generale, partendo da TBSCl (2610.0 mg, 17.3 mmol) si è ottenuto il prodotto con resa del 48% (1.45 g).

Caratterizzazione.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.79 – 3.43 (m, 4H), 2.36 (bs, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura ^[29].

Step 2: sintesi di 2-((*tert*-butildimetilsilil)ossi)acetaldeide (**3f**).



Seguendo la procedura generale di ossidazione con DMP, partendo da 407.5 mg del corrispondente alcol (2.31 mmol), si sono ottenuti 142.9 mg di prodotto con resa del 36%.

Caratterizzazione.

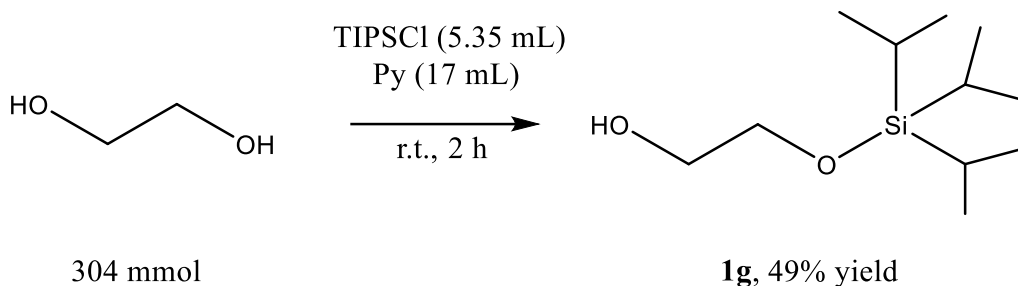
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura ^[30].

5.1.7 Sintesi di 2-((triisopropilsilil)ossi)acetaldeide (**3g**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A-1*.

Step 1: sintesi di 2-((triisopropilsilil)ossi)-etan-1-olo (**1g**).



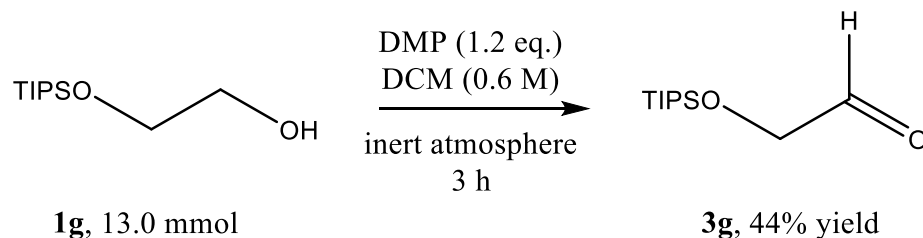
Seguendo la procedura generale, partendo da TIPSCl (5.35 mL, 25 mmol) si è ottenuto il prodotto con resa del 49% (2.84 g).

Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.74–3.85 (m, 2H), 3.58–3.71 (m, 2H), 2.17 (t, $J = 6.22$ Hz, 1H), 0.99–1.17 (m, 21H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura ^[31].

Step 2: sintesi di 2-((triisopropilsilil)ossi)acetaldeide (**3g**).



Seguendo la procedura generale di ossidazione con DMP, partendo da 2.84 g del corrispondente alcol (13.0 mmol), si sono ottenuti 1.25 g di prodotto con resa del 44%.

Caratterizzazione.

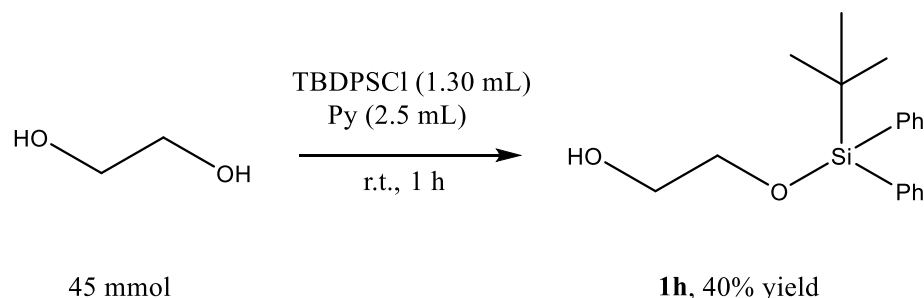
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 1.11 – 1.04 (m, 21H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura ^[32].

5.1.8 Sintesi di 2-((*tert*-butildifenilsilil)ossi)acetaldeide (**3h**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A-1*.

Step 1: sintesi di 2-((*tert*-butildifenilsilil)ossi)etan-1-olo (**1h**).



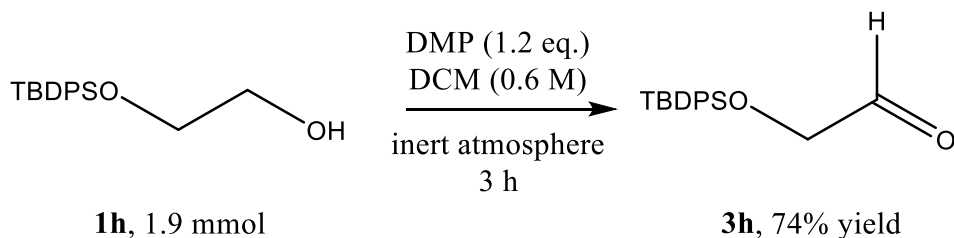
Seguendo la procedura generale, partendo da TBDPSCl (1.30 mL, 4.84 mmol) si è ottenuto il prodotto con resa del 40.0% (520 mg).

Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 – 7.70 (m, 4H), 7.36 – 7.45 (m, 6H), 3.74 – 3.79 (m, 2H) 3.65 – 3.71 (m, 2H), 2.13 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura ^[33].

Step 2: sintesi di 2-((*tert*-butildifenilsilil)ossi)acetaldeide (**3h**).



Seguendo la procedura generale di ossidazione con DMP, partendo da 520 mg del corrispondente alcol (1.94 mmol), si sono 417.2 mg di prodotto con resa del 74%.

Caratterizzazione.

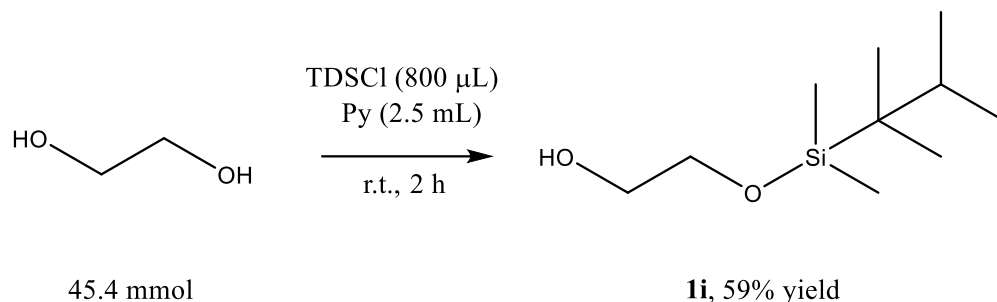
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.68 (m, 4H), 7.35 – 7.47 (m, 6H), 4.22 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura ^[32].

5.1.9 Sintesi di 2-(((2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilil)ossi)acetaldeide (**3i**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A-1*.

Step 1: sintesi di 2-(((2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilil)ossi)etan-1-olo (**1i**).



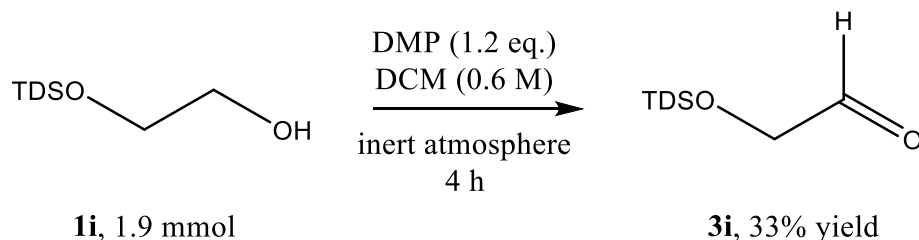
Seguendo la procedura generale, partendo da TDS-Cl (800 µL, 4.07 mmol) si è ottenuto il prodotto con resa del 59% (491 mg).

Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 1.63 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.85 (s, 6H), 0.11 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 64.0, 63.8, 34.3, 25.3, 20.5, 18.6, -3.3.

Step 2: sintesi di 2-(((2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilil)ossi)acetaldeide (**3i**).



Seguendo la procedura generale di ossidazione con DMP, partendo da 400.0 mg del corrispondente alcol (1.96 mmol), si sono 127.5 mg di prodotto con resa del 33%.

Caratterizzazione.

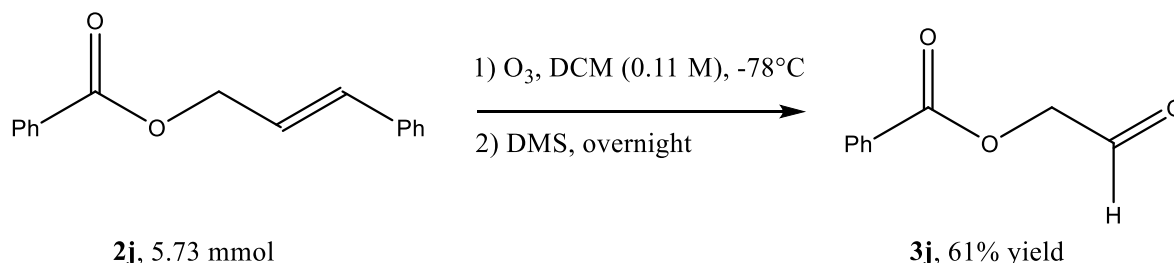
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 1.65 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.13 (s, 6H).

La caratterizzazione è concorde coi dati presenti in letteratura ^[32].

5.1.10 Sintesi di 2-ossoetil-benzoato (**3j**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura B*. In questo caso, il dipolarofilo utilizzato è stato reperito senza necessità di sintetizzarlo. Tale aldeide è stata sintetizzata anche seguendo la *procedura A-2*.

Step 2 della *procedura B*: sintesi di 2-ossoetil-benzoato (**3j**).



Si è proceduto con il trattamento di ozonolisi come descritto precedentemente, partendo dal cinnamil benzoato, **2j**, (1.3650 g, 5.73 mmol) sciolto in 50 mL di DCM, per ottenere il prodotto desiderato (574 mg, 61%). La purificazione è avvenuta su SiO₂, con miscela eluente Hex/EtOAc, 75:25.

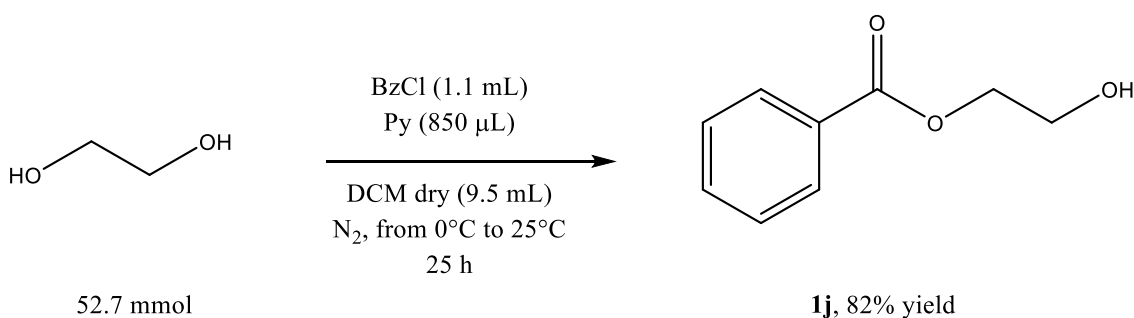
Caratterizzazione.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.69 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 4.88 (s, 2H).

La caratterizzazione è in accordo coi dati presenti in letteratura ^[34].

Step 1 della *procedura A-2*: sintesi di 2-idrossietil benzoato (**1j**).

Tale alcol è stato sintetizzato per ottenere la medesima aldeide (**3j**). Si riporta lo schema di sintesi di **1j** e la sua successiva ossidazione.



Seguendo la procedura generale, partendo da benzoil cloruro (1.1 mL, 9.5 mmol), e dopo purificazione su SiO₂ in Hex/EtOAc, 7:3, si è ottenuta l'alcol **1j** con una resa di 82%, ovvero 1.2913 g.

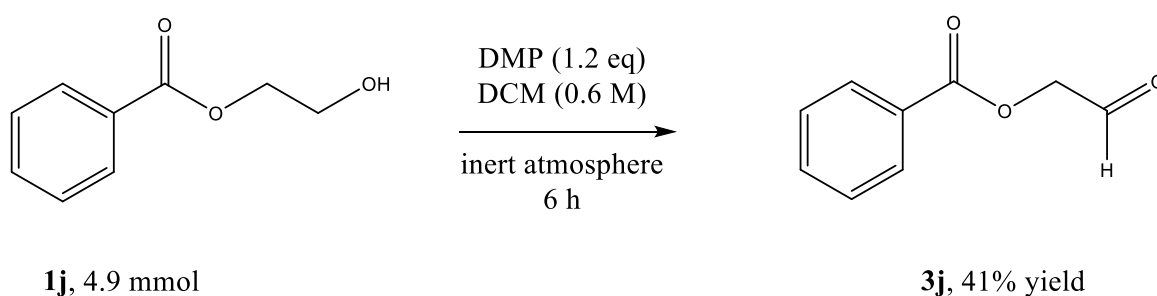
Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dt, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H).

La caratterizzazione è concorde coi dati presenti in letteratura [35].

Step 2 della *procedura A-2*: sintesi di 2-ossoetil-benzoato (**3j**).

L'alcol così ottenuto è stato ossidato con DMP, ottenendo l'aldeide (**3j**) già precedentemente caratterizzata.

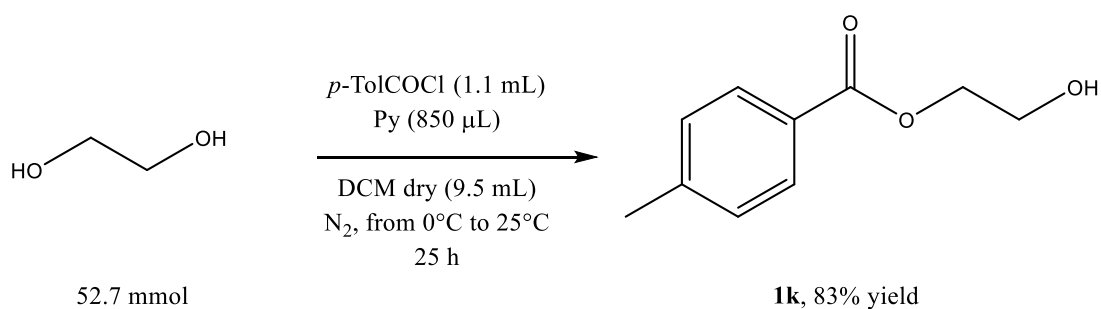


Seguendo la procedura generale, partendo dal corrispondente alcol (809.0 mg, 4.9 mmol) sciolto in 8 mL di DCM, si sono ottenuti 333.4 mg di prodotto, corrispondente ad una resa del 41%. La purificazione è avvenuta su SiO_2 , con miscela eluente Hex/EtOAc, 75:25.

5.1.11 Sintesi di 2-ossoetil 4-metilbenzoato (**3k**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A-2*.

Step 1: sintesi di 2-idrossietil-4-metilbenzoato (**1k**).



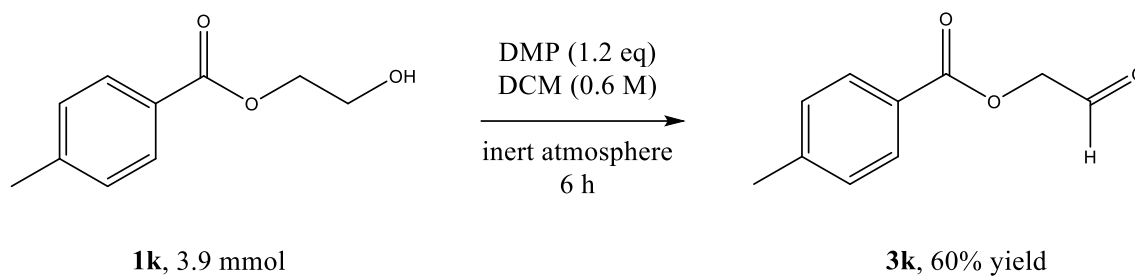
Seguendo la procedura generale, partendo da *p*-toloil-cloruro (1.1 mL, 8.3 mmol) e dopo purificazione su SiO_2 in Hex/EtOAc, 7:3, si è ottenuto **1k** con una resa di 83% (1.25 g).

Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H).

La caratterizzazione è concorde coi dati presenti in letteratura [23].

Step 2: sintesi di 2-ossoetil 4-metilbenzoato (**3k**).



Seguendo la procedura generale, partendo dal corrispondente alcol (694.4 mg, 3.9 mmol) sciolto in 6.5 mL di DCM, si sono ottenuti 413.6 mg di prodotto, corrispondente ad una resa del 60%. La purificazione è avvenuta su SiO₂, con miscela eluente Hex/EtOAc, 8:2.

Caratterizzazione.

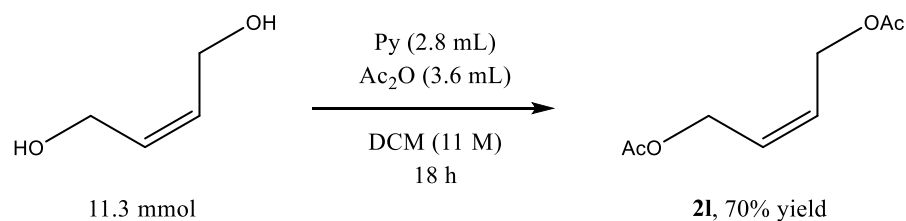
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.73 – 9.72 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.3, 166.2, 144.7, 130.1, 129.4, 126.2, 69.1, 21.9.

5.1.12 Sintesi di 2-ossoetil-acetato (3l**).**

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura B*.

Step 1: sintesi di (Z)-but-2-ene-1,4-diil-di-acetato (**2l**).



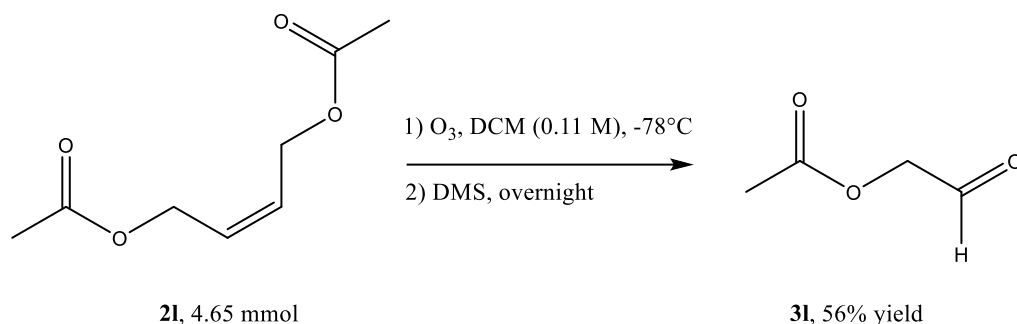
In un pallone, si scioglie in 1 mL di DCM (Z)-2-buten-1,4-diolo (933 µL, 11.5 mmol) in un bagno di ghiaccio. Si cala goccia a goccia Ac₂O (3.64 mL, 38.6 mmol) e poi, sempre goccia a goccia, si aggiunge piridina (2.8 mL, 34.6 mmol). Dopo 0.5 h, si toglie il bagno di ghiaccio e si lascia a sé per 18 h. Dopo controllo con TLC, si spegne con HCl circa 2 M, si estrae con DCM e dopo essiccazione si purifica su SiO₂ (Hex/EtOAc, 9:1), per ottenere il prodotto puro (1.3715 g, 70%).

Caratterizzazione.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (ddd, *J* = 4.9, 3.9, 1.1 Hz, 2H), 4.67 (dd, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati in letteratura ^[36].

Step 2: sintesi di 2-ossoetil-acetato (**3l**).



Si è proceduto con il trattamento di ozonolisi come descritto precedentemente, partendo da **2l** (0.7976 g, 4.65 mmol) disciolto in 40 mL di DCM, per ottenere il prodotto (264.0 mg, 56%).

Caratterizzazione.

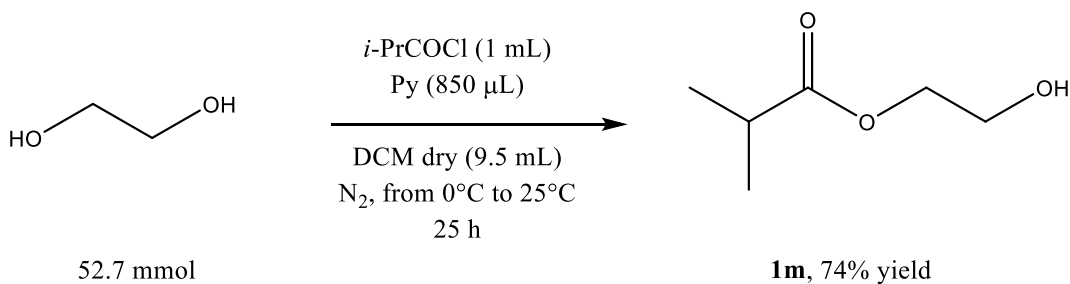
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

La caratterizzazione è in accordo con i dati presenti in letteratura [37]. Tale aldeide è risultata troppo volatile per essere maneggiata per cui non è stato possibile adoperarla nelle reazioni di Giese.

5.1.13 Sintesi di 2-ossoetil isobutirrato (**3m**).

La sintesi di tale aldeide è avvenuta seguendo la *procedura A-2*.

Step 1: sintesi di 2-idrossietil isobutirrato (**1m**).



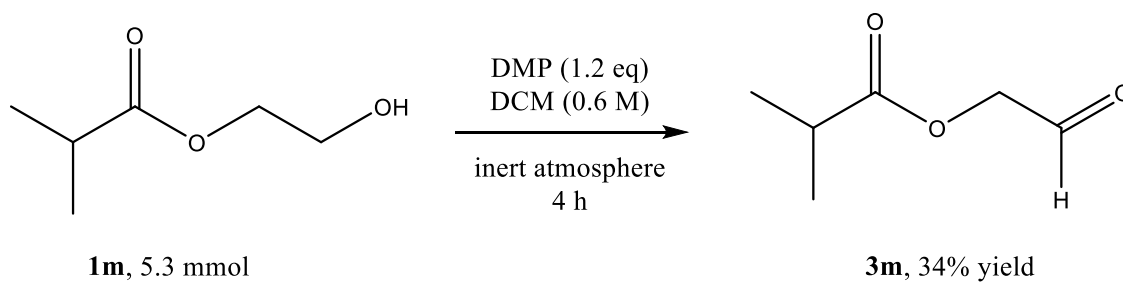
Seguendo la procedura generale, partendo dall'isobutirril cloruro (1.0 mL, 9.5 mmol) e dopo purificazione su SiO₂ in Hex/EtOAc, 7:3, si è ottenuto il prodotto con resa di 74% (736.3 mg).

Caratterizzazione.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.61 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.10 (bs, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

La caratterizzazione è in accordo coi dati presenti in letteratura [38].

Step 2: sintesi di 2-ossoetil isobutirrato (**3m**).



Seguendo la procedura generale, partendo dal corrispondente alcol (700.0 mg, 5.3 mmol), in 9 mL di DCM, si sono ottenuti 233.0 mg di prodotto, corrispondente ad una resa del 34%. La purificazione è avvenuta su SiO₂, con miscela eluente Hex/EtOAc, 8:2.

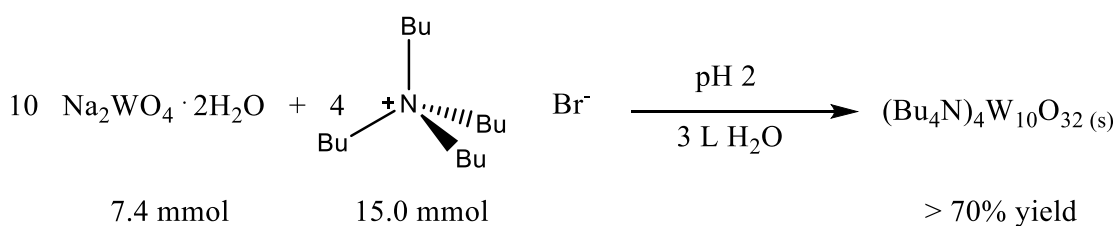
Caratterizzazione.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 2.70 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

La caratterizzazione è concorde coi dati presenti in letteratura [39].

5.2 Sintesi di TBADT

Il catalizzatore per promuovere le reazioni di Giese fotocatalizzate è stato sintetizzato ogni volta, mai comprato, seguendo la seguente procedura [40].



Il bromuro di tetrabutylammonio (2.4 g, 7.4 mmol) e il tungstato di sodio diidrato (5.0 g, 15.0 mmol) sono stati sciolti ciascuno in 1 L di acqua deionizzata in due beute mantenute a 90 °C sotto vigorosa agitazione. HCl (acquoso, circa 12 M) è stato aggiunto goccia a goccia ad entrambe le soluzioni per portare il pH a 2. La soluzione di TBAB è stata unita a quella di tungstato e si mantiene a 90 °C per 0.5 h sotto agitazione. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, è stata filtrata la sospensione attraverso imbuto Buchner. La polvere bianca è stata lavata con acqua (3 x 10 mL) e quindi essiccata per una notte. Il solido bianco risultante è stato sospeso in DCM (20 mL per grammo di solido) e mantenuto sotto agitazione per 2 h. Il TBADT puro è stato filtrato ed essiccato. Rese >70% (3.40 g, 1.0 mmol). La purezza del catalizzatore è

stata controllata attraverso acquisizione dello spettro di assorbimento UV-visibile, ottenendo un valore di $\epsilon_{323\text{ nm}}$ pari a $1.34 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ per una soluzione di TBADT in MeCN con titolo di 10^{-4} M , come riportato in Figura 14. Tale valore è concorde con la letteratura [40].

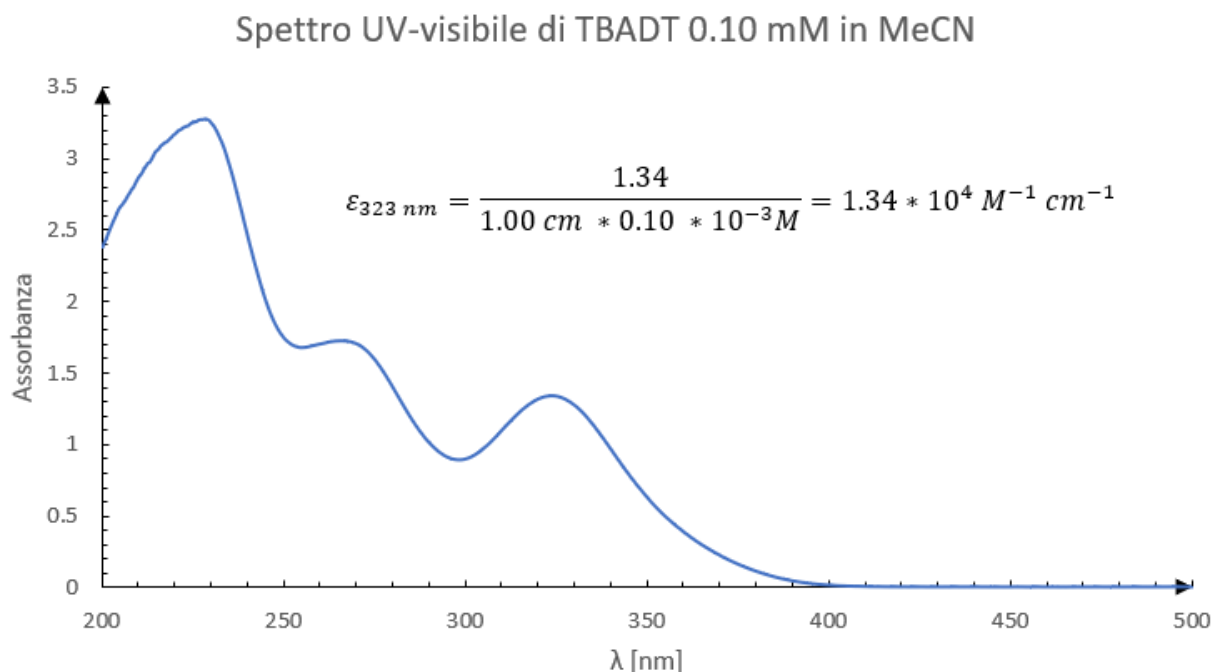


Figura 14. Spettro di assorbimento UV-visibile di TBADT 0.10 mM in MeCN.

5.3 Reazioni di Giese fotocatalizzate

Per ogni prodotto riportato in questa sezione, è stata sempre svolta una prova qualitativa che, in termini di procedura, rispecchia esattamente quanto descritto nel generico *procedura C* seguente. Le prove qualitative sono sempre state svolte su 1 mL di solvente.

Le reazioni condotte in batch seguono la **procedura C**. Si prepara una soluzione di MeCN tale che, adoperando normalmente 5 mL di solvente, salvo casi in cui viene specificato altrimenti, l'aldeide abbia una concentrazione di 0.12 M e l'accettore di Michael di 0.1 M. Si è sempre adoperato una quantità di TBADT pari al 5% in moli; per 2 mL di MeCN, si sono usati 33.2 mg, per 3 mL se ne sono adoperati 49.8 mg ed infine per 5 mL se ne utilizzano 83.0 mg. L'irraggiamento, tranne per reazioni in cui viene esplicitamente indicato, è sempre durato 24 h con una lampada a LED a 390 nm. Il sistema di raffreddamento è sempre costituito da un'elica esterna. Si è sempre lavorato in atmosfera di N_2 . La rappresentazione di tale sistema è indicata in Figura 15. La sorgente luminosa è sempre una lampada Kessil.

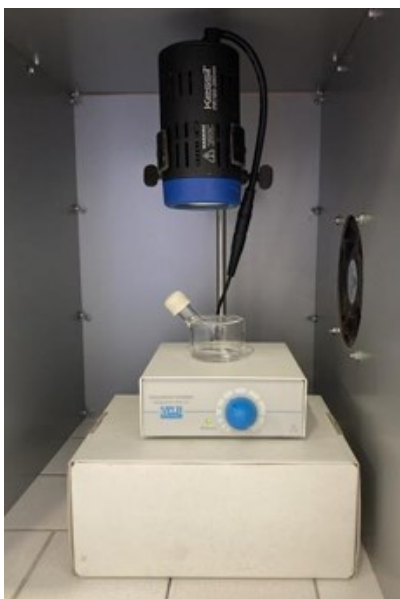


Figura 15. Reazione di Giese condotta in batch.

Per le reazioni condotte in flusso, si è seguito la **procedura D**. Si è sempre lavorato con le medesime quantità e condizioni usate in batch ma rapportate sempre a 2 mL di solvente. Quest'ultimo, salvo casi specifici, è sempre MeCN. Il sistema di raffreddamento è specificato caso per caso. Il sistema di flusso vede un pre-iniettore con volume di 2.5 mL, seguito dal reattore con capacità massima di 2 mL. La portata impostata sullo spingisiringa è di 1 mL/h (durata di reazione pari a 6 h), salvo indicato diversamente. Per reazioni con flusso di 750 $\mu\text{L/h}$, il tempo di reazione è 8 h. Si è sempre lavorato in atmosfera di N_2 . Lavorando sempre su 2 mL di soluzione, si sono sempre adoperati 33.2 mg di TBADT, per mantenere fisso la concentrazione di 5 mol%. L'irraggiamento è sempre condotto a 390 nm. La rappresentazione di tale sistema è indicata in Figura 16. La sorgente luminosa è sempre una lampada Kessil.

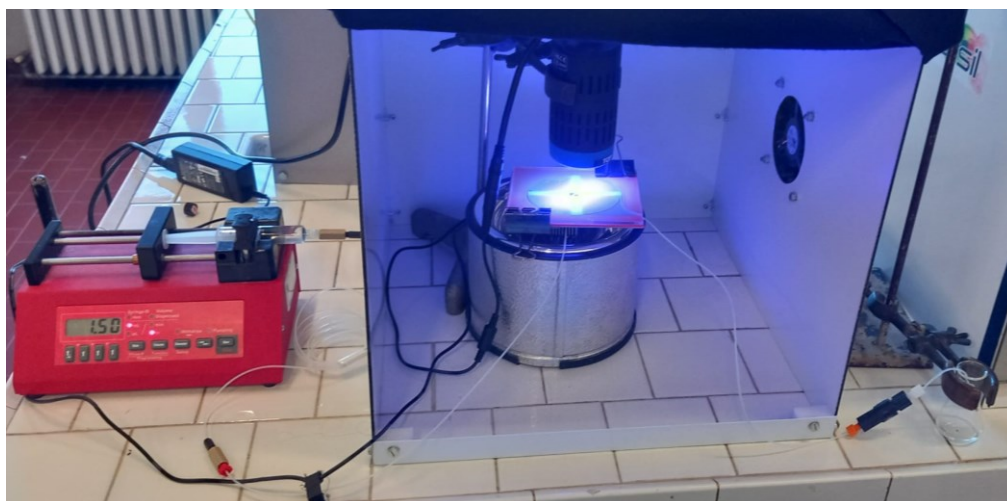
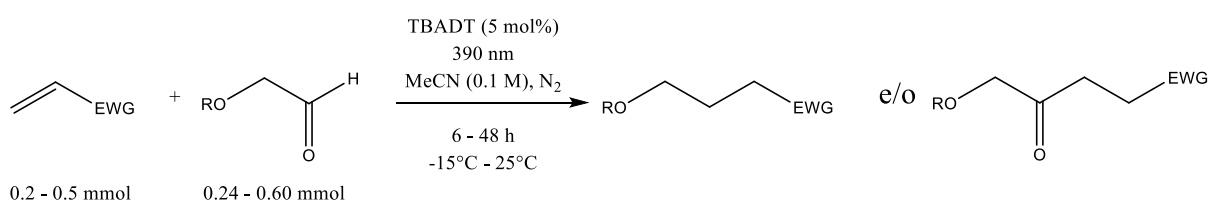


Figura 16. Reazione di Giese condotta in flusso a 0°C.

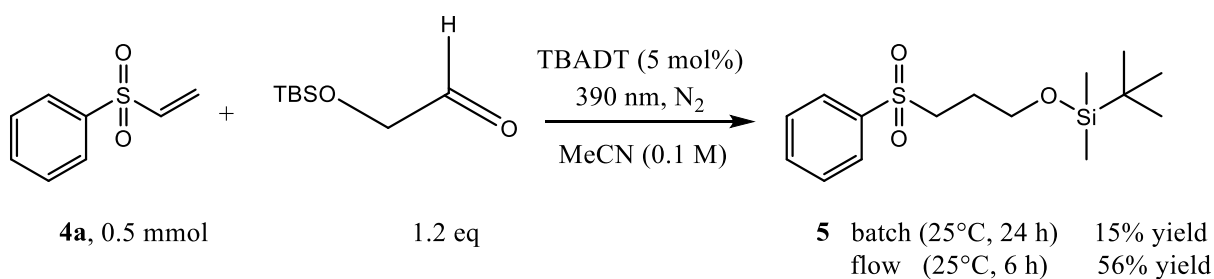
Indipendentemente dalla procedura seguita, le reazioni di Giese condotte possono essere riassunte nel generico Schema 31 seguente.



Schema 31. Generiche condizioni sperimentali per le reazioni di Giese.

5.3.1 Sintesi di *tert*-butildimetil(3-(fenilsulfonil)propossi)silano (**5**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 84.1 mg (0.5 mmol) di fenil vinil solfone e 104.6 mg (0.6 mmol) di aldeide **3f**, si sono ottenuti 23.6 mg (15%) di prodotto (**5**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso,

utilizzando 39.0 mg di fenil vinil solfone (0.2 mmol) e 41.8 mg (0.24 mmol) di aldeide **3f**, la resa è stata del 56% (35.4 mg). La purificazione su SiO₂ è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

Caratterizzazione.

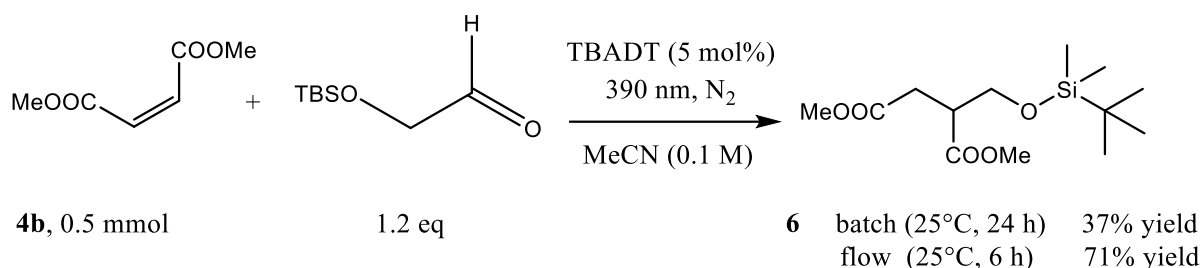
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.23 – 3.05 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139.4, 133.8, 129.4, 128.2, 60.9, 53.5, 26.3, 26.0, 18.3, -5.3.

La caratterizzazione coincide coi dati presenti in letteratura [41].

5.3.2 Sintesi di dimetil 2-(((*tert*-butildimetilsilil)ossi)metil)succinato (**6**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 62.6 µL (0.5 mmol) di maleato di dimetile e 104.6 mg (0.6 mmol) di aldeide **3f**, si sono ottenuti 53.1 mg (37%) di prodotto (**6**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 25.0 µL di maleato di dimetile (0.2 mmol) e 41.8 mg (0.24 mmol) di aldeide **3f**, la resa è stata del 71% (41.1mg). La purificazione su SiO₂ è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

Caratterizzazione.

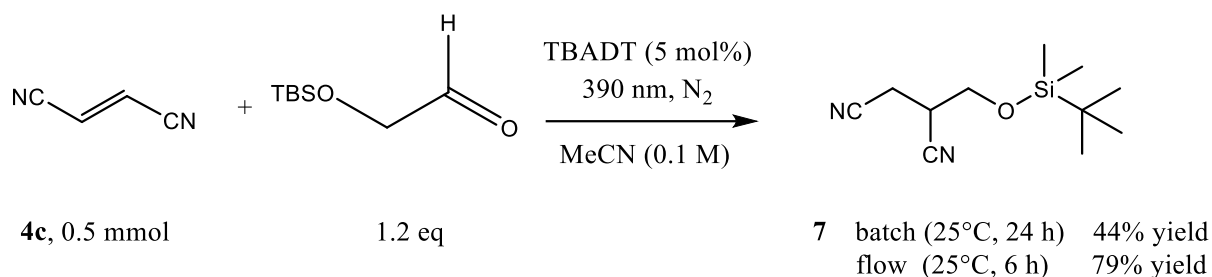
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.9, 8.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.9, 5.5 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 172.5, 63.3, 52.0, 51.9, 44.3, 32.6, 25.9, 18.3, -5.4, -5.5.

La caratterizzazione coincide coi dati presenti in letteratura [42].

5.3.3 Sintesi di 2-(((*tert*-butildimetil)ossi)metil)succinonitrile (7).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 40.0 mg (0.5 mmol) di fumaronitrile e 104.6 mg (0.6 mmol) di aldeide **3f**, si sono ottenuti 49.4 mg (44%) di prodotto (**7**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 15.6 mg di fumaronitrile (0.2 mmol) e 41.8 mg (0.24 mmol) di aldeide **3f**, la resa è stata del 79% (35.4 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

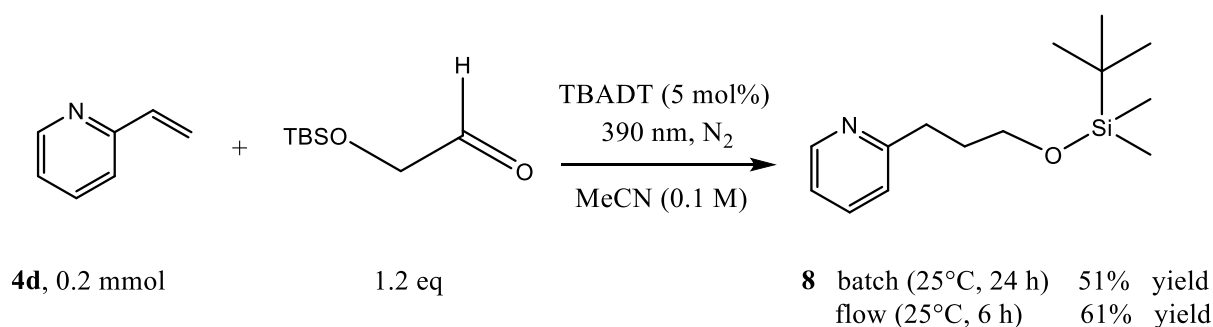
Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.04 (tdd, J = 6.8, 5.5, 4.7 Hz, 1H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 117.5, 115.7, 61.4, 31.4, 25.8, 18.3, 17.7, -5.4.

5.3.4 Sintesi di 2-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)ossi)propil)piridina (8).

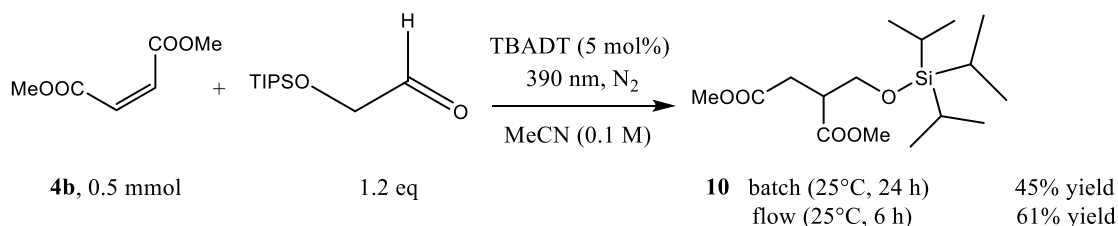
La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C*, usando 0.2 mmol di reagente limitante e poi con la *procedura D* lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 21.7 μL (0.2 mmol) di 2-vinil-piridina e 34.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3f**, si sono ottenuti 25.7 mg (51%) di prodotto (**8**). Per la reazione in flusso, utilizzando 21.7 μL di 2-vinil-piridina (0.2 mmol) e 34.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3f**, la resa è stata del 61% (30.9 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

5.3.6 Sintesi di dimetil 2-(2-(((triisopropilsilil)ossi)metil)succinato (10).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta con la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 62.6 μL (0.5 mmol) di maleato di dimetile e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 75.3 mg (45%) di prodotto (**10**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 25.1 μL di maleato di dimetile (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 61% (40.6 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

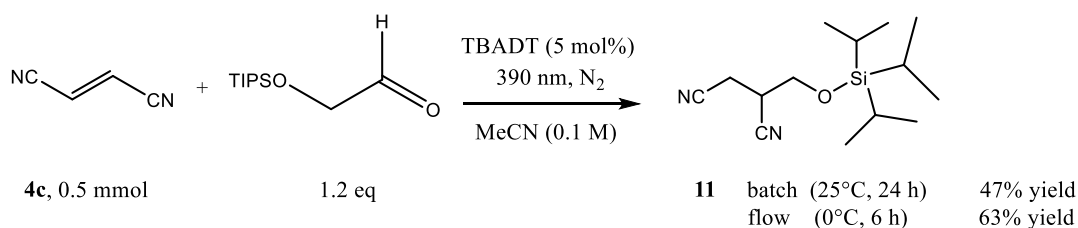
Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.9, 8.5$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 172.8, 63.7, 52.0, 51.9, 44.4, 32.6, 18.0, 17.8, 12.0.

5.3.7 Sintesi di 2-(((triisopropilsilil)ossi)metil)succinonitrile (11).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a 0°C.



Utilizzando 40.0 mg (0.5 mmol) di fumaronitrile e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 62.6 mg (47%) di prodotto (**11**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 15.6 mg di fumaronitrile (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 63% (33.6 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

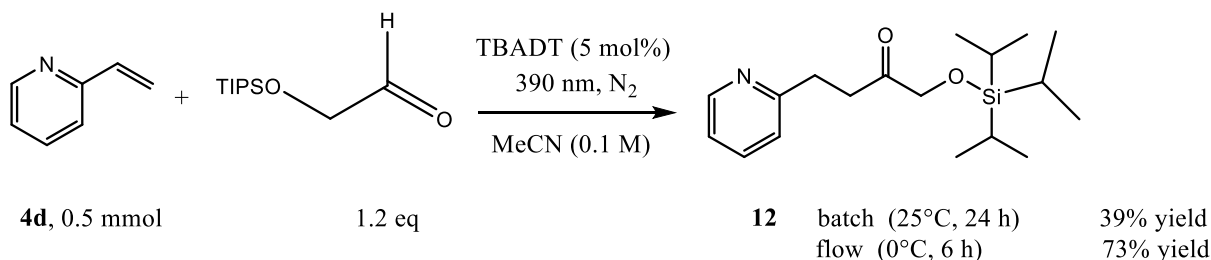
Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.05 (tt, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.95 – 2.76 (m, 2H), 1.16 – 1.02 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 117.6, 115.7, 61.8, 31.6, 18.0, 17.6, 17.4, 11.9.

5.3.8 Sintesi di 4-(piridin-2-il)-1-((triisopropilsilil)ossi)acetil)butan-2-one (12).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a 0°C.



Utilizzando 54.3 μL (0.5 mmol) di 2-vinil-piridina e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 63.9 mg (39%) di prodotto (**12**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 21.7 μL di 2-vinil-piridina (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 73% (47.1 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

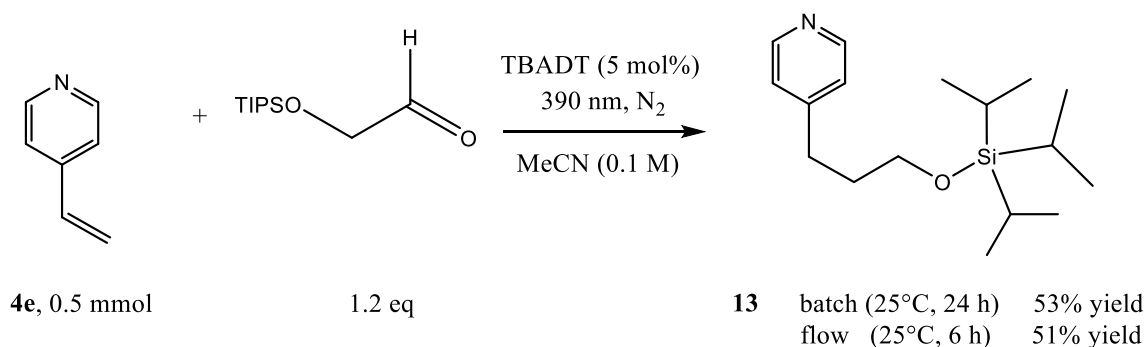
Caratterizzazione.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dt, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.23 – 2.89 (m, 4H), 1.05 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 210.5, 160.7, 149.3, 136.4, 123.3, 121.3, 70.0, 37.5, 31.3, 18.0, 12.0.

5.3.9 Sintesi di 4-(3-((triisopropilsilil)ossi)propil)piridina (13).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 54.3 μ L (0.5 mmol) di 4-vinil-piridina e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 78.1 mg (53%) di prodotto (**13**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso,

utilizzando 21.7 μL di 4-vinil-piridina (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 51% (29.7 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

Caratterizzazione.

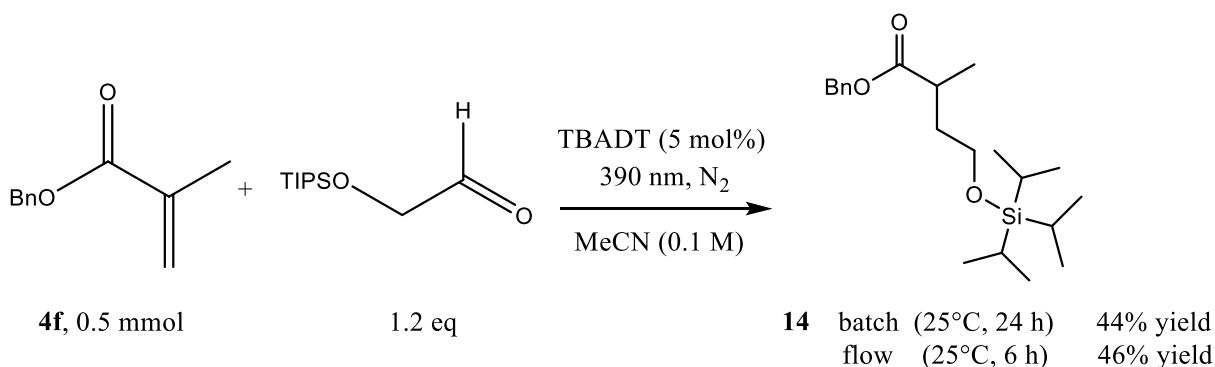
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 – 8.43 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.13 – 0.94 (m, $J = 3.8$ Hz, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 149.8, 124.1, 62.3, 33.6, 31.6, 18.1, 12.1.

La caratterizzazione è in accordo con i dati riportati in letteratura [44].

5.3.10 Sintesi di benzil 2-metil-4-((triisopropilsilil)ossi)butanoato (**14**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C*, ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 84.7 μL (0.5 mmol) di benzil meta acrilato e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 79.0 mg (44%) di prodotto (**14**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 33.9 μL di benzil meta acrilato (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 46% (33.4 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 95:5.

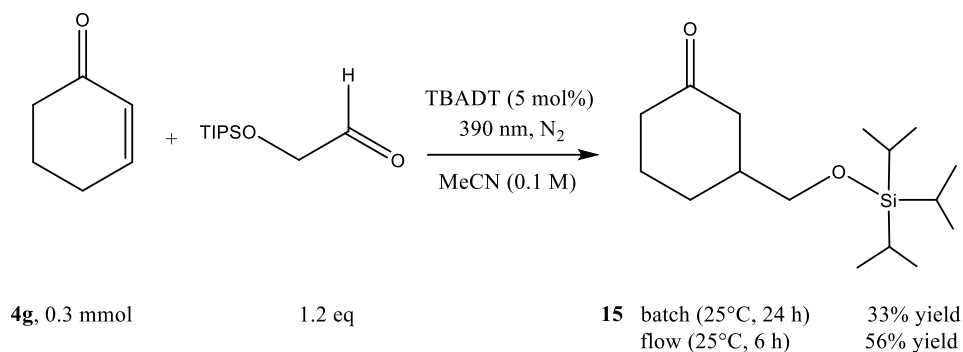
Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.28 (m, 5H), 5.12 (m, 2H), 3.71 (td, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 2H), 2.74 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 – 1.01 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 136.4, 128.6, 128.2, 125.9, 66.2, 61.1, 36.7, 36.2, 18.1, 18.0, 17.3, 12.1.

5.3.11 Sintesi di 3-(((triisopropilsilil)ossi)metil)cicloesan-1-one (**15**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* su una scala di 0.3 mmol, ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente e con una scala di 0.2 mmol come di consueto.



Utilizzando 50.8 μL (0.5 mmol) di 2-cicloesen-1-one e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 28.4 mg (33%) di prodotto (**15**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 19.34 μL di 2-cicloesen-1-one (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 56% (32.5 mg). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

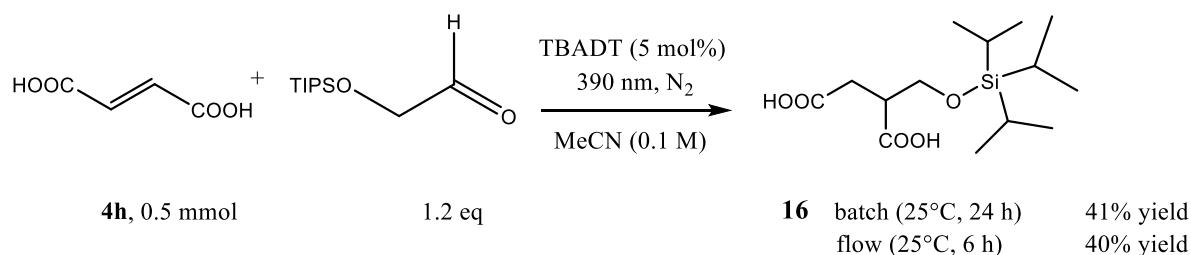
Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (dd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.67 (1H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.08 – 1.04 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 212.3, 67.6, 44.9, 41.9, 41.6, 28.0, 25.3, 18.2, 18.1, 12.1.

5.3.12 Sintesi di acido 2-(((triisopropilsilil)ossi)metil)succinico (**16**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



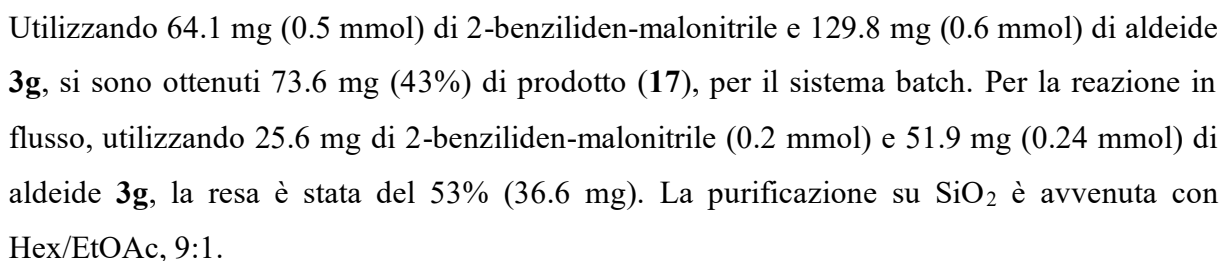
Utilizzando 58.0 mg (0.5 mmol) di acido fumarico e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, si sono ottenuti 62.4 mg (41%) di prodotto (**16**), per il sistema batch. Per la reazione in flusso, utilizzando 11.2 mg di acido fumarico (0.2 mmol) e 51.9 mg (0.24 mmol) di aldeide **3g**, la resa è stata del 40% (24.9 mg). In questo caso, il solvente di reazione è costituito da 1.8 mL di MeCN e 200 μL di H_2O . La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 7:3.

Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J = 17.0, 11.9, 7.6$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 17.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 21H).

Intervallo di fusione: 81.2°C – 87.8°C.

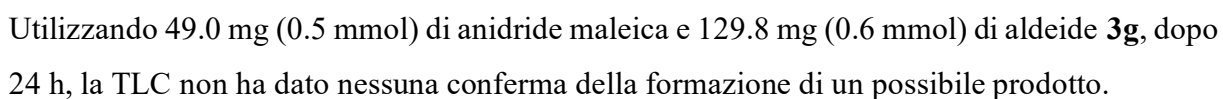
La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C* ed è stata ripetuta seguendo la *procedura D*, lavorando a 0°C.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 5H), 4.51 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.38 (dt, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.20 – 1.02 (m, 21H).

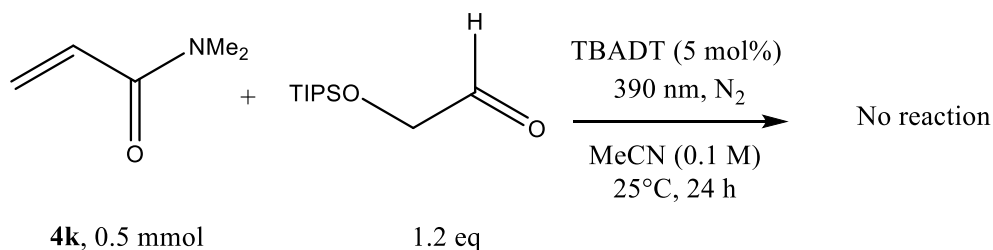
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134.6, 129.3, 128.3, 112.6, 111.8, 63.4, 49.2, 25.8, 18.1, 18.1, 12.0.

La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura C*.



5.3.15 Tentata reazione tra **3g** e la *N,N*-dimetil-acrilammide.

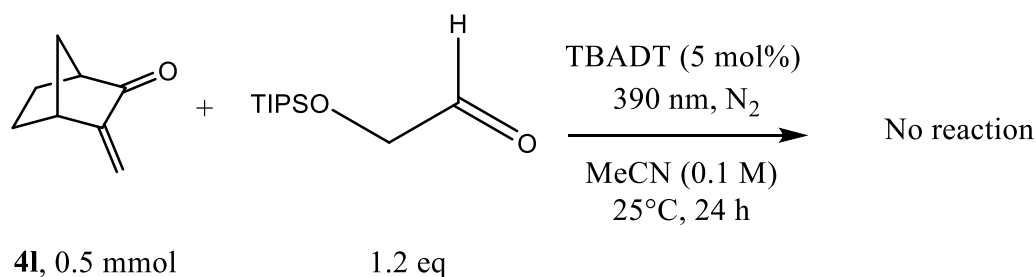
La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura C*.



Utilizzando 51.9 mg (0.5 mmol) di *N,N*-dimetil-acrilammide e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, dopo 24 h, la TLC ha mostrato un consumo trascurabile dell'accettore di Michael.

5.3.16 Tentata reazione tra **3g** e (*1S,4R*)-3-metilenbicyclo[2.2.1]eptan-2-one.

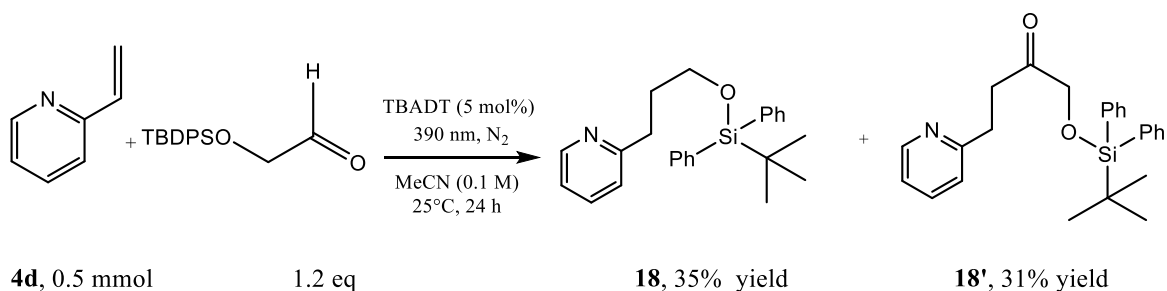
La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura C*.



Utilizzando 56.2 μL (0.5 mmol) di (*1S,4R*)-3-metilenbicyclo[2.2.1]eptan-2-one e 129.8 mg (0.6 mmol) di aldeide **3g**, dopo 24 h, la TLC ha mostrato un consumo trascurabile dell'accettore di Michael.

5.3.17 Sintesi di 2-(3-((*tert*-butildifenilsilil)ossi)propil)piridina (**18**) e 1-((*tert*-butildifenilsilil)ossi)-4-(piridin-2-il)butan-2-one (**18'**).

La sintesi di tali addotti è avvenuta seguendo la *procedura C*.



Utilizzando 54.3 μL (0.5 mmol) di 2-vinil-piridina e 179.1 mg (0.6 mmol) di aldeide **3h**, si sono ottenuti 66.3 mg (35%) di prodotto (**18**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 4H), 7.56 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.1, 149.4, 136.3, 135.7, 134.1, 129.7, 127.7, 123.0, 121.0, 63.4, 34.8, 32.6, 27.0, 19.4.

Dalla medesima reazione, si sono ottenuti anche 62.2 mg (31%) di prodotto (**18'**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 8:2.

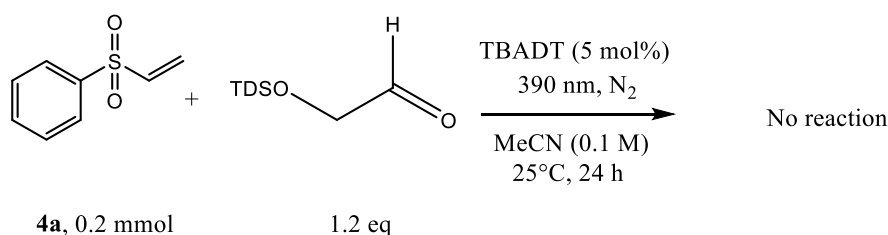
Caratterizzazione.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 – 8.42 (m, 1H), 7.64 (dt, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 4H), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.08 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 2H), 3.00 (td, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 2H), 1.09 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209.3, 160.5, 149.3, 136.4, 135.7, 132.9, 130.1, 128.0, 123.3, 121.3, 70.0, 37.6, 31.3, 26.9, 19.4.

5.3.18 Tentata reazione tra **3i** e fenil vinil solfone.

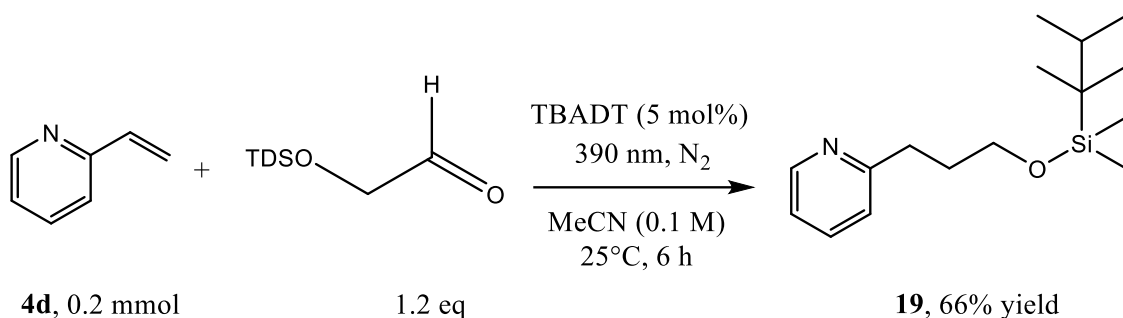
La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura D*.



Utilizzando 39.0 mg (0.2 mmol) di fenil vinil solfone e 48.6 mg (0.24 mmol) di aldeide **3i**, terminato il flusso, la TLC ha mostrato un consumo trascurabile dell'accettore di Michael.

5.3.19 Sintesi di 2-(3-(((2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilil)ossi)propil)piridina (**19**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 21.7 μ L di 2-vinil-piridina (0.2 mmol) e 48.6 mg (0.24 mmol) di aldeide **3i** la resa è stata del 66% (36.8 mg), per il composto **19**. La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

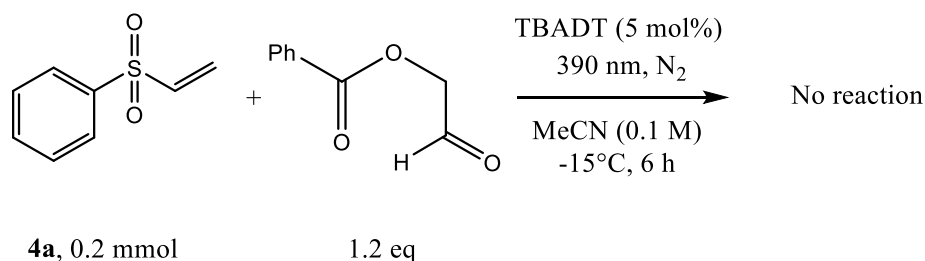
Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 – 8.45 (m, 1H), 7.57 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.63 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.84 (s, 6H), 0.07 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 149.4, 136.4, 123.0, 121.0, 62.4, 34.9, 34.4, 32.9, 25.3, 20.5, 18.7, -3.3.

5.3.20 Tentata reazione tra **3j** e fenil vinil solfone.

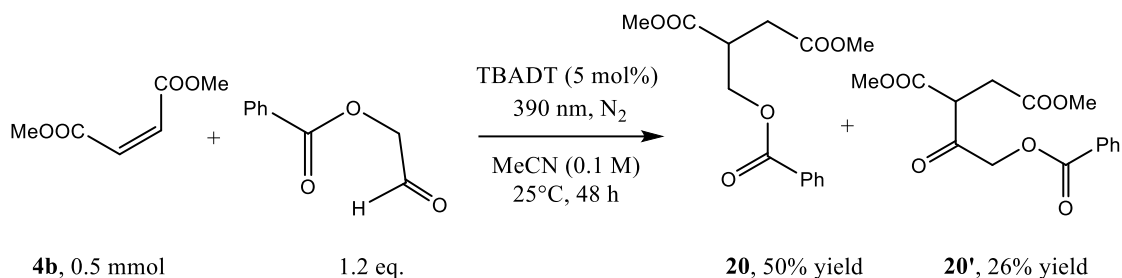
La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a -15°C .



Utilizzando 33.6 mg (0.2 mmol) di fenil vinil solfone e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, terminato il flusso, la TLC non ha mostrato un consumo apprezzabile di accettore di Michael.

5.3.21 Sintesi di dimetil 2-((benzoilossi)metil)succinato racemo (**20**) e di dimetil 2-(2-(benzoilossi)acetil)succinato (**20'**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C*. L'irraggiamento è durato 48 h.



Utilizzando 62.6 μ L (0.5 mmol) di maleato di dimetile e 98.5 mg (0.6 mmol) di aldeide **3j**, si sono ottenuti 70.4 mg (50%) di prodotto (**20**). La purificazione su SiO₂ è avvenuta con Hex/EtOAc, 95:5.

Caratterizzazione.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (dq, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17.0, 5.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 171.9, 166.2, 133.4, 129.8, 129.7, 128.6, 64.4, 52.5, 52.1, 41.1, 33.0.

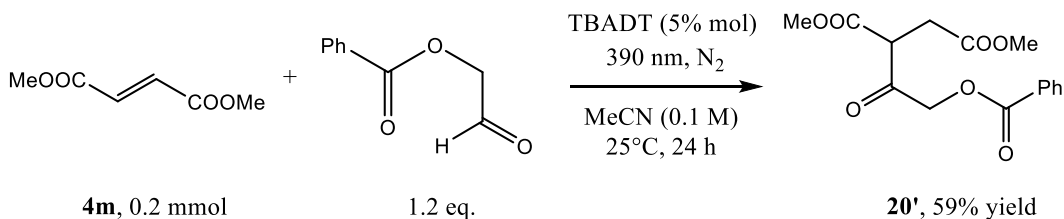
Dalla stessa reazione, si sono ottenuti anche 40.0 mg (26%) di prodotto (**20'**). La purificazione su SiO₂ è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

Caratterizzazione.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 – 8.02 (m, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 5.21 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 17.6, 8.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 17.7, 5.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.0, 171.6, 168.1, 165.7, 133.6, 130.1, 129.2, 128.6, 68.4, 53.2, 52.4, 50.6, 32.0.

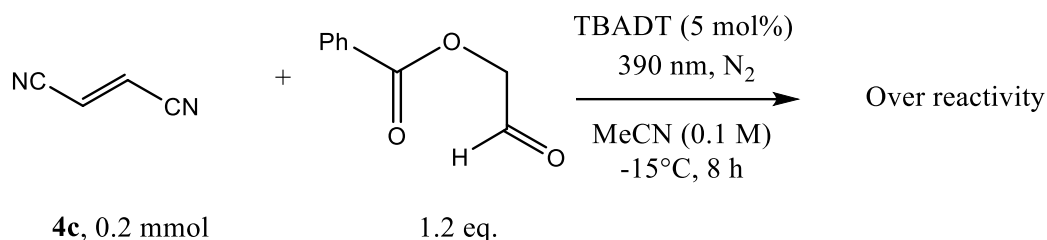
La sintesi è stata ripetuta, sempre in batch, ma utilizzando l'olefina **4m** (fumarato di dimetile).



Utilizzando 28.8 mg di dimetil fumarato (0.2 mmol) e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, si sono ottenuti 36.1 mg (59%) di prodotto (**20'**).

5.3.22 Tentata reazione tra **3j** e fumaronitrile.

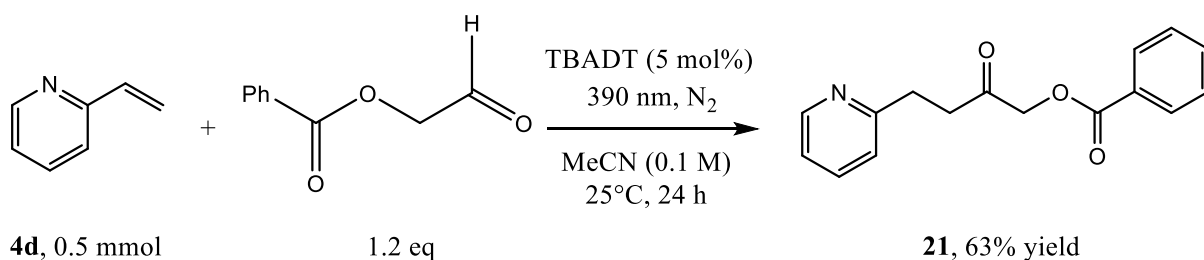
La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a -15°C con velocità di flusso pari a $750\ \mu\text{L/h}$.



Utilizzando 15.6 mg (0.2 mmol) di fumaronitrile e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, terminato il flusso, la TLC ha mostrato una reattività eccessiva dell'intero sistema.

5.3.23 Sintesi di 2-osso-4-(piridin-2-il)butil benzoato (**21**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura C*.



Utilizzando $54.3\ \mu\text{L}$ (0.5 mmol) di 2-vinil-piridina e 98.5 mg (0.6 mmol) di aldeide **3j**, si sono ottenuti 84.5 mg (63%) di prodotto (**21**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 8:2.

Caratterizzazione.

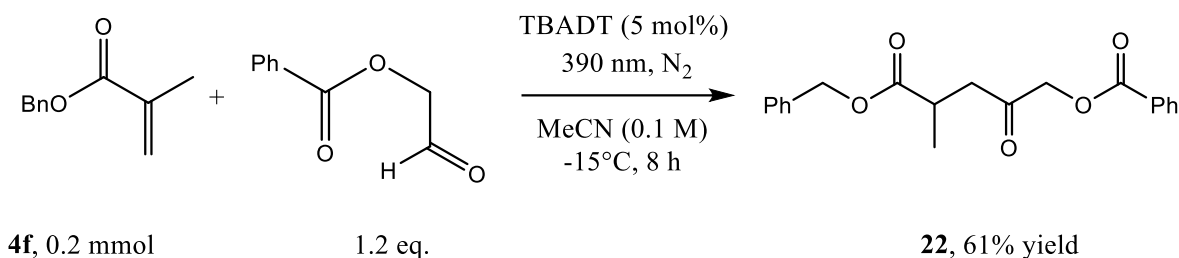
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 – 8.45 (m, 1H), 8.08 (dq, $J = 8.4, 1.6\ \text{Hz}$, 2H), 7.57 (td, $J = 7.0, 6.5, 1.4\ \text{Hz}$, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8\ \text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2\ \text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 6.9\ \text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 6.9\ \text{Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.6, 166.0, 159.9, 149.3, 136.5, 133.5, 130.0, 129.4, 128.6, 123.4, 121.5, 68.7, 37.6, 31.2.

Intervallo di fusione: $72.5^{\circ}\text{C} - 78.9^{\circ}\text{C}$.

5.3.24 Sintesi di 5-(benzilossi)-4-metil-2,5-diossopentil benzoato (**22**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura D*, a -15°C , con velocità di flusso pari a $750\ \mu\text{L/h}$ per massimare la conversione.



Utilizzando $33.9\ \mu\text{L}$ (0.2 mmol) di benzil meta acrilato e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, si sono ottenuti 41.3 mg (61%) di prodotto (**22**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

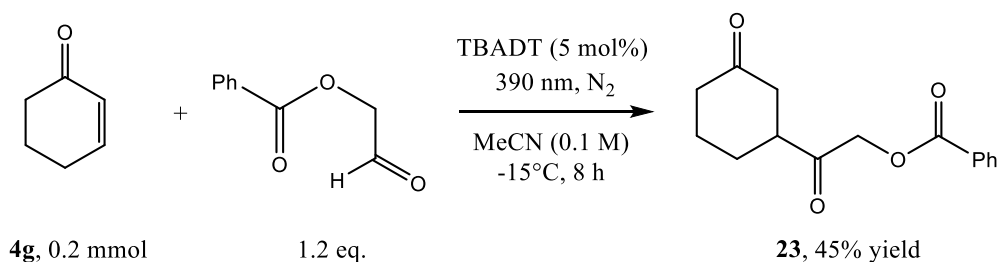
Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 4.97 – 4.80 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 1H), 2.99 (ddd, $J = 17.3, 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 17.4, 5.2, 1.1$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.5, 175.3, 166.0, 136.0, 133.6, 130.1, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 68.6, 66.7, 42.0, 34.7, 17.2.

5.3.25 Sintesi di 2-osso-2-(3-ossocicloesil)etil benzoato (**23**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura D*, a -15°C , con velocità di flusso pari a $750\ \mu\text{L/h}$ per massimare la conversione.



Utilizzando $19.34\ \mu\text{L}$ (0.2 mmol) di 2-cicloesen-1-one e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, si sono ottenuti 23.4 mg (45%) di prodotto (**23**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 7:3.

Caratterizzazione.

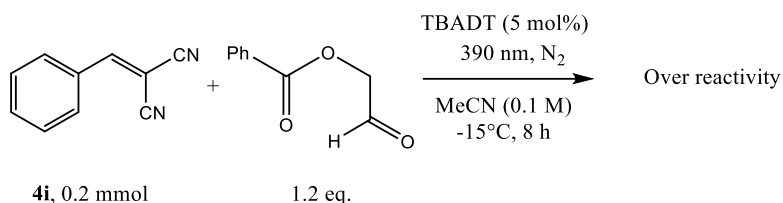
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H),

2.61 (ddd, $J = 14.6, 11.0, 1.1$ Hz, 1H), 2.52 – 2.30 (m, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209.3, 204.0, 166.0, 133.7, 130.0, 129.2, 128.7, 67.3, 46.9, 42.1, 41.0, 27.4, 24.9.

5.3.26 Tentata reazione tra **3j** e benzilidenemalono nitrile.

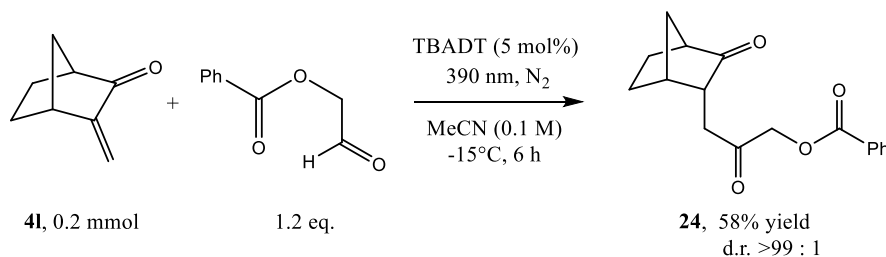
La sintesi tentata è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a -15°C con portata di flusso di $750\ \mu\text{L/h}$.



Utilizzando 30.8 mg (0.2 mmol) di benzilidenemalono nitrile e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, terminato il flusso, la TLC ha mostrato una reattività eccessiva dell'intero sistema.

5.3.27 Sintesi di 2-osso-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-3-ossobicyclo[2.2.1]eptan-2-il)propil benzoato (**24**).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura D*, a -15°C . Tale temperatura è mantenuta costante grazie l'ausilio di un opportuno criostato.



Utilizzando 24.5 μL (0.2 mmol) di (1*S*,4*R*)-3-metilenbicyclo[2.2.1]eptan-2-one e 39.4 mg (0.24 mmol) di aldeide **3j**, si sono ottenuti 33.1 mg (58%) di prodotto *endo* (**24**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

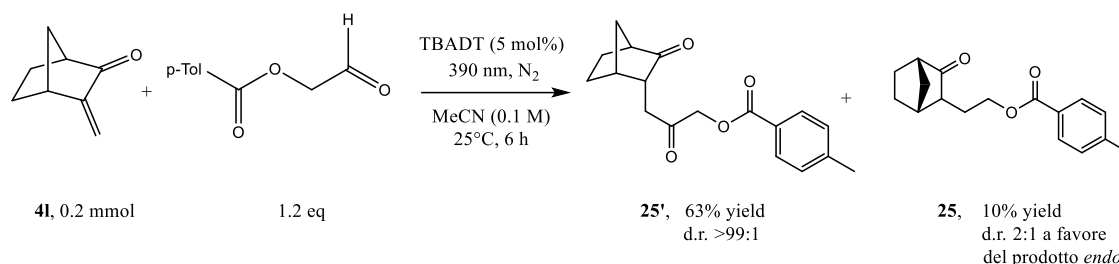
Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 – 8.04 (m, 2H), 7.68 – 7.52 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.88 (dd, $J = 17.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 2H), 2.41 (dd, $J = 17.6, 9.1$ Hz, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.34 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 218.5, 202.7, 166.1, 133.7, 130.1, 129.3, 128.7, 68.6, 50.0, 49.33, 39.2, 37.4, 35.6, 25.9, 21.5.

5.3.28 Sintesi di 2-osso-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-3-ossobicyclo[2.2.1]eptan-2-il)propil-4-metilbenzoato (**25'**) e di 2-((1*R*,4*S*)-3-ossobicyclo[2.2.1]eptan-2-il)etil-4-metilbenzoato (**25**).

La sintesi di tali addotti è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente.



Utilizzando 24.5 μ L (0.2 mmol) di (1*S*,4*R*)-3-metilenbicyclo[2.2.1]eptan-2-one e 42.2 mg (0.24 mmol) di aldeide **3k**, si sono ottenuti 37.9 mg (63%) di prodotto *endo* (**25'**). La purificazione su SiO₂ è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

Caratterizzazione.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 17.7, 4.3 Hz, 1H), 2.75 (tt, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.47 (dddd, *J* = 12.8, 9.0, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 1.38 (dddd, *J* = 13.2, 8.9, 4.4, 2.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 218.6, 202.9, 166.1, 144.5, 130.1, 129.4, 126.5, 68.5, 50.0, 49.3, 39.2, 37.4, 35.5, 25.8, 21.9, 21.5.

Nella medesima reazione, si sono ottenuti anche 5.3 mg (10%) di prodotto **25**, come miscela diastereomerica *endo/exo*, in rapporto 2:1. La purificazione su SiO₂ è avvenuta con Hex/EtOAc, 9:1.

Caratterizzazione.

Dallo spettro ¹H NMR, risulta che la somma totale dei nuclidi sia 30. Si evidenziano in **blu** i segnali appartenenti al diastereoisomero *endo*, mentre in **rosso** i segnali attribuibili al composto *exo*. Per il ¹³C-NMR, basandosi sulla letteratura, è stato possibile attribuire il segnale di C-5 [45].

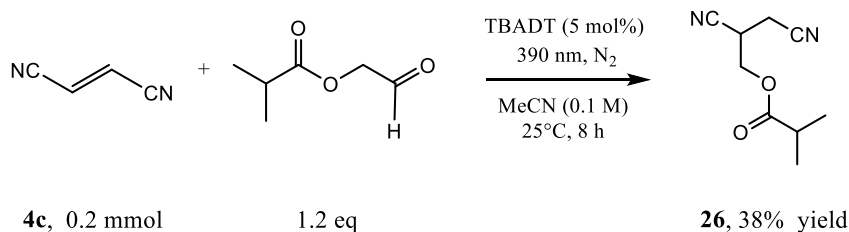
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ **8.01 – 7.96 (m, 1H)**, **7.94 – 7.88 (m, 2H)**, **7.24 (m, 2H)**, **7.19 – 7.11 (m, 1H)**, 5.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.63 (dt, *J* = 21.4, 6.2 Hz, 1H), 4.38 (td, *J* = 6.4, 1.8 Hz, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.42 (m, 5H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.85 (tt, *J* = 11.1, 5.5 Hz, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 7H), 1.49 – 1.37 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 219.1, 166.8, 143.8, 132.7, 129.7, 129.3, 127.6, 127.1, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 63.7, 51.2, 50.4, 38.8, 37.3, **29.9**, 25.8, 25.5, 21.8, **21.5**.

L'eccesso diastereomerico è del 33% in favore del prodotto *endo*.

5.3.29 Sintesi di 2,3-dicianopropil isobutirrato (26).

La sintesi di tale addotto è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente con velocità di flusso pari a 750 $\mu\text{L/h}$.



Utilizzando 15.6 mg (0.2 mmol) di fumaronitrile e 31.2 mg (0.24 mmol) di aldeide **3m**, si sono ottenuti 13.4 mg (38%) di prodotto (**26**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

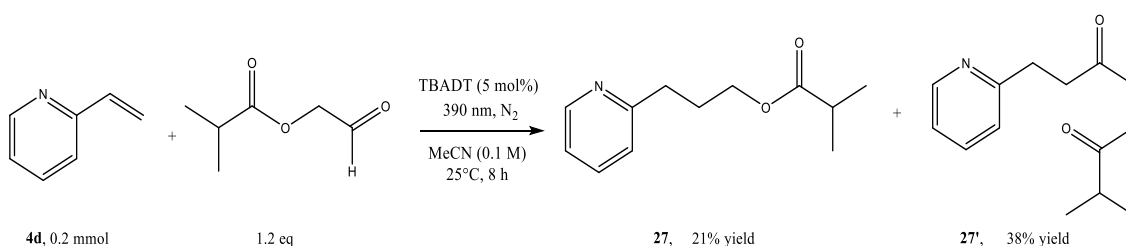
Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.41 – 4.36 (m, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 1H), 3.30 (tt, $J = 6.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 116.4, 114.9, 61.4, 33.9, 28.6, 19.0, 18.9, 18.5.

5.3.30 Sintesi di 3-(piridin-2-il)propil isobutirrato (27) e 2-osso-4-(piridin-2-il)butil isobutirrato (27').

La sintesi di tali addotti è avvenuta seguendo la *procedura D*, lavorando a temperatura ambiente, con velocità di flusso pari a 750 $\mu\text{L/h}$.



Utilizzando 21.5 μL (0.2 mmol) di 2-vinil-piridina e 31.2 mg (0.24 mmol) di aldeide **3m**, si sono ottenuti 9.69 mg (21%) di prodotto (**27**). La purificazione su SiO_2 è avvenuta con Hex/EtOAc, 85:15.

Caratterizzazione.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 – 8.47 (m, 1H), 7.60 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.53 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

6. Conclusioni

Questo lavoro di tesi ha permesso di evidenziare come i processi HAT condotti su α -ossi aldeidi protette siano influenzabili dal gruppo protettore della funzione ossidrilica.

I gruppi silil-eteri hanno dimostrato una tendenza nel prediligere la stabilizzazione del radicale decarbonilato, salvo le uniche eccezioni in cui l'accettore di Michael è la 2-vinil-piridina e i sistemi silanici sono TIPS e TBDPS. Di questi, il primo gruppo mette in evidenza come, indipendentemente dai calcoli DFT, le costanti cinetiche di decarbonilazione e di addizione rivestano sempre un ruolo cruciale, e spesso poco prevedibile, nella specificità della reazione di Giese con le α -ossi aldeidi protette. Il sistema TBDPS, invece, mette in risalto come anche per i radicali possano essere presenti effetti di stabilizzazione *long range*, oltre che al ben discusso e documentato *β -silicon-effect* nelle specie con un elettrone spaiato.

L'utilizzo dei sistemi esterei come gruppi protettori ha invece permesso di indirizzare il processo verso la sintesi di prodotti carbonilati. Sebbene l'unica indicazione su questa specificità è basata sui calcoli DFT, risulta evidente come i dati sperimentali confermino tali calcoli, portando già alla presenza di prodotti carbonilati anche a temperatura ambiente. Rimanendo, tuttavia, la competizione tra le cinetiche di decarbonilazione ed addizione, si conclude che per avere un totale controllo a favore del prodotto carbonilato, indipendentemente dall'accettore di Michael utilizzato, risulta conveniente lavorare a -15°C , temperatura che sfavorisce anche eventuali reazioni secondarie competitive, aumentando di conseguenza la resa.

Sviluppi futuri del lavoro possono essere molteplici, come capire quale sia la temperatura minima necessaria per garantire il controllo sistematico della specificità del processo, a seconda del gruppo protettore, oppure indagare con maggiore occhio critico sul motivo per il quale i sistemi esterei sfavoriscano molto di più la decarbonilazione di quanto non lo facciano i sistemi sililati che, al contrario, favoriscono la stabilizzazione dei radicali in β derivanti dalla decarbonilazione.

Bibliografia

- [1] Nicholls, T. P.; Leonori, D.; Bissember, A. C. Applications of Visible Light Photoredox Catalysis to the Synthesis of Natural Products and Related Compounds. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33* (11), 1248–1254.
- [2] Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. Direct Aldehyde C–H Arylation and Alkylation via the Combination of Nickel, Hydrogen Atom Transfer, and Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (33), 11353–11356.
- [3] Noyori, R. Insight: Green Chemistry: The Key to Our Future. *Tetrahedron* **2010**, *66* (5), 1028.
- [4] Protti, S.; Fagnoni, M.; Ravelli, D. Photocatalytic C-H Activation by Hydrogen-Atom Transfer in Synthesis. *ChemCatChem* **2015**, *7* (10), 1516–1523.
- [5] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I. Site-Selective C–H Functionalization by Decatungstate Anion Photocatalysis: Synergistic Control by Polar and Steric Effects Expands the Reaction Scope. *ACS Catal.* **2018**, *8* (1), 701–713.
- [6] Su, J.; Mo, J.-N.; Chen, X.; Umanzor, A.; Zhang, Z.; Houk, K. N.; Zhao, J. Generation of Oxyphosphonium Ions by Photoredox/Cobaloxime Catalysis for Scalable Amide and Peptide Synthesis in Batch and Continuous-Flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (5), e202112668.
- [7] Roy, M.; Sardar, B.; Mallick, I.; Srimani, D. Generation of Alkyl and Acyl Radicals by Visible-Light Photoredox Catalysis: Direct Activation of C–O Bonds in Organic Transformations. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20* (1), 1348–1375.
- [8] Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C–H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1875–1924.
- [9] Cassera, E.; Martini, V.; Morlacci, V.; Abrami, S.; Della Ca', N.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Capaldo, L. A Decarbonylative Strategy to Enhance Efficiency and Regioselectivity in Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer. *JACS Au* **2025**, *5* (7), 3491–3499.

- [10] Esposti, S.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. Acylation of Electrophilic Olefins through Decatungstate-Photocatalyzed Activation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (14), 2531–2534.
- [11] Dobiašová, H.; Jurkaš, V.; Both, P.; Winkler, M. Recent Progress in the Synthesis of α -Hydroxy Carbonyl Compounds with ThDP-Dependent Carboligases. *ChemCatChem* **2024**, *16* (15), e202301707.
- [12] Alabugin I. V., General Stereoelectronic Trends – Donors, Acceptors, and Chameleons. In *Stereoelectronic Effects*; John Wiley & Sons, Ltd, **2016**; pp 62–96.
- [13] He, X.; Zhang, Y.; Liu, S.; Zhang, W.; Liu, Z.; Zhao, Y.; Shen, X. Photocatalytic Site-Selective Radical C(Sp³)–H Aminoalkylation, Alkylation and Arylation of Silanes. *Nat. Synth* **2025**, *4* (2), 188–195.
- [14] Ibrahim, M. R.; Jorgensen, W. L. Ab Initio Investigations of the Beta-Silicon Effect on Alkyl and Cyclopropyl Carbenium Ions and Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 819–824.
- [15] Chen, S.; Fang, Z.; He, X.; Jia, Q.; Zhao, Y.; Shen, X. Photocatalytic Modular Synthesis of Functionalized Cyclotetrasiloxane (D4) Monomers toward Tailored Polysiloxanes. *Green Chem.* **2026**, *28* (1), 154–158.
- [16] Paredes, M. D.; Alonso, R. On the Radical Brook Rearrangement. Reactivity of α -Silyl Alcohols, α -Silyl Alcohol Nitrite Esters, and β -Haloacylsilanes under Radical-Forming Conditions. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (8), 2292–2304.
- [17] Zhang, Y.; Chen, J.-J.; Huang, H.-M. Radical Brook Rearrangements: Concept and Recent Developments. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (37), e202205671.
- [18] Parsaee, F.; Senarathna, M. C.; Kannangara, P. B.; Alexander, S. N.; Arche, P. D. E.; Welin, E. R. Radical Philicity and Its Role in Selective Organic Transformations. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5* (7), 486–499.

- [19] Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Some Aspects of α -(Acyloxy)Alkyl Radicals in Organic Synthesis. *Molecules* **2023**, *28* (22), 7561.
- [20] Li, Z.; Meats, H.; Alderman, T.; Noble, A. Recent Advances in Photoinduced Ketyl and Ketyl-Type Radical Generation from Aldehyde Derivatives. *Synthesis* **2025**, *57* (23), 3543–3553.
- [21] Allgäuer, D. S.; Jangra, H.; Asahara, H.; Li, Z.; Chen, Q.; Zipse, H.; Ofial, A. R.; Mayr, H. Quantification and Theoretical Analysis of the Electrophilicities of Michael Acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (38), 13318–13329.
- [22] Petti, A.; Karrasch, M. J.; Chahar, P.; Wessels, F. H.; Hölter, N.; Boser, F.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. Cyclic Bifunctional Reagents Enabling a Strain-Release-Driven Formal [3 + 2] Cycloaddition of 2H-Azirines by Cascade Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147* (16), 13276–13285.
- [23] Ray, R.; Jana, R. D.; Bhadra, M.; Maiti, D.; Lahiri, G. K. Efficient and Simple Approaches Towards Direct Oxidative Esterification of Alcohols. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (47), 15618–15624.
- [24] Ravkina, V.; Dräger, G.; Droste, J.; Schwörer, S.; Hassanin, A.; Davari, M. D.; Kirschning, A. Expanding the “Terpenome”: Diterpene Synthases Accept GGPP-Ether Substrates. *ACS Catal.* **2025**, *15* (9), 6796–6811.
- [25] Davis, O. A.; Bull, J. A. Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Oxetanes by Rhodium-Catalyzed O-H Insertion and C-C Bond-Forming Cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (51), 14230–14234.
- [26] Cornil, J.; Echeverria, P.-G.; Reymond, S.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Guérinot, A.; Cossy, J. Synthetic Studies toward the C14–C29 Fragment of Mirabalin. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), 4534–4537.
- [27] Chen, J.; Chen, X.; Willot, M.; Zhu, J. Asymmetric Total Syntheses of Ecteinasidin 597 and Ecteinasidin 583. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (47), 8028–8032.

- [28] Jäger, C.; Nieger, M.; Rissanen, K.; Deska, J. Multienzymatic Synthesis of γ -Lactam Building Blocks from Unsaturated Esters and Hydroxylamine. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26 (39).
- [29] Ballaschk, F.; Bensberg, K.; Crone, B.; Kirsch, S. F.; Menz, H. Synthesis of the Monomeric Counterpart of Marinomycin A and B. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22 (25), 5127–5133.
- [30] Rikimaru, K.; Wakabayashi, T.; Abe, H.; Tawaraishi, T.; Imoto, H.; Yonemori, J.; Hirose, H.; Murase, K.; Matsuo, T.; Matsumoto, M.; Nomura, C.; Tsuge, H.; Arimura, N.; Kawakami, K.; Sakamoto, J.; Funami, M.; Mol, C. D.; Snell, G. P.; Bragstad, K. A.; Sang, B.-C.; Dougan, D. R.; Tanaka, T.; Katayama, N.; Horiguchi, Y.; Momose, Y. Structure–Activity Relationships and Key Structural Feature of Pyridyloxybenzene-Acylsulfonamides as New, Potent, and Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) γ Agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (10), 3332–3358.
- [31] Eisenberg, C.; Knochel, P. Catalytic Asymmetric Preparation of Polyfunctional Protected 1,2-Diols and Epoxides. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (14), 3760–3761.
- [32] Mear, S. J.; Nguyen, L. V.; Rochford, A. J.; Jamison, T. F. Synthesis of ($\pm$)-Emtricitabine and ($\pm$)-Lamivudine by Chlorotrimethylsilane–Sodium Iodide-Promoted Vorbrüggen Glycosylation. *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (5), 2887–2897.
- [33] Denmark, S. E.; Seierstad, M.; Herbert, B. Tandem Cycloaddition Chemistry of Nitroalkenes: Preparative and Theoretical Studies on the Stereochemical Course of [3 + 2] Cycloaddition of Cyclic Nitronates. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (3), 884–901.
- [34] Chatterjee, S.; Acharyya, R. K.; Pal, P.; Nanda, S. Synthetic Studies towards Naturally Occurring γ -(Z)/(E)-Alkylidenebutenolides through Bimetallic Cascade Cyclization and an Adventitious Photoisomerization Method. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20 (12), 2473–2499.
- [35] Targel, T.; Ramesh, P.; Portnoy, M. Domino Two-Step Oxidation of β -Alkoxy Alcohols to Hemiacetal Esters: Linking a Stoichiometric Step to an Organocatalytic Step with a Common Organic Oxidant. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (23), 3017–3021.

- [36] Behr, A.; Toepell, S. Comparison of Reactivity in the Cross Metathesis of Allyl Acetate-Derivatives with Oleochemical Compounds. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2015**, *92* (4), 603–611.
- [37] Ručigaj, A.; Krajnc, M. Optimization of a Crude Deoxyribose-5-Phosphate Aldolase Lyzate-Catalyzed Process in Synthesis of Statin Intermediates. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (5), 854–862.
- [38] Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of 1,n-Linear Diols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (21), 4888–4892.
- [39] Capim, S. L.; Carneiro, P. H. P.; Castro, P. C.; Barros, M. R. M.; Marinho, B. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. Design, Prins-Cyclization Reaction Promoting Diastereoselective Synthesis of 10 New Tetrahydropyran Derivatives and *in Vivo* Antinociceptive Evaluations. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 1–11.
- [40] Protti, S.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. Solar Light-Driven Photocatalyzed Alkylations. Chemistry on the Window Ledge. *Chem. Commun.* **2009**, No. 47, 7351–7353.
- [41] Yang, H.; Carter, R. G. Development of an Enantioselective Route toward the Lycopodium Alkaloids: Total Synthesis of Lycopodine. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (15), 4929–4938.
- [42] DeAngelis, C. J.; Goyal, G.; Liss, M. J.; Budwitz, J. E.; Herlihy, M. S.; Conner, A. V.; Wheeler, S. E.; Ma, P.; Li, M.; Houk, K. N.; Newton, C. G. Ketenimines as Aza-Dienophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147* (7), 6087–6094.
- [43] Gladfelder, J. J.; Ghosh, S.; Podunavac, M.; Cook, A. W.; Ma, Y.; Woltornist, R. A.; Keresztes, I.; Hayton, T. W.; Collum, D. B.; Zakarian, A. Enantioselective Alkylation of 2-Alkylpyridines Controlled by Organolithium Aggregation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (38), 15024–15028.
- [44] Danahy, K. E.; Cooper, J. C.; Van Humbeck, J. F. Benzylic Fluorination of Aza-Heterocycles Induced by Single-Electron Transfer to Selectfluor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (18), 5134–5138.

[45] Krotz, A.; Helmchen, G. Total Syntheses, Optical Rotations and Fragrance Properties of Sandalwood Constituents: (–)-(Z)- and (–)-(E)- β -Santalol and Their Enantiomers, Ent- β -Santalene. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994* (6), 601–609.

Ringraziamenti

Questa tesi è stata possibile solo grazie all'aiuto del mio relatore, prof. Maurizio Fagnoni e all'intero PhotoGreen Lab, in particolare ad Elena Cassera che mi ha condotto in questo progetto e al prof. Davide Ravelli senza il quale non sarebbe stato per me possibile l'impostazione dei calcoli termodinamici computazionali; a voi, e più in generale all'intero gruppo di laboratorio, va il mio più sincero grazie. A questi, si aggiunge una sentita riconoscenza e gratitudine verso il prof. Alessio Porta, e a tutti i membri del suo gruppo di ricerca, per avermi insegnato a gestire l'ozonolisi, reazione resasi estremamente utile per questo lavoro. Infine, un grazie sincero a coloro che in casa mi sono stati vicini, soprattutto Alice che con tanta pazienza mi è stata accanto aiutandomi nei controlli finali di questo lavoro e agli amici, in particolare Luca, Andrea, Mattia e Rita che si sono sempre rilevati buoni ascoltatori, rendendo questo internato di tesi piacevole anche nei momenti di minimo. Questa tesi è anche in parte vostra, oltre che di mio nonno Paolo che, ovunque lui sia, sarà orgoglioso di suo nipote.