UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Chimica

Direttore Ch.mo Prof. Mauro Freccero

Corso di Laurea Magistrale in Chimica

Scissione ossidativa di olefine rodio catalizzata: ottimizzazione, selettività e campo d'applicazione

Relatore:

Ch.mo Prof. Giuseppe Zanoni

Correlatore:

Dr. Emanuele Casali

Anno accademico 2025 / 2026

Tesi di Laurea Magistrale di:

Andrea Bruno

INDICE

ABSTRACT.....*4*

1 INTRODUZIONE.....*13*

1.1 Metodo storico di scissione ossidativa: Ozonolisi.....**13**

1.1.1 Pericolo di esplosione degli ozonuri.....17

1.1.2 Tossicità estrema dell'ozono.....19

1.2 Alternative all'ozonolisi: l'impiego di complessi di Osmio e Rutenio.....**21**

1.2.1 Ossidazione con OsO_4: applicazioni e criticità.....21

1.2.2 Le linee guida EMA sui metalli di transizione.....23

1.2.3 Scissione ossidativa: il metodo al $RuCl_3$.....24

1.3 La fotocatalisi come alternativa all'ozonolisi: dall'attivazione dell'ossigeno ai nitroareni.....**26**

1.3.1 Scissione ossidativa mediata da ossigeno singoletto.....26

1.3.2 L'impiego dei nitroareni nella reazione di scissione ossidativa.....30

1.3.3 L'approccio del gruppo di Leonori: scissione ossidativa fotocatalizzata dai nitroareni.....33

1.4 I Sali di Solfonio.....**40**

1.4.1 La chimica dei Sali di solfonio.....41

1.4.2 Sintesi di Isochinoline via Intermedio Metallo-Nitrene.....43

1.4.3 Scissione Ossidativa dei Legami C=C Promossa dal sale di N-(solfonio)solfilimmina.....44

2 SCOPO DELLA TESI.....*46*

3 RISULTATI E DISCUSSIONI.....*48*

3.1 Ottimizzazione delle condizioni di reazione.....**48**

3.2 Regioselettività e chemoselettività del geranil acetato.....**50**

3.3 Studio della regioselettività su analoghi del geranil acetato.....**50**

3.4 Reattività su sistemi stirenici: valutazione degli effetti elettronici.....**54**

3.5 Reattività e selettività su strutture naturali più complesse.....**56**

3.6 Studio della reattività su strutture complesse funzionalizzate.....**58**

4 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.....*60*

5 PROCEDURE SPERIMENTALI.....*62*

5.1 Substrati inerti alle condizioni di reazione.....**75**

5.2 Sintesi substrati.....79

6 BIBLIOGRAFIA.....86

ABSTRACT

Carbonyl compounds represent a class of molecules of fundamental importance in organic chemistry, acting as key intermediates for the synthesis of complex molecules, natural products, and active pharmaceutical ingredients Consequently, the development of efficient methodologies for their generation, particularly through the oxidative cleavage of alkenes, has always been a priority in synthetic chemistry.

Historically, ozonolysis has been the benchmark transformation for this purpose.

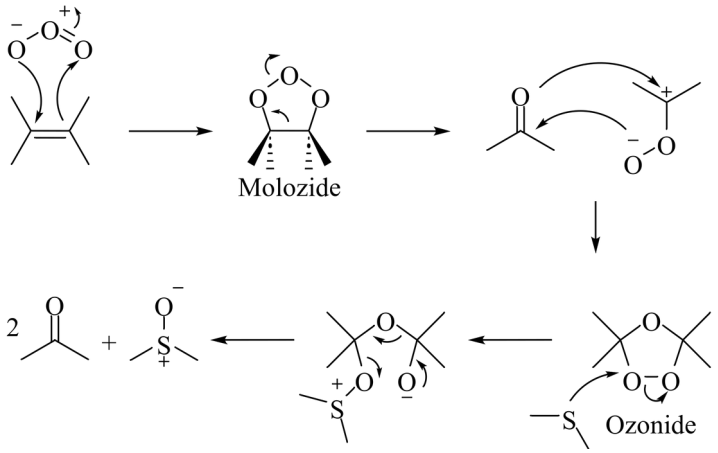


Figure 1: ozonolysis mechanism.

However, despite its undeniable versatility, this technique presents severe safety issues. According to the Criegee mechanism, the reaction leads to the formation of thermodynamically highly unstable intermediates, such as secondary ozonides and various polymeric peroxides. Although traditionally performed at cryogenic temperatures (-78 °C) to stabilize these intermediates, these extreme conditions actually hinder molecular diffusion. This forces the reactive fragments to recombine into highly explosive cyclic ozonides, posing a severe risk of detonation, particularly upon accidental warming or during the isolation phases This is further compounded by the extreme respiratory toxicity of ozone gas itself,

which requires the use of high-performance fume hoods and dedicated neutralization systems.

To overcome these drawbacks, alternative methods based on high-oxidation-state transition metal oxides, such as osmium tetroxide (OsO_4) and ruthenium chloride ($RuCl_3$), have been developed over the years. Although these methods avoid the risk of explosion, they introduce equally severe issues related to their intrinsic toxicity.

More recently, to align with the principles of green chemistry, research has shifted towards metal-free photocatalytic approaches. Among the most promising methods stands the photocatalyzed oxidative cleavage mediated by nitroarenes, developed by the Leonori group.

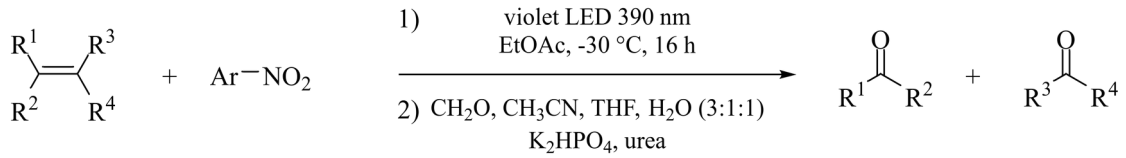


Figure 2: nitroarene-mediated oxidative cleavage mechanism.

By exploiting violet LED irradiation (390 nm), nitroarenes are photoexcited to their triplet state ($^3N^*$), becoming capable of attacking the double bond to form a stable and safe-to-handle 1,3,2-dioxazolidine intermediate (*N-doped ozonide*). However, although this methodology solves the problems related to metal toxicity and ozone hazards, it suffers from the intrinsic limitations of photocatalysis: the need for specific equipment and the dependence on the Beer-Lambert law (which governs optical absorption), factors that make the industrial scale-up of the process extremely complex.

In light of the technical and scale-up limitations intrinsic to photocatalysis, the development of oxidative cleavage protocols that operate under mild thermal

conditions, using stable and easily handled reagents, is deemed essential. The present research activity fits into this context, originating from an unexpected reactivity observed during studies on nitrene chemistry.

The starting point was the use of *S*-aminodibenzothiophenium salts, specifically the *N*-(sulfonium)sulfilimine salt (Figure 3) originally developed by the Alcarazo group as a reagent for electrophilic amination.

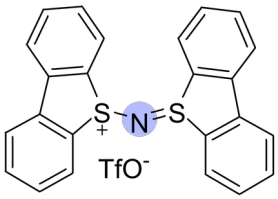


Figure 3: chemical structure of the *N*-(sulfonium)sulfilimine salt.

The reactivity of this molecule relies on the polarity reversal (*umpolung*) of the nitrogen atom, induced by the electron-withdrawing effect of the adjacent sulfur atoms. Historically, to achieve the transfer of the nitrene group to olefins (e.g., via aziridination), the salt is activated using the $Rh_2(esp)_2$ (Figure 4) metal complex.

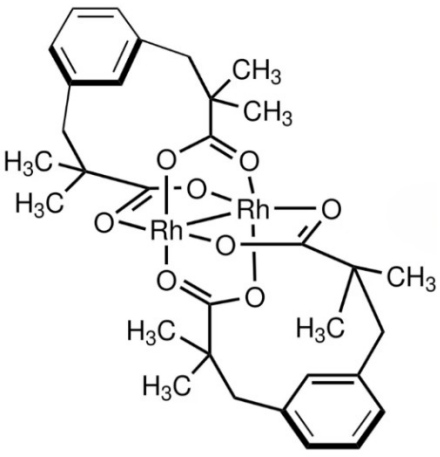


Figure 4: bis[rhodium(α, α, α', α'-tetramethyl-1,3-benzenedipropionate.

During preliminary investigations, when subjecting geranyl acetate (**9a**) to these exact conditions, a radical deviation from the literature was observed: the system did not yield the expected nitrogen insertion (aziridination), but instead triggered a clean oxidative cleavage of the carbon-carbon double bond, generating the corresponding carbonyl fragment.

The discovery of this cleavage, promoted by the *N*-(sulfonium)sulfilimine salt and the $Rh_2(esp)_2$ catalyst, lays the foundation for a highly innovative synthetic methodology capable of offering formidable operational advantages over traditional methods:

- **Mild thermal conditions:** Unlike ozonolysis, which requires cryogenic temperatures (-78 °C) to manage the reactivity of unstable peroxides, this new process proceeds efficiently at room temperature.
- **Safety and handleability:** The protocol eliminate the need to use toxic and explosive gases (ozone) or highly volatile heavy metals (such as OsO_4 or RuO_4). Both the $Rh_2(esp)_2$ catalyst and the reagent salt are stable solids at room temperature, ensuring high handleability and neutralizing the risks of toxic inhalation.
- **Use of wet solvents:** The reaction does not require strictly anhydrous solvents, Schlenk lines, or an inert atmosphere. The process is indeed carried out in "*wet*" dichloromethane (DCM) (saturated with HPLC-grade water), where trace amounts of water actively participate as a nucleophile to promote the hydrolysis of intermediates and release the carbonyl products.

To maximize the efficiency of the process, the initial phase of the study focused on optimizing the reaction conditions, using geranyl acetate as the model substrate and working in collaboration with the Alcarazo research group. The screening (**Paragraph 3.1**) revealed a strong dependence of the reactivity on the nature of the solvent and the base. The use of coordinating solvents (such as THF and MeCN) completely inhibited the reaction, likely due to the binding of these molecules to

the active sites of the rhodium complex, thereby poisoning the catalyst. In contrast, the use of a non-coordinating chlorinated solvent like DCM reactivated the catalytic cycle. Furthermore, the presence of trace amounts of water in the solvent ("*wet*" DCM) was proven to be crucial: water acts as a nucleophile to promote the hydrolysis of intermediates, driving the reaction toward the carbonyl products. Finally, to maximize conversion, the use of a sterically hindered base (2,6-di-tert-butylpyridine, 2,6-DTBP) proved essential. The optimized standard conditions (Figure 5) therefore require: 1.2 eq. of salt (*N*-(sulfonium)sulfilimine), 1.2 eq. of 2,6-DTBP, and 1 mol% of $Rh_2(esp)_2$ in *wet* DCM at room temperature.

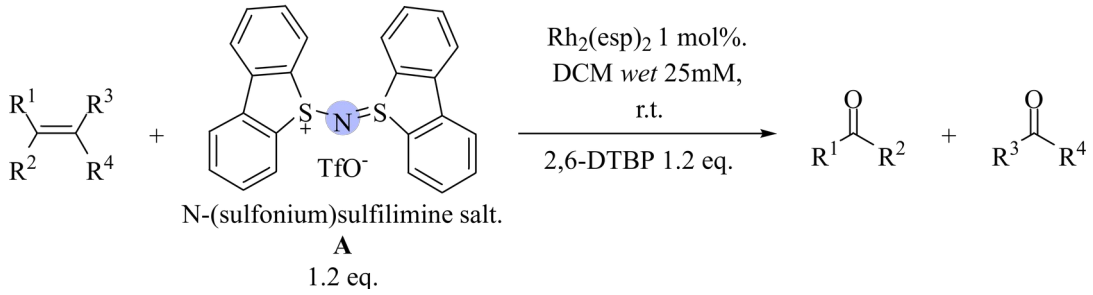


Figure 5: standard reaction conditions.

Subjecting geranyl acetate (**9a**, Figure 6) to these conditions afforded the oxidative cleavage product in an excellent 80% yield. The most relevant finding is the dual selectivity of the system. From a chemoselectivity standpoint, the ester group (acetate) was preserved intact without undergoing hydrolysis. Regarding regioselectivity, the system discriminated almost perfectly between the two trisubstituted double bonds, performing the cleavage almost exclusively on the terminal olefin, with a regioisomeric ratio (rr) of 99:1.

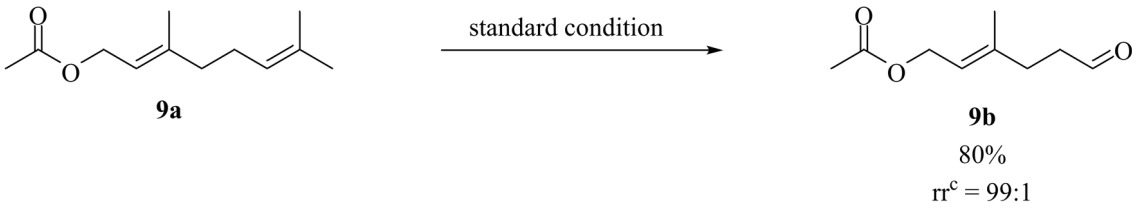


Figure 6: chemo- and regioselective oxidative cleavage of geranyl acetate.
rr^c: regioisomeric ratio between the external and internal double bond determined by ^{1}H-NMR spectroscopic analysis on the crude reaction mixture.

This regiochemical control is attributable to different electron densities and spatial accessibility: the internal double bond is indeed electron-poor (due to the inductive effect) and sterically hindered by the proximity of the acetate group.

To confirm the factors governing regioselectivity, a broad library of aryl and heteroaryl analogs was synthesized in which the acetate group was replaced by various aromatic cores.

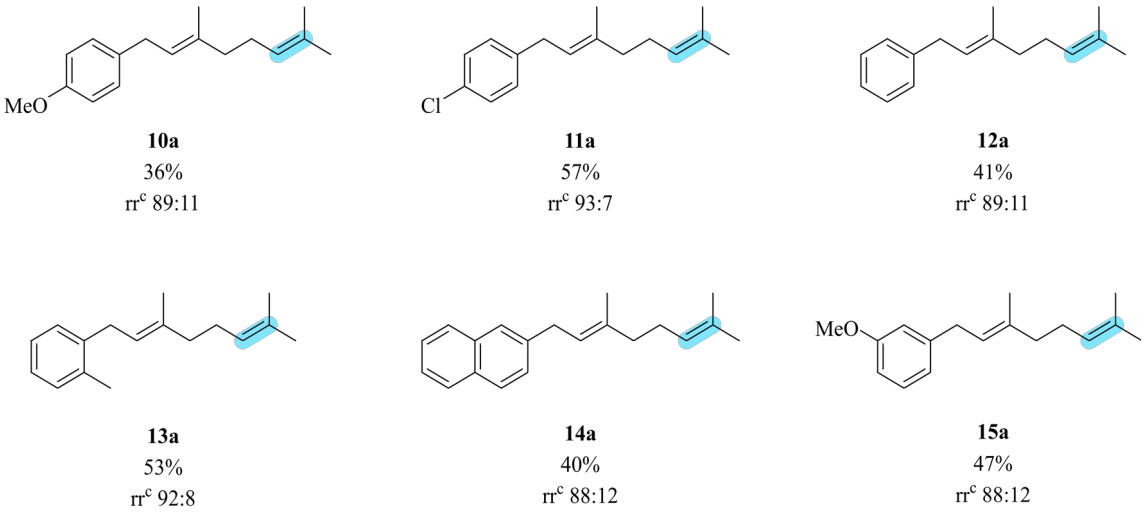


Figure 7: oxidative cleavage of aryl derivatives.

Investigation into electronic effects demonstrated that the introduction of electron-donating groups (**10a** and **15a**) maintains high regioselectivity (rr ≈ 89:11). Conversely, a deactivating group like chlorine in the *para* position further improved selectivity (rr 93:7), while also providing the highest isolated yield (57%). The introduction of steric bulk (**13a** and **14a**) also did not compromise the process, ensuring excellent regioisomeric ratios (92:8 and 88:12, respectively).

After clarifying the behavior of the system on linear polyenes, the investigation continued by evaluating the influence of electron density on conjugated styrenic systems. Since the double bond in these substrates is directly conjugated to the benzene ring, its reactivity is strictly governed by substituent effects.

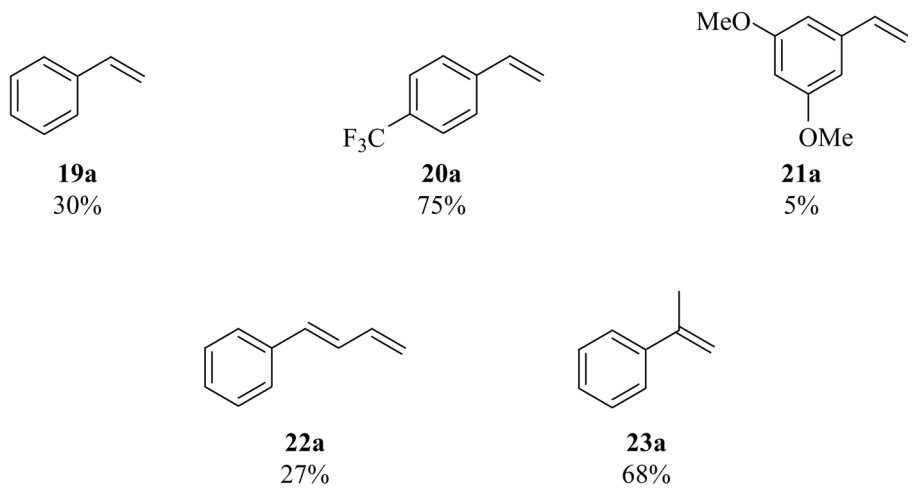
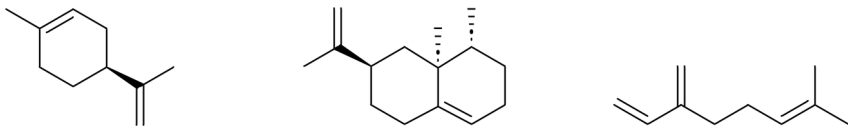


Figure 8: evaluation of electronic effects in the oxidative cleavage of styrenic olefins.

Taking unsubstituted styrene (**19a**) as a reference (30% yield), it was observed that the introduction of strongly electron-withdrawing groups (such as a *para*-trifluoromethyl group, **20a**) drastically increases cleavage efficiency, reaching a 75% yield. Conversely, electron enrichment of the ring via donating groups (as in 3,5-dimethoxystyrene, **21a**) almost entirely inhibited the process (5% yield), likely favoring competitive side reaction pathways. Evaluating the structural variations

of the double bond, the system proved to tolerate alpha-position steric hindrance well: the cleavage of α-methylstyrene (**23a**) indeed afforded the corresponding acetophenone in a good 68% yield. Less efficient was the reaction on dienic substrates fully conjugated with the aromatic ring, such as **22a**, whose fragmentation stopped at 27%.

Moving on to natural terpenic structures of greater architectural complexity, the system highlighted both its potential and its steric limitations.



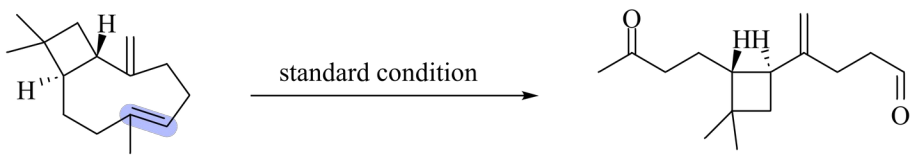
24a
no reaction

25a
no reaction

26a
no reaction

Figure 9: polyenic substrates found to be inert under the reaction conditions.

A total lack of reactivity was observed on molecules such as (S)-(-)-limonene (**24a**) and (+)-valencene (**25a**). In these cases, the steric hindrance generated by the cyclic systems and the reduced nucleophilicity of the isopropenyl fragments act as a kinetic barrier, preventing the rhodium complex from accessing the double bonds. Similarly, the strong electronic delocalization within the conjugated diene system of myrcene renders the olefin insufficiently nucleophilic for the attack, resulting in inertness. In contrast, the cleavage was successfully achieved on β-caryophyllene (64 % yield).



27a

27b
64 %

Figure 10: oxidative cleavage of β-caryophyllene.

The overcoming of steric hindrance in this substrate is driven by high ring strain: the *trans* geometry of the endocyclic olefin within a nine-membered ring generates remarkable torsional strain, making the ring opening thermodynamically and kinetically favored.

1 INTRODUZIONE

1.1 Metodo storico di scissione ossidativa: Ozonolisi

I composti carbonilici rappresentano un'ampia classe di molecole organiche che trovano impiego nella quasi totalità dei processi di sintesi, fungendo da intermedi nella sintesi di molecole complesse, principi attivi farmaceutici e prodotti naturali. Tra questi troviamo il pregnenolone, un ormone steroideo endogeno, che grazie alla sua spiccata reattività, viene utilizzato come *building block* in numerose reazioni per lo sviluppo di nuove molecole bioattive. Come illustrato nello schema Figura INTRODUZIONE-1, il pregnenolone è impiegato come precursore per la sintesi di pseudo-prodotti naturali (**A**). Sfruttando la reattività del gruppo chetonico, è infatti possibile assemblare direttamente un anello eterociclico sull'impalcatura steroidea.[1]

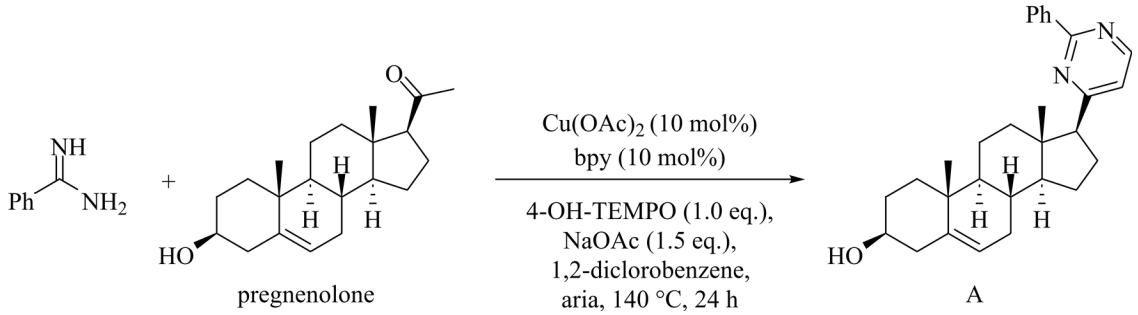


Figura INTRODUZIONE-1: sintesi di un derivato pirimidinico a partire dal pregnenolone.[1]

Un'ulteriore applicazione strategica dei composti carbonilici riguarda la sintesi dei tiazoli, eterocicli di fondamentale importanza in ambito biologico, in quanto presenti in numerosi principi attivi e vitamine (come la Tiamina).[1] In ambito farmaceutico, i derivati tiazolici sono impiegati nella sintesi di sulfamidici, agenti antibatterici e molecole studiate per contrastare la resistenza agli antibiotici

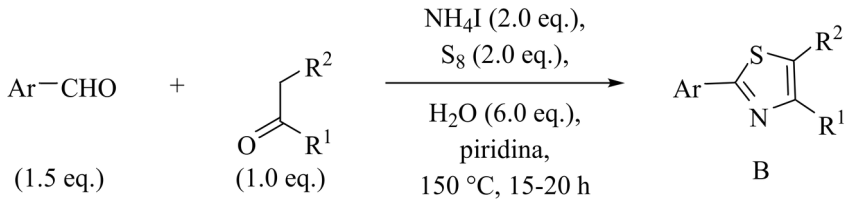


Figura INTRODUZIONE-2*:* sintesi tiazolo.[1]

Nell'esempio in Figura INTRODUZIONE-2, vengono sintetizzati sfruttando una condensazione multicomponente tra un chetone e un'aldeide in presenza di ioduro di ammonio e zolfo elementare, per ottenere il nucleo tiazolico **B**.[1] A questo proposito, i composti carbonilici si rivelano precursori di inestimabile valore nella maggior parte dei processi di sintesi. La loro intrinseca reattività risiede nel gruppo C=O, dove, da un lato, la marcata polarizzazione del legame rende il carbonio carbonilico un eccellente elettrofilo, predisponendolo a un'ampia varietà di addizioni nucleofile. Dall'altro lato, la notevole acidità dei protoni legati al carbonio in α consente la formazione di enolati ed enoli, aprendo la via alla formazione di nuovi legami carbonio-carbonio.

Data la loro importanza come intermedi sintetici, lo sviluppo di metodologie di sintesi efficienti per generare il gruppo carbonilico a partire da precursori ampiamente disponibili rappresenta una priorità. Per questo scopo, la scissione ossidativa degli alcheni per formare composti carbonilici è una delle trasformazioni fondamentali e storiche nella chimica organica sintetica.

Il primo metodo per il cleavage ossidativo riguarda l'Ozonolisi degli alcheni, questa reazione è degna di nota in quanto rappresenta uno dei pochi esempi di rottura di un legame carbonio-carbonio. La reazione in questione risale al 1845, dove, mediate gli studi di Christian Friedrich Schönbein, venne identificato l'ozono e successivamente studiata la sua capacità di reagire con i composti insaturi. [2]

Il meccanismo di questa reazione è stato al centro di numerosi dibattiti per oltre un secolo, fino al 1975 quando Rudolf Criegee propose il suo modello di meccanismo.[3]

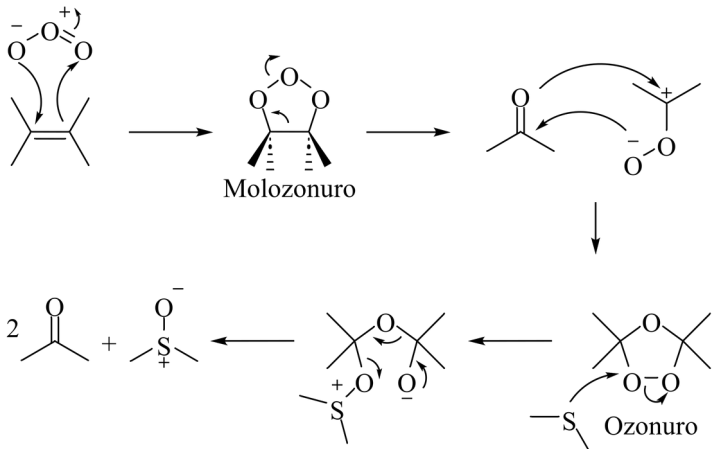


Figura INTRODUZIONE-3*:* meccanismo ozonolisi.[3]

L'alchene viene sciolto in un solvente inerte, come per esempio il diclorometano (DCM), e una corrente di ozono viene fatta gorgogliare nella soluzione. Il *work-up* della miscela avviene in ambiente acquoso con l'ausilio del dimetilsolfuro (DMS). Secondo il modello di Criegee (Figura INTRODUZIONE-3), l'ozono agisce come un 1,3-dipolo che dà una cicloaddizione [3+2] sull'alchene per formare il primo addotto instabile chiamato Molozonuro. Lo spostamento degli elettroni di valenza del molozonuro porta alla scissione di un legame carbonio-carbonio e di un legame ossigeno-ossigeno.[3] I frammenti risultanti si combinano tra loro mediante una cicloaddizione formando l'intermedio Ozonuro. Durante la fase di *work-up*, il DMS agisce da nucleofilo attaccando l'ossigeno dell'ozonuro.[4] Questo impedisce la formazione di perossidi ed evita così la sovra-ossidazione dei prodotti.

L'importanza di questa reazione risiede nella sua notevole versatilità sintetica. Modificando le condizioni di *work-up*, è infatti possibile determinare la natura dei prodotti finali. Un *work-up* riduttivo in presenza di DMS, come nell'esempio visto in precedenza, porta alla formazione esclusiva di aldeidi o chetoni. Al contrario, operando in condizioni ossidative, utilizzando H_2O_2, le aldeidi inizialmente

generate dalla scissione subiscono un'ulteriore ossidazione, fornendo i corrispondenti acidi carbossilici.[5]

L'importanza sintetica dell'ozonolisi trova applicazione nell'industria farmaceutica, dove questa reazione viene impiegata per la produzione su larga scala di principi attivi e farmaci. Un esempio importante è rappresentato dalla sintesi dell'oxandrolone, uno steroide anabolizzante di grande rilevanza clinica che viene tuttora impiegato per contrastare la perdita di massa muscolare e il dolore osseo associato all'osteoporosi. [6]

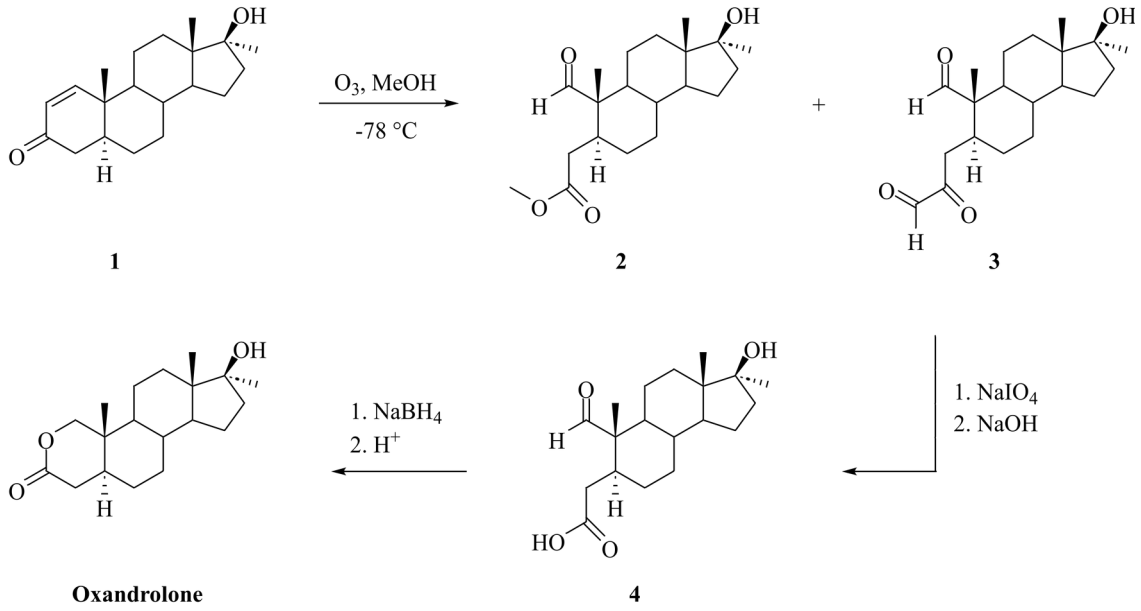


Figura INTRODUZIONE-4: sintesi oxandrolone.[6]

Come riportato nella Figura INTRODUZIONE-4, a seguito di un'ozonolisi, la reazione porta alla formazione di una miscela di due prodotti principali: il metil estere **2** e la cheto-dialdeide **3**. Per convergere all'unico prodotto desiderato, questa miscela viene sottoposta a una sequenza ossidativa in presenza di $NaIO_4$ e NaOH. L'azione del $NaIO_4$ promuove una reazione di Malaprade sul composto **3**, ossidandolo ad acido carbossilico, mentre l'ambiente basico garantisce la simultanea idrolisi del gruppo metil-estere del composto **2**.[6] A seguito di questi

trattamenti, viene ottenuto il composto **4**, successivamente convertito ad alcol mediante una riduzione con $NaBH_4$. La successiva acidificazione dell'ambiente di reazione promuove un'immediata esterificazione intramolecolare (lattonizzazione) tra il gruppo ossidrilico appena generato e l'acido carbossilico. Tale processo porta alla chiusura definitiva dell'anello, fornendo l'oxandrolone con un'eccellente resa.[6]

Nonostante l'eccellente efficienza della reazione, l'ozonolisi presenta limiti operativi e criticità di sicurezza per la sintesi moderna:

1.1.1 Pericolo di esplosione degli ozonuri

Il problema principale associato all'ozonolisi è la stabilità degli intermedi di reazione; infatti, secondo il meccanismo di Criegee (Figura INTRODUZIONE-3), gli ozonuri secondari (1,2,4-triossolani) e i perossidi polimerici che possono formarsi come intermedi o sottoprodotti, in particolare nelle reazioni di substrati stericamente impediti o ciclici, sono termodinamicamente molto instabili. Con l'accumulo di questi perossidi ciclici, un innalzamento accidentale della temperatura durante le fasi di isolamento potrebbe scatenare violente detonazioni. Quindi, per ragioni di sicurezza, è estremamente sconsigliato di portare a secco le soluzioni di reazione prima che i perossidi siano stati interamente decomposti.[3]

Tipicamente l'ozonolisi veniva condotta in solventi aprotici, come il DCM, il cloroformio o l'esano; questo per limitare la reattività del sistema.

Tuttavia, è stato dimostrato che l'uso di tali solventi dovrebbe essere evitato per ragioni di sicurezza. Come dimostrato in Figura INTRODUZIONE-5, in un solvente aprotico il frammento zwitterionico (l'ossido di carbonile) generato dalla scissione del molozonuro primario non trova partner con cui interagire nel mezzo di reazione e tende quindi a ricombinarsi istantaneamente con l'aldeide o il chetone appena generati dalla frammentazione, formando il classico ozonuro secondario **6**, una specie ciclica ad alta energia contenente il debole legame O-O, fortemente propensa alla detonazione.[7]

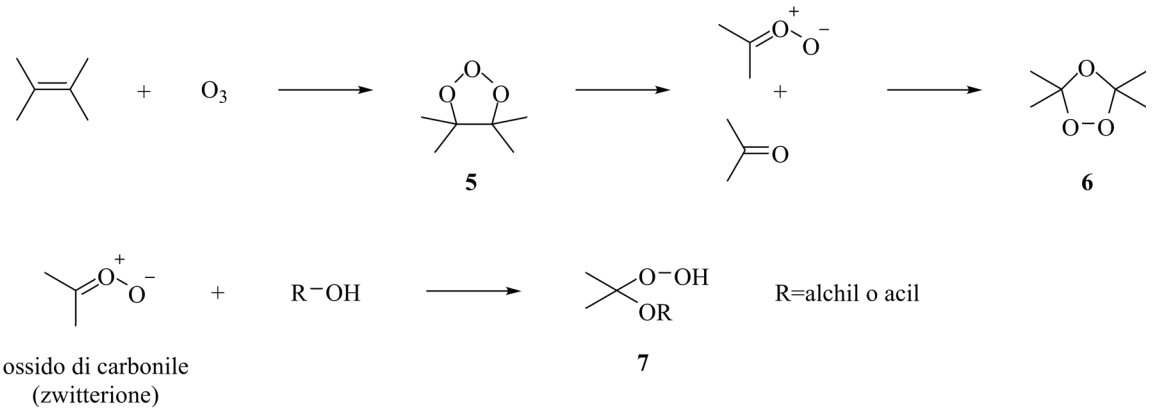


Figura INTRODUZIONE-5: meccanismo ozonolisi con solventi polari protici.[7]

Per arginare questo problema è stato condotto uno *screening* dei solventi, utilizzando solventi polari protici, come il metanolo, l'etanolo o l'acido acetico. In queste condizioni, il solvente partecipa attivamente alla reazione comportandosi da nucleofilo: le molecole di alcol o acido circondano e legano lo zwitterione prima che esso possa ricombinarsi con il frammento carbonilico, trasformandolo in un idroperossido alcossidico **7** o acilossidico. Queste strutture acicliche e lineari risultano termodinamicamente molto più stabili, sicure da manipolare e nettamente più facili da ridurre nei successivi passaggi di *work-up*.[7] A questo punto con l'aggiunta del DMS verrà espulso l'alcol per rilasciare il secondo frammento carbonilico desiderato.

Oltre alla scelta del solvente, per mitigare il pericolo di esplosione esiste un altro aspetto che riguarda la gestione della temperatura. Il metodo tradizionale di Criegee impone di condurre la reazione a temperature criogeniche (tipicamente a -78 °C) per stabilizzare i perossidi prodotti.[3] In realtà, temperature così estreme favoriscono proprio la formazione degli ozonuri esplosivi anziché prevenirla. A -78 °C, infatti, la scarsa agitazione termica e l'aumento della viscosità limitano la diffusione molecolare. Quando il molozonuro primario si spezza, lo zwitterione e il

frammento carbonilico rimangono confinati l'uno vicino all'altro. La ridotta distanza tra le due specie favorisce con un'alta probabilità una loro ricombinazione a dare l'ozonuro ciclico esplosivo.[7]

Per ottimizzare la sicurezza, la reazione deve essere condotta a temperature comprese tra i -20 °C e i -5 °C nel caso degli alcoli (o fino a +10 °C per reazioni in acido acetico). A queste temperature, il sistema possiede l'energia cinetica sufficiente affinché i due frammenti appena generati si allontanino rapidamente l'uno dall'altro (diffusione). L'aumento della distanza tra l'ossido di carbonile e il carbonile inibisce la via di ricombinazione intramolecolare, concedendo al solvente protico la mobilità e il tempo necessari per intrappolare efficacemente lo zwitterione sotto forma di idroperossido aciclico.[7]

1.1.2 Tossicità estrema dell'ozono

L'ozono è un gas con un'elevata tossicità respiratoria. I suoi drastici effetti fisiologici furono documentati già dal 1851 dallo stesso Schönbein, il quale riportò come l'esposizione provocasse costrizione toracica, irritazione delle mucose respiratorie e risultasse letale per piccoli animali in breve tempo.[2]

Questa vulnerabilità dell'apparato respiratorio ha una spiegazione biochimica e anatomica. Sebbene l'ozono non penetri direttamente all'interno delle cellule, esso si dissolve e reagisce nel sottile strato di fluido che riveste l'epitelio polmonare (**ELF**, *Epithelial Lining Fluid*). I polmoni umani presentano una superficie totale di circa 70 m^2, ma questo strato di fluido protettivo è spesso appena 0,1 μm, per un volume complessivo di soli 17-20 mL. A causa di un volume così ridotto, l'ELF contiene una quantità minima di antiossidanti fisiologici, che risulta insufficiente per neutralizzare la presenza dell'ozono inalato. [8]

Reagendo in questo sottile strato acquoso, l'ozono genera molecole tossiche che innescano un importante stato infiammatorio. Inoltre, un'esposizione prolungata fa sì che il sistema respiratorio rilasci costantemente un'enorme quantità di composti

tossici e radicalici nel circolo sanguigno, i quali possono raggiungere organi vitali causando gravi patologie.[8]

Per queste ragioni, nelle sintesi moderne, è indispensabile lavorare in cappe aspiranti eccellenti. Inoltre, il gas in eccesso che fuoriesce dal reattore deve essere obbligatoriamente neutralizzato, convogliandolo ad esempio in una soluzione a base di ioduro di potassio o tiosolfato per evitare qualsiasi rilascio accidentale nell'ambiente di lavoro.[8]

1.2 Alternative all'ozonolisi: l'impiego di complessi di Osmio e Rutenio

Nonostante la sua utilità sintetica, l'ozonolisi presenta sfide tecniche e problemi di sicurezza non trascurabili a causa della natura esplosiva degli intermedi e della tossicità del gas stesso. È quindi necessario trovare nuovi metodi di scissione ossidativa per aggirare l'uso dell'ozono. Fra i nuovi metodi alternativi, troviamo approcci basati su ossidi di metalli pesanti ad alto stato di ossidazione. Uno dei metodi più menzionati e funzionali è la scissione ossidativa mediata da OsO_4 e $NaIO_4$ (Figura INTRODUZIONE-6).[9]

1.2.1 Ossidazione con OsO_4: applicazioni e criticità

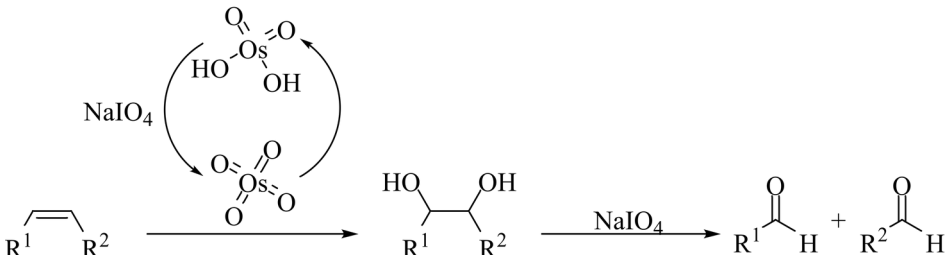


Figura INTRODUZIONE-6: meccanismo ossidazione Lemieux-Johnson.[9]

Tuttavia, questa reazione presenta degli svantaggi dovuti alle basse rese di reazione e all'innesco di reazioni secondarie competitive. Nello specifico, l'intermedio diolico generato dall'azione dell'osmio tende a subire una sovra-ossidazione, portando alla formazione di α-idrossi chetoni come sottoprodotti indesiderati che abbassano la resa del prodotto carbonilico. Un ulteriore problema di questo metodo è legato al pH della miscela di reazione, che risulta essere fortemente acido (circa pH 2). Questo ambiente promuove la degradazione di gruppi protettivi acido-labili comunemente impiegati nelle sintesi organiche, come ad esempio i silil eteri.[9]

Per risolvere questi problemi, l'attuale procedura prevede di svolgere la reazione in due step diversi (una diidrossilazione seguita successivamente dalla scissione ossidativa), abbandonando l'approccio *one-pot*. Questo influisce sulle rese di reazione, perché si aggiunge un passaggio di purificazione in più. In letteratura è stato anche dimostrato che, con l'aggiunta di una base debole e stericamente impedita come la 2,6-lutidina, la formazione di α-idrossi chetoni non avviene. Questo perché la base accelera la velocità di reazione e funge anche da tampone per neutralizzare l'acidità, preservando così i gruppi protettivi sensibili. Inoltre, a differenza di basi meno ingombrate come la piridina, la 2,6-lutidina previene fenomeni di epimerizzazione al carbonio α delle aldeidi appena generate.[9]

Sebbene l'utilizzo della 2,6-lutidina risolva la maggior parte dei problemi riguardo questa scissione ossidativa, il problema principale risiede nella tossicità dei metalli di transizione.

L'impiego di quest'ultimi come catalizzatori o reagenti influisce sulla presenza di impurezze nei prodotti farmaceutici finiti. Tali residui metallici rappresentano una minaccia per la salute dei consumatori a causa della loro intrinseca tossicità. Oltre a rappresentare un pericolo diretto per l'organismo umano, l'accumulo di queste impurezze nei farmaci è problematico anche dal punto di vista chimico, poiché i metalli possono catalizzare la decomposizione dei principi attivi, riducendone la stabilità e il tempo di conservazione (*shelf-life*).[10]

I principali rischi tossicologici evidenziati dalle agenzie di salute pubblica riguardano lo sviluppo di neurotossicità, nefrotossicità, tossicità epatica, patologie cardiovascolari, tossicità riproduttiva, immunotossicità e cancerogenicità. Elementi altamente tossici come osmio, piombo, mercurio, cadmio e arsenico manifestano la loro nocività anche a concentrazioni estremamente basse. Il tetrossido di osmio è un solido che sublima a temperatura ambiente.[11] Quando i vapori di questa sostanza entrano in contatto con gli occhi, si manifestano immediatamente forti bruciori e lacrimazione. Nei casi di esposizione prolungata,

il gas reagisce chimicamente con i tessuti oculari fino a tingerli lentamente di nero, causando ulcere corneali e cecità totale.[12]

L'inalazione di questo composto gassoso colpisce anche l'apparato respiratorio, provocando tosse persistente, bronchiti e, nelle situazioni più gravi, un fatale edema polmonare dovuto all'accumulo di liquidi. Il contatto diretto con la cute si manifesta con dermatiti, ustioni chimiche e dolorose vesciche, spesso accompagnate da una tipica colorazione verdastra o nerastra della pelle, segno evidente della reazione del metallo con i tessuti biologici vivi.[11]

1.2.2 Le linee guida EMA sui metalli di transizione

Proprio a causa di questi profili tossicologici allarmanti, i metalli impiegati frequentemente nella catalisi organica sono oggetto di estrema sorveglianza. Le linee guida internazionali, come quelle dell'EMA (*European Medicines Agency*)[13], classificano metalli di transizione come platino e palladio nella Classe 1A, e iridio, rodio, rutenio e osmio nella Classe 1B, in virtù della loro rilevanza come catalizzatori e della necessità di limitarne i residui. La normativa ICH Q3D impone limiti di esposizione giornaliera (PDE) estremamente severi per questi elementi, valutandone la tossicità in base alla via di somministrazione (orale, parenterale o inalatoria).[13] L'obbligo di monitorare e abbattere queste impurezze metalliche a livelli di parti per miliardo (ppb) impone alle aziende farmaceutiche l'uso di strumentazioni analitiche complesse e costose, rendendo l'eliminazione dei metalli di transizione dai processi sintetici una priorità sia sanitaria che industriale.[12]

1.2.3 Scissione ossidativa: il metodo al $RuCl_3$

Un altro metodo per la scissione ossidativa è stato sviluppato da Yang e Zhang, questo risolve il problema legato al profilo tossicologico dell'osmio e ai rischi esplosivi intrinseci all'uso dell'ozono. Questo approccio, impiega $RuCl_3$ in quantità catalitiche (3,5 mol %) per convertire direttamente gli alcheni in aldeidi.[14]

A differenza dell'ozonolisi, si opera a temperatura ambiente senza generare intermedi termodinamicamente instabili, eliminando il rischio di detonazioni improvvise. E rispetto al OsO_4, il $RuCl_3$ si presenta come un sale solido molto più economico e decisamente più facile da manipolare. Il solvente utilizzato per la reazione di scissione ossidativa è una miscela di acetonitrile/acqua 6:1, in presenza di un co-ossidante, $NaIO_4$.[14] Lo schema di reazione, Figura INTRODUZIONE-7, mostra il ciclo catalitico di $NaIO_4$ che si riduce a $NaIO_3$, generando continuamente RuO_4, la specie attiva. Questa attacca il doppio legame dell'alchene attraverso una cicloaddizione, formando un intermedio chiave: il diestere ciclico di rutenio.[14]

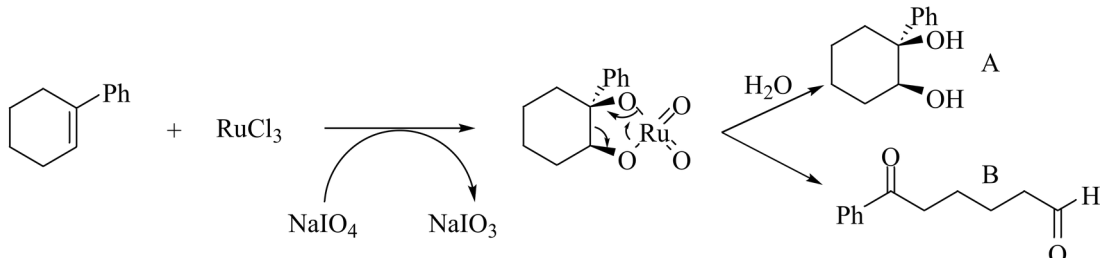


Figura INTRODUZIONE-7: meccanismo di scissione ossidativa catalizzata da rutenio.[14]

Il destino di questo intermedio rappresenta un bivio nel percorso della reazione ed è governato dal solvente. Un'eccessiva presenza d'acqua promuove il rapido attacco nucleofilo sul metallo (idrolisi), questo favorisce la formazione del cis-diolo **A**, un sottoprodotto indesiderato. Al contrario, operando in condizioni di parziale disidratazione (come nel sistema ottimizzato acetonitrile-acqua 6:1),

l'idrolisi viene meno e l'intermedio ciclico è quindi costretto a una scissione ossidativa del legame C-C, rilasciando il prodotto desiderato, la cheto-aldeide **B** chiudendo così il ciclo catalitico.[14]

Come visto nel caso dell'osmio, anche la catalisi al rutenio si rivela una soluzione non definitiva per la produzione farmaceutica. Questo limite è rappresentato dalla natura stessa del catalizzatore essendo il rutenio un metallo di transizione. Come visto nel **Paragrafo 1.2.2,** le rigide normative farmaceutiche internazionali, come le linee guida ICH Q3D, impongono limiti di esposizione giornaliera (PDE) estremamente severi per questi elementi.[13] Quindi, l'impiego del $RuCl_3$ risolve il problema delle esplosioni dell'ozono e della tossicità dell'osmio, ma rimane la questione legata all'inquinamento da metalli pesanti e della loro difficile e costosa purificazione.[12]

1.3 La fotocatalisi come alternativa all'ozonolisi: dall'attivazione dell'ossigeno ai nitroareni

1.3.1 Scissione ossidativa mediata da ossigeno singoletto

L'approccio fotochimico per le reazioni di scissione ossidativa degli alcheni ci permette di superare tutti i problemi affrontati finora: dall'esplosività dei sottoprodotti dell'ozonolisi alla tossicità dei metalli di transizione. Questa strategia è basata sull'impiego di O_2 come ossidante primario, una molecola ubiquitaria ed economica, abbinata a sistemi fotocatalitici privi di metalli di transizione (*metal-free*), in accordo con i principi della *green chemistry*.[15]

L'utilizzo dell'ossigeno nella scissione ossidativa presenta una problematica importante. In natura, nel suo stato fondamentale, l'ossigeno esiste come tripletto (Figura INTRODUZIONE-8), caratterizzato da due elettroni spaiati nei suoi orbitali antilegame π^*.[16]

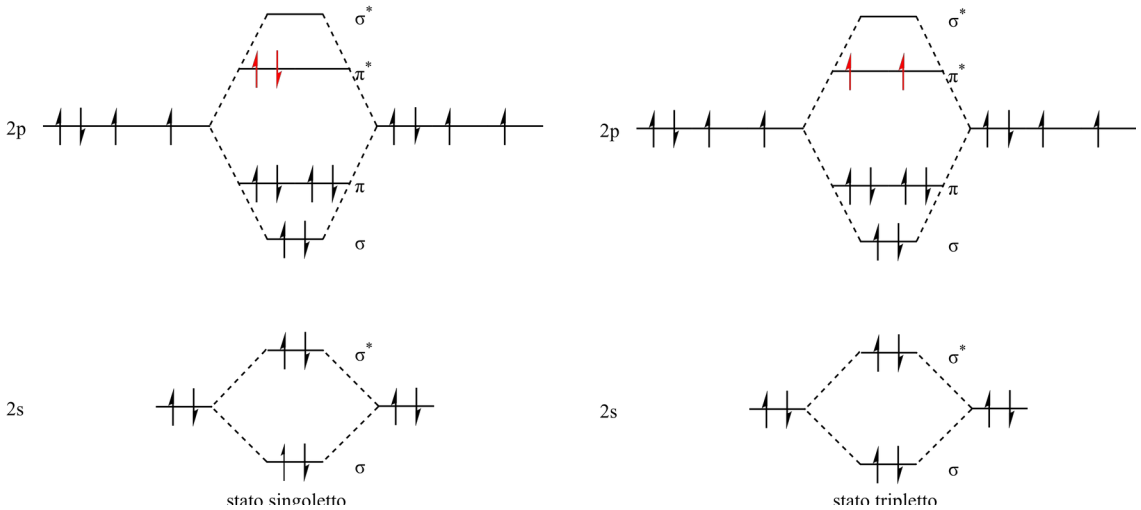


Figura INTRODUZIONE-8: diagramma orbitali molecolari O_2.[16]

Questa configurazione è dettata dalla regola della molteplicità di Hund: i due elettroni a più alta energia si dispongono in due orbitali di antilegame degeneri, mantenendo gli spin paralleli.[17] Questa disposizione riduce la repulsione tra gli elettroni, rendendo lo stato di tripletto il livello energetico più stabile. Questa stabilita è il motivo per la quale l'ossigeno è inerte verso i doppi legami, questo perché la maggior parte delle molecole organiche, inclusi gli alcheni, risiedono in uno stato fondamentale di singoletto (con elettroni appaiati).[18] La reazione diretta fra ossigeno e alcheni è quindi proibita dalle regole di conservazione dello spin, la quale afferma che lo spin totale non deve cambiare durante una reazione chimica.[17] Quindi, per poter far avvenire una reazione è necessario superare la barriera termodinamica e quantomeccanica che separa lo stato tripletto da quello singoletto.[16] Per risolvere questo problema, nella sintesi organica vengono utilizzati fotocatalizzatori.

Un **fotocatalizzatore** (PC) è una sostanza che accelera una reazione chimica grazie all'energia della luce, senza consumarsi o modificarsi alla fine del processo. La fisica di questo processo si basa sull'***Intersystem Crossing*** **(ISC),** cioè un processo chimico-fisico non radiativo in cui una molecola eccitata passa da uno stato elettronico a un altro con una diversa molteplicità di spin.[19]

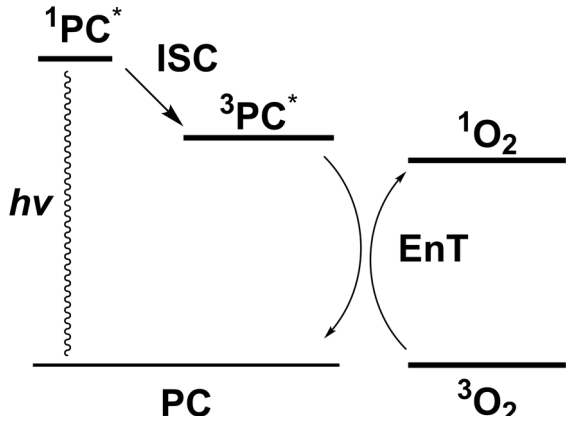


Figura INTRODUZIONE-9: eccitazione del fotocatalizzatore e trasferimento di energia.[20]

Come riportato in Figura INTRODUZIONE-9, quando il PC assorbe un fotone dalla sorgente luminosa, viene promosso dal suo stato fondamentale a uno stato eccitato di singoletto $^1PC^*$. A causa della sua brevissima emivita, la molecola subisce un'inversione di spin (ISC) decadendo in uno stato eccitato di tripletto $^3PC^*$, caratterizzato da un'energia inferiore ma da un'emivita molto più lunga.[19] A seguito di questo processo, se lo stato $^3PC^*$ ha un'energia superiore al gap energetico che separa lo stato fondamentale di tripletto dell'O_2 da quello eccitato di singoletto, avviene un trasferimento di energia (***energy transfer*, EnT**).[21]

Per questo processo è necessaria un'energia di **22.5 kcal/mol** (circa 0.98 eV), valore fisso e tabulato per la molecola di O_2.[22] Per questa scelta la soluzione ricade su derivati porfirinici come il TPP-OH, Figura INTRODUZIONE-10, che possiede tipicamente un'energia di tripletto (E_T) compresa tra le **30 e le 34 kcal/mol**.[23] Essendo il salto energetico ampiamente favorevole (33 > 22.5 kcal/mol), il trasferimento di energia all'ossigeno è termodinamicamente favorito ed estremamente rapido.

Il meccanismo di scissione ossidativa ha inizio quando viene generata la specie $^1O_2$, questa agisce da elettrofilo e dà luogo a una cicloaddizione concertata con il doppio legame dell'alchene. La reazione viene condotta in un semplice reattore in vetro contenente il substrato, il solvente e una quantità catalitica del PC.[23] L'attivazione del TPP-OH richiede una radiazione luminosa nel campo del visibile o del vicino infrarosso. Per ottimizzare il processo si cerca di mitigare la dissipazione termica impiegando LED (*Light-Emitting Diode*),[24] che garantiscono un'emissione monocromatica, preservando così i substrati e il consumo energetico.[23]

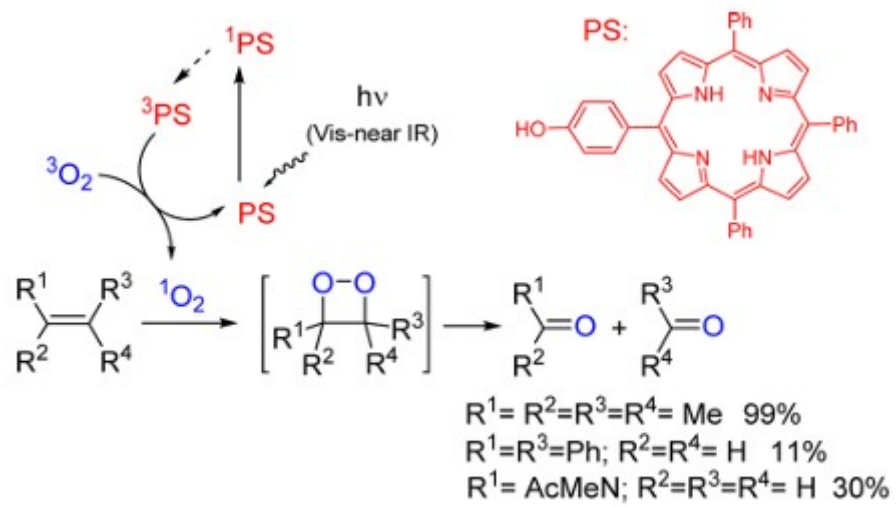


Figura INTRODUZIONE-10: meccanismo scissione ossidativa fotocatalizzata.[23]

Come mostrato in, Figura INTRODUZIONE-10, una volta generata la specie reattiva avviene una cicloaddizione concertata con il doppio legame dell'alchene. Questo attacco genera un intermedio ciclico a quattro termini, l'1,2-diossetano. Nelle condizioni di reazione, la tensione d'anello e l'instabilità del legame perossidico portano a una rottura del ciclo rilasciando i corrispondenti frammenti carbonilici (aldeidi o chetoni).[23]

Come visto finora quest'approccio rappresenta un'alternativa estremamente sostenibile per le scissioni ossidative degli alcheni. Tuttavia, *screening* effettuati su varie molecole hanno dimostrato che questa reazione ha una marcata dipendenza dalla struttura elettronica e sterica dell'olefina di partenza. Substrati alifatici polisostituiti, come il tetrametiletilene, mostrano una reazione di scissione quantitativa con una resa del 99 %.[23] Questo è dovuto alla presenza dei quattro gruppi metilici che arricchiscono significativamente il doppio legame tramite effetto induttivo e iperconiugativo.[25]

Mentre nel caso di substrati la cui la densità elettronica risulta delocalizzata, come nello stilbene, l'estesa coniugazione con i due anelli fenilici disperde gli elettroni π su tutto il sistema aromatico; questa delocalizzazione abbatte la reattività verso

l'elettrofilo, facendo precipitare la resa dei prodotti carbonilici ad appena l'11 %. Questo problema si riscontra anche su olefine eterosostituite, nel caso dell'N-acetil-N-metilvinilammina la reazione si ferma a una resa del 30 %, dove l'effetto elettron-attrattore del gruppo carbonilico impoverisce il doppio legame vinilico.[23]

1.3.2 L'impiego dei nitroareni nella reazione di scissione ossidativa

Come visto nel **Paragrafo 1.3.1** , l'impiego di ossigeno singoletto per la reazione di scissione ossidativa degli alcheni, pur essendo un approccio sostenibile, ha delle notevoli limitazioni sintetiche dovute alla sua natura elettrofila. La scarsa reattività con olefine disattivate e non coniugate rende questo approccio inadeguato per la maggior parte delle vie sintetiche, specialmente in ambito farmaceutico.[23]

Per superare questo problema sintetico, è stato sviluppato un approccio basato sui nitroareni, una classe di reagenti stabili, economici e ampiamente disponibili, come sostituti dell'ozono.[26] Da un punto di vista strutturale, il gruppo -NO_2 possiede una configurazione elettronica e una distribuzione di carica analoghe alla molecola di ozono; dunque, questa caratteristica in comune suggerisce la possibilità di una cicloaddizione [1,3]-dipolare come quella dell'ozonolisi.[3]

Sebbene questa reazione sia permessa per simmetria secondo le regole di Woodward-Hoffmann,[18] queste cicloaddizioni non vengono osservate in condizioni termiche. Infatti, la reazione non è tanto controllata dalla simmetria degli orbitali, ma da fattori termodinamici. Per capire perché l'addizione non avvenga con i nitroareni, in condizioni termiche, in letteratura è stato calcolato l'ordine di legame π (*bond order*) per una serie di composti.[27] Questo è un parametro teorico calcolato mediante la teoria degli orbitali molecolari che esprime il grado di carattere 1,3-dipolare di una molecola, correlandolo direttamente alla sua reattività nelle cicloaddizioni. Un valore basso di questo parametro indica che la specie chimica possiede un'alta reattività come partner in una cicloaddizione.[28]

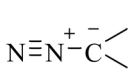
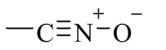
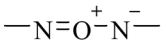
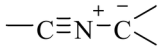
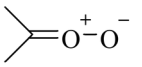
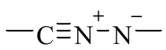
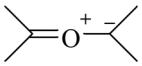
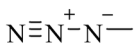
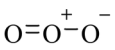
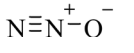
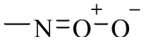
Sistema	Ordine di legame	Sistema	Ordine di legame
	0.873		1.262
	0.903		0.763
	1.107		0.899
	1.113		1.060
	1.147		1.250
	1.330		1.105

Figura INTRODUZIONE-11: ordine di legame π di diversi composti 1,3-dipolari.[27]

Come si evince dalla Figura INTRODUZIONE-11, l'ozono e il gruppo nitro non presentano le caratteristiche per essere dei buoni reagenti 1,3-dipolari. Tuttavia, l'ozono reagisce in modo quasi istantaneo con i doppi legami. Questa contraddizione è dovuta a fattori termodinamici: O_3 possiede un'entalpia di formazione (ΔH_f) positiva (+34 kcal/mol), essendo una molecola ad alto contenuto energetico, la sua reattività non dipende dalla sua struttura elettronica, ma dall'alta ΔH_f che lo porta a trasformarsi rapidamente per raggiungere stati a minore energia.[29]

In particolare, ci sono due fattori principali che spiegano questa reatttività:

- **Instabilità termodinamica:** Poiché la formazione di O_3 richiede energia, la molecola si trova in uno stato molto più alto rispetto all'O_2. Questo rende l'ozono intrinsecamente instabile e reattivo per raggiungere stati termodinamicamente più favoriti.[29]

- **Rilascio energetico (Esotermicità):** A causa dell'elevata energia immagazzinata, le reazioni che coinvolgono la rottura dei legami dell'ozono sono processi fortemente esotermici. Il rilascio di energia funge da *driving force* della reazione, rendendola irreversibile e cineticamente immediata.

Al contrario, i nitroareni sono molecole fortemente stabili; nel caso del nitrobenzene, si ha ΔH_f di appena 3.80 kcal/mol. Questa stabilità rende la reazione di addizione sfavorita termodinamicamente. A conferma di ciò, è stata calcolata la variazione di entalpia standard (ΔH°) per l'addizione del nitrobenzene e dell'ozono sull'etilene.[27]

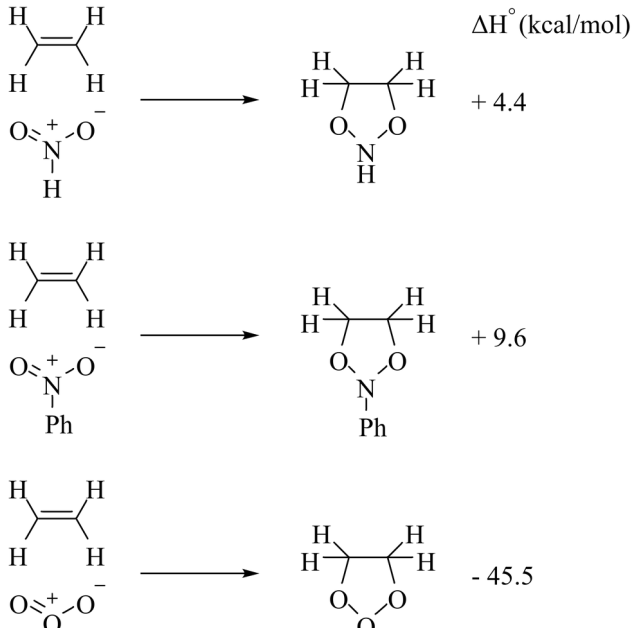


Figura INTRODUZIONE-12: (ΔH°) per le reazioni di addizione di ozono e nitrocomposti sull'etilene[27].

Nel caso dell'O_3, il valore è pari a -45.5 kcal/mol, rendendo il processo fortemente esotermico e favorito. La reazione analoga tra nitrobenzene ed etilene è caratterizzata da un ΔH° di + 9.6 kcal/mol, un valore endotermico che sfavorisce la trasformazione.

1.3.3 L'approccio del gruppo di Leonori: scissione ossidativa fotocatalizzata dai nitroareni

Per superare la barriera termodinamica che impedisce ai nitroareni di reagire con le olefine, il gruppo di Leonori ha impiegato una sorgente luminosa per eccitare quest'ultimi. Come illustrato in Figura INTRODUZIONE-13, il protocollo prevede l'uso del nitroarene in quantità stechiometriche e sfrutta l'irradiazione del sistema di reazione mediante una luce LED (*Light-Emitting Diode*)[24] viola a 390 nm.[26]

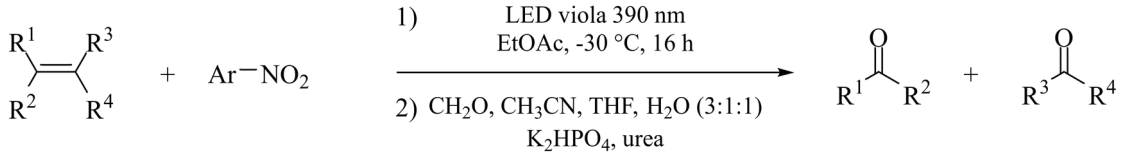


Figura INTRODUZIONE-13: schema generale per la scissione mediata da nitroareni fotoeccitati.[26]

Come illustrato nel meccanismo, Figura INTRODUZIONE-14, la reazione inizia con l'assorbimento di un fotone da parte del nitroarene, che genera la specie reattiva $^{3}\mathbf{N}^{*}$. Questo biradicale attacca il doppio legame dell'alchene portando alla formazione dell'intermedio biradicalico **A**.[26] Affinché la molecola possa chiudersi ad anello, i due elettroni spaiati devono avere spin opposto, un successivo processo di **ISC** induce l'inversione di spin di uno degli elettroni, consentendo la formazione della 1,3,2-diossazolidina (Intermedio **B**).[19]

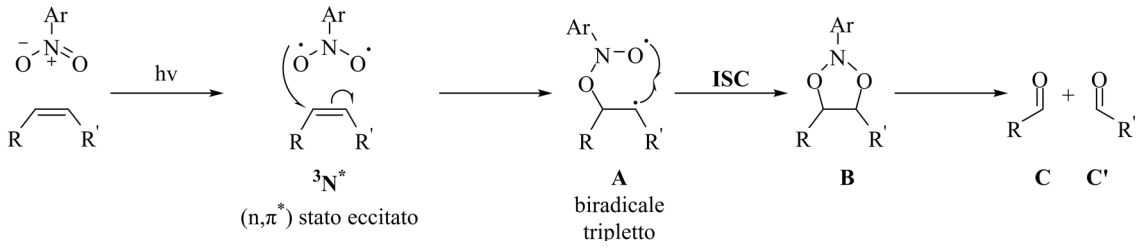


Figura INTRODUZIONE-14: meccanismo scissione ossidativa fotocatalizzata da nitroareni.[26]

Questo intermedio, noto anche come *N-doped ozonide*, è caratterizzato da una notevole stabilità, differenziandosi così dal 1,2,3-ozonuro generato nella classica ozonolisi, che richiede di operare a -78 °C per evitare detonazioni.[7] Grazie a ciò, è possibile accumulare questo intermedio in soluzione mantenendo la temperatura a -30 °C. Inoltre, a queste temperature può essere isolato e manipolato anche allo stato solido. Da un punto di vista operativo, l'intermedio può essere stoccato: questo permette di separare la fase di cicloaddizione da quella successiva di idrolisi, conferendo un controllo sulle fasi della reazione.[26]

Per rilasciare i prodotti target (**C e C'**) l'intermedio **B** subisce una cicloeversione (Figura INTRODUZIONE-15), come nell'ozonolisi.[3]

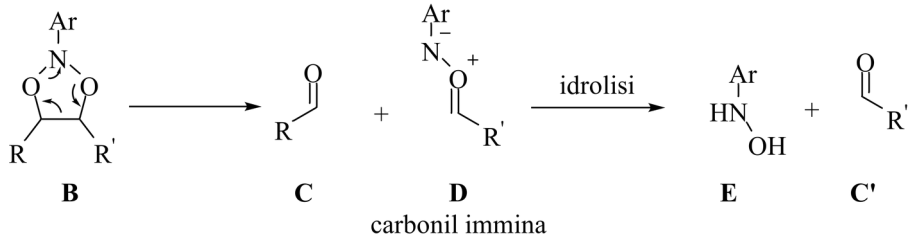


Figura INTRODUZIONE-15: meccanismo di frammentazione Intermedio B.[26]

La frammentazione procede attraverso un meccanismo pericliclico concertato, descrivibile come una retro-cicloaddizione [1,3]-dipolare. Da un punto di vista termodinamico, questo processo è favorito da un aumento entropico (una molecola

ciclica viene scissa in due frammenti) e, soprattutto, dalla forte spinta entalpica garantita dalla formazione di un doppio legame carbonio-ossigeno.[30]

Questa rottura asimmetrica genera due specie distinte: il primo è un frammento carbonilico neutro (**C**), un'aldeide o un chetone, e un intermedio dipolare altamente reattivo noto come immina (**D**). La reazione, inoltre, è regioselettiva e la frammentazione è sotto stretto controllo termodinamico. L'anello si scinde portando alla formazione dell'immina carbonilica più stabilizzata per delocalizzazione elettronica.[26]

Per ottenere il secondo frammento carbonilico (**C'**), l'immina viene idrolizzata dal solvente acquoso (Figura INTRODUZIONE-15), generando in quantità stechiometriche la N-arilidrossilammina (**E**) come sottoprodotto.[26]

A causa della sua nucleofilicità, questa molecola, se non neutralizzata attaccherebbe i composti carbonilici elettrofili appena generati (**C** e **C'**), convertendoli nei corrispondenti nitroni e abbattendo drasticamente le rese finali.[31]

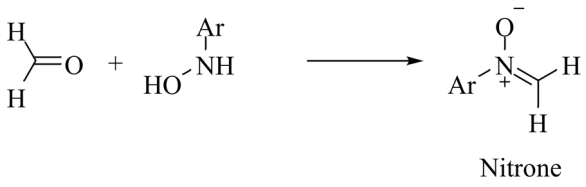


Figura INTRODUZIONE-16: formazione nitroni.[31]

Per risolvere questo problema viene utilizzata una strategia di *work-up* di tipo *one-pot*. Come visto in Figura INTRODUZIONE-13, al termine della fase di cicloaddizione, viene introdotto nell'ambiente di reazione uno *scavenger,* come la formaldeide. Questo reagente agisce da bersaglio elettrofilo sacrificale, essendo molto più reattivo dei prodotti carbonilici, intercetta l'N-arilidrossilammina in modo rapido e selettivo.[26] Nella Figura INTRODUZIONE-16, la condensazione

tra il sottoprodotto **E** e lo *scavenger* genera un addotto inerte, il nitrone, caratterizzato da proprietà (come la polarità) distinte da quelle delle aldeidi e dei chetoni target. Questa tecnica consente una rimozione del sottoprodotto durante le normali fasi di estrazione o tramite filtrazione, garantendo l'isolamento dei frammenti carbonilici puri con rese eccellenti.[26]

Substrate scope e chemoselettività

La versatilità della reazione di scissione ossidativa mediata da nitroareni fotoeccitati è stata dimostrata attraverso lo screening su substrati con diversi pattern di sostituzione:

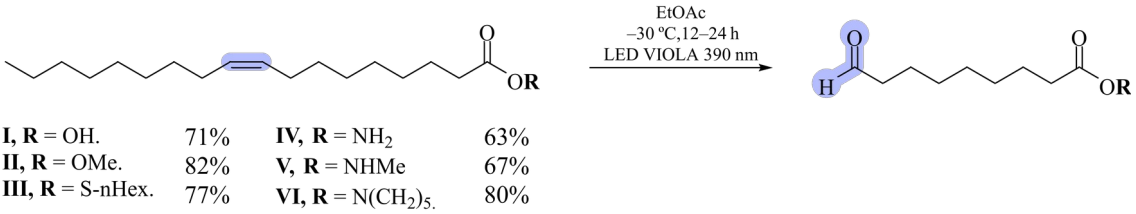
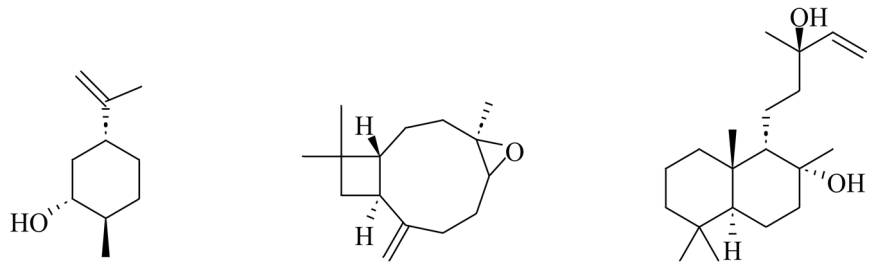


Figura INTRODUZIONE-17: scissione fotocatalitica dei derivati dell'acido oleico.[26]

La scissione avviene con successo sui derivati dell'acido oleico (**I-VI**), ottenendo l'aldeide target con ottime rese (superiori al 60%). Ovviamente, oltre al target la reazione genera il nonale, un prodotto chimico comune ed economico che non è stato isolato durante il *work-up*. Uno dei vantaggi sintetici principali è l'inerzia della reazione verso i gruppi ossidrilici liberi, questo permette di evitare completamente i passaggi di protezione e deprotezione, che influiscono sulle rese finali di reazione. Questa inerzia è dovuta all'intermedio tripletto $^3N^*$, che essendo un diradicale, reagisce in modo specifico con la densità elettronica dei sistemi π.[26]

Questa ortogonalità si estende ad altri gruppi funzionali che di solito creano problemi nelle classiche ossidazioni. Ad esempio, l'ozonolisi e i reagenti a base di rutenio coordinano i doppietti solitari dell'azoto e dello zolfo, generando N-ossidi, solfossidi o solfoni.[9] In questa reazione invece, eteroatomi come ammine e tioeteri sopravvivono.[26]



(-)-diidrocarveolo 70% | ossido di cariofillene 87% | Sclareolo 65%

Figura INTRODUZIONE-18: substrati terpenici complessi e stericamente ingombrati.[26]

Come illustrato in Figura INTRODUZIONE-18, la reattività della reazione non cambia anche quando questa viene condotta su alcheni caratterizzati da un ingombro sterico.[26]

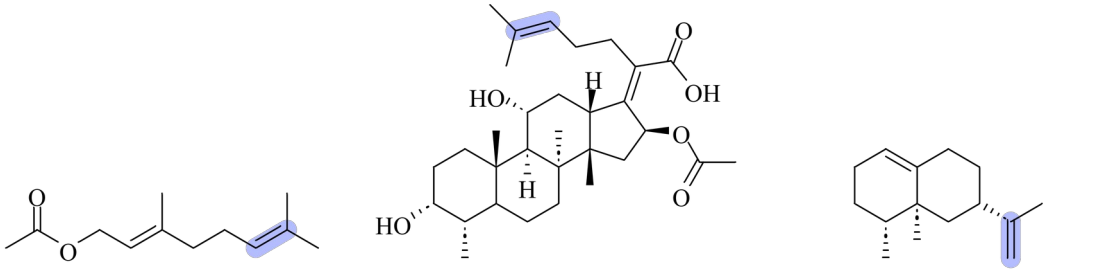
Nell'ozonolisi la reazione richiede un allineamento geometrico preciso per consentire una cicloaddizione 1,3-dipolare di tipo **concertato**, spesso bloccata dall'ingombro dei sostituenti.[3] Mentre in questo caso, $^{3}N^{*}$ si comporta come un diradicale e procede per addizione *step-wise*, non ha bisogno di formare due legami contemporaneamente, quindi riesce a reagire con l'estremità del doppio legame più accessibile per formare il primo intermedio biradicalico con poi successiva ricombinazione, Figura INTRODUZIONE-14.[26]

I substrati riportati in Figura INTRODUZIONE-18 sono prodotti naturali (appartenenti alla classe dei terpeni) di enorme interesse farmaceutico e industriale:

1. **Derivati dello Sclareolo:** Dalla frammentazione del doppio legame terminale dello sclareolo, si genera un intermedio carbonilico che funge da precursore diretto per sintesi dell'ambrossido (Ambroxan)[32], molecola dall'alto valore commerciale che trova la sua utilità nell'industria profumiera e cosmetica.[33]

2. **Derivati dell'Ossido di Cariofillene:** Il più grande limite terapeutico dell'ossido è la sua estrema lipofilia e scarsa biodisponibilità in ambiente acquoso. La scissione del metilene esociclico genera un chetone macrociclico, questo permette la funzionalizzazione mediante l'inserimento di catene idrofile per migliorarne il profilo farmacocinetico senza reagire con l'anello epossidico.[34] È ampiamente testato su modelli di malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson e l'Alzheimer.[35]

3. **Derivati del (-)-Diidrocarveolo:** La scissione selettiva dell'alchene esociclico produce un frammento chetonico, preservando il gruppo idrossilico libero del monoterpene di partenza. Questa conversione aggiunge un nuovo sito elettrofilo, trasformandola in un versatile *building block* per lo sviluppo di nuovi agenti farmacologici.[36] In particolare, è un precursore chiave per la sintesi dell'8,9-diidrocannabidiolo. Un analogo sintetico non psicotropo del cannabidiolo, attualmente oggetto di studi clinici per le sue spiccate proprietà anticonvulsivanti e antinfiammatorie.[37]



Geranil acetato
Resa = 66% (selettività = 91%)

acido fusico
Resa = 42% (selettività = 100%)

Valencene
Resa = 46% (selettività = 93%)

Figura INTRODUZIONE-19: esempi di chemoselettività nella scissione ossidativa di substrati polinsaturi complessi.[26]

La presenza di più doppi legami all'interno della stessa molecola rappresenta una sfida sintetiche complessa. Reagenti classici come l'ozono reagiscono preferenzialmente con doppi legami elettron-ricci, ma la reattività intrinseca di questo gas rende impossibile controllare la regioselettività.[3] La reazione procede quindi senza un controllo, scindendo i doppi legami in maniera indiscriminata, distruggendo così lo *scaffold* molecolare. Al contrario, la scissione mediato da nitroareni dimostra una straordinaria regioselettività governata esclusivamente da fattori elettronici.[26]

- **Geranil acetato:** Questa molecola lineare presenta due doppi legami trisostituiti. Tuttavia, questi non sono elettronicamente equivalenti. Il doppio legame in prossimità del gruppo acetato (-OAc), ne subisce l'effetto elettron-attrattore, che impoverisce il legame π. Mentre l'altro doppio legame è isolato e circondato solo da gruppi alchilici elettron-donatori. Il nitroarene riesce quindi ad attaccare e scindere in modo esclusivo il doppio legame più ricco di elettroni, lasciando intatta la porzione esterea.[26]
- **Acido Fusidico:** L'acido fusidico è un antibiotico steroideo che possiede due insaturazioni nettamente distinte: un doppio legame isolato trisostituito e un doppio legame α,β-insaturo coniugato al gruppo carbossilico. Il sistema α,β -insaturo è fortemente impoverito a causa della coniugazione con il carbonile elettron-attrattore.[26]
- **Valencene:** A differenza dei casi precedenti, nel Valencene la regioselettività non è governata da fattori elettronici ma sterici, questo è dovuto alla presenza di due insaturazioni alchiliche: una endociclica trisostituita e una esociclica disostituita. L'intermedio radicalico, a causa del suo ingombro sterico, reagisce con il doppio legame esociclico, maggiormente esposto, ignorando l'insaturazione endociclica.[26]

1.4 I Sali di Solfonio

Come analizzato nei paragrafi precedenti, la scissione ossidativa degli alcheni è una trasformazione fondamentale nella sintesi organica. Nonostante le metodologie recenti, come l'approccio fotocatalitico, abbiano superato i limiti caratteristici dei classici metodi di scissione come la sicurezza e la tolleranza dei gruppi funzionale, la loro applicazione pratica è ostacolata dai limiti intrinseci della fotocatalisi.[38]

L'assorbimento ottico è governato dalla legge di Lambert-Beer che rende complesso lo *scale-up* industriale. Infatti, l'intensità della luce decade esponenzialmente man mano che penetra nella soluzione, utilizzando quindi vetreria di volume maggiore, la luce penetra solo per pochi centimetri lasciando il nucleo centrale non irradiato.[39]

E come altro problema, la vetreria standard da laboratorio (vetro borosilicato) assorbe la radiazione elettromagnetica, specialmente al di sotto dei 400 nm (ultravioletto e violetto). Per reazioni che richiedono lunghezze d'onda specifiche ad alta energia, è spesso necessario impiegare vetreria in quarzo, caratterizzata da costi nettamente superiori e maggiore fragilità.[40]

È quindi indispensabile adoperare dei protocolli di scissione che operino in condizioni blande e che non richiedano irraggiamento o gas reattivi.

1.4.1 La chimica dei Sali di solfonio

I sali di *S*-amminodibenzotiofenio sono stati originariamente sintetizzati dal gruppo di ricerca di Alcarazo per risolvere una sfida sintetica specifica, l'amminazione elettrofila.[41] Tradizionalmente, nelle reazioni di formazione del legame carbonio-azoto, i derivati azotati agiscono come nucleofili grazie alla disponibilità del doppietto solitario sull'atomo di azoto. Questo carattere nucleofilo rende difficile, invertire la reattività dell'atomo di azoto per subire l'attacco da parte di un nucleofilo esterno.[42] In questo contesto il gruppo di ricerca di Alcarazo, ha sviluppato una classe di reagenti basati sul sale di *N*-(solfonio)solfilimmina.[41]

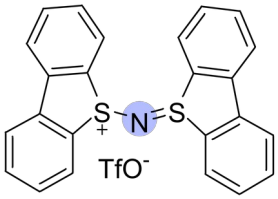


Figura INTRODUZIONE-20: struttura chimica del sale di *N*-(solfonio)solfilimmina.[41]

Come si evince dalla struttura, il reagente è caratterizzato da un'elevata simmetria sull'atomo di N. La reattività di questa struttura risiede nella forte polarizzazione dei legami zolfo-azoto. Infatti, gli atomi di zolfo, esercitano un effetto elettron-attrattore verso l'atomo di azoto. Questa carenza elettronica ne inverte la polarità naturale (*umpolung*)[43]: passando da un carattere nucleofilo (a causa del doppietto solitario), a uno elettrofilo, rendendolo suscettibile all'interazione con sistemi ricchi di elettroni.[41]

In seguito a tale interazione, si assiste alla scissione eterolitica dei labili legami S-N. La *driving force* del processo risiede proprio nell'espulsione di due molecole di dibenzotiofene: un eccellente gruppo uscente che spinge la reazione in modo irreversibile verso i prodotti. [41]

Questo sale è un precursore ideale per la chimica dei nitreni. Un nitrene è una specie neutra in cui l'atomo di azoto (monovalente) possiede esattamente sei elettroni nel suo guscio di valenza (due condivisi nel legame e quattro isolati in due doppietti non condivisi). Poiché mancano due elettroni per completare l'ottetto, il nitrene è un intermedio altamente instabile e fortemente elettrofilo.[44]

Per ottenere la specie nitrenica, è necessaria l'impiego del complesso metallico $Rh_2(esp)_2$ (bis[rodio(α, α, α', α'-tetrametil-1, 3-benzenedipropionato), **Figura INTRODUZIONE-21**. Uno dei meccanismi postulati dal nostro gruppo di ricerca, vede la coordinazione dell'atomo di azoto al complesso di rodio. Infatti, nonostante l'effetto elettron-attrattore dei due zolfi, l'azoto conserva densità elettronica sufficiente per coordinarsi. Questa interazione indebolisce i legami S-N, favorendo l'espulsione di una prima molecola neutra di dibenzotiofene. Si genera così un intermedio metallo-nitrenoide elettrofilo in cui l'atomo di azoto è legato al rodio ed al secondo dibenzotiofene**.** [41]

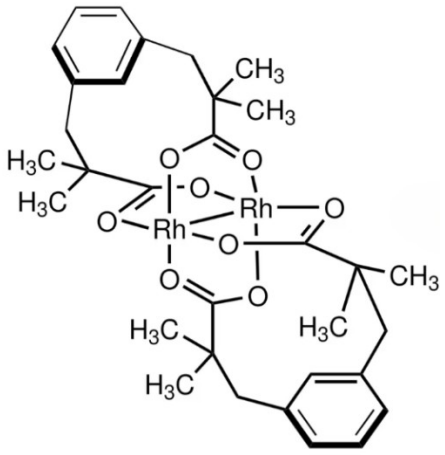


Figura INTRODUZIONE-21: complesso metallico $Rh_2(esp)_2$ (bis[rodio(α, α, α', α'-tetrametil-1, 3-benzenedipropionato).[45]

1.4.2 Sintesi di Isochinoline via Intermedio Metallo-Nitrene

Una volta generata, questa specie altamente elettrofila viene impiegata per funzionalizzare i doppi legami carbonio-carbonio. In particolare, trova utilizzo nella sintesi di isochinoline a partire da substrati indenici.[41]

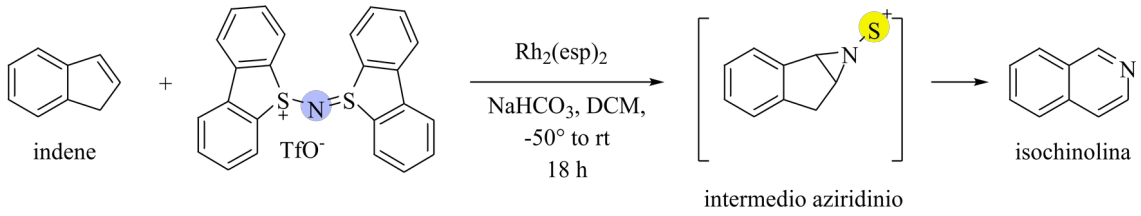


Figura INTRODUZIONE-22: Trasferimento nitrenico su substrati indenici per la formazione di derivati isochinolinici.[41]

Come riportato in Figura INTRODUZIONE-22, il metallo-nitrene si addiziona al doppio legame dell'indene attraverso una cicloaddizione [2+1], trasferendo l'atomo di azoto e rilasciando il catalizzatore metallico. Questo primo passaggio porta alla formazione dell'intermedio aziridinio, in cui l'atomo di azoto è fuso con l'anello a cinque termini del substrato. A causa dell'elevata tensione d'anello associata a questo sistema ciclico, l'intermedio subisce un processo di espansione d'anello (*ring expansion*). La driving force di questa reazione è l'aromatizzazione del sistema per formare l'isochinolina con una resa eccellente del 95%.[41]

1.4.3 Scissione Ossidativa dei Legami C=C Promossa dal sale di N-(solfonio)solfilimmina.

Durante uno *screening* di substrati condotti all'interno del nostro gruppo di ricerca si è notata una diversa reattività rispetto a quella riportata in letteratura.[41] Questa scoperta è stata riscontrata durante lo studio sulla reattività del geranil acetato.

Infatti, quest'ultimo è stato trattato nelle medesime condizioni descritte in letteratura per l'inserzione dell'atomo di azoto, impiegando quindi il sale *N*-(solfonio)solfilimmina, il complesso di rodio e operando a -50 °C,[41] senza tuttavia osservare alcuna conversione. Ripetendo la prova a temperatura ambiente, l'analisi del grezzo di reazione ha rivelato che la reazione non ha originato i prodotti dell'attesa aziridinazione, ma si era verificata la scissione del doppio legame carbonio-carbonio, portando alla formazione di un frammento carbonilico.

Questa scoperta fornisce un'alternativa sintetica altamente vantaggiosa rispetto alle metodologie di scissione ossidativa tradizionali. Tramite questo processo è possibile scindere i doppi legami in condizioni blande, sfruttando un reagente organico solido e stabile, eliminando la necessità di ricorrere a gas pericolosi come l'ozono o a complessi apparati fotochimici.

L'impiego di reagenti tipicamente associati al trasferimento di atomi di azoto, come il sale di *N*-(solfonio)solfilimmina, per scindere i doppi legami C-C non è nuova in letteratura. Nello specifico, il gruppo di Morandi ha documentato l'utilizzo di un sistema a base di PIFA e carbammato di ammonio per indurre la frammentazione di olefine attraverso un meccanismo di scissione ossidativa.[46] Questo processo è analogo a quello osservato dal nostro gruppo di ricerca, dove si evitano ossidanti ad elevata tossicità.

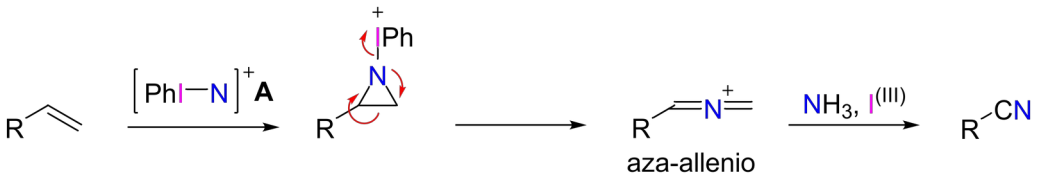


Figura INTRODUZIONE-23: meccanismo di scissione amminativa ossidativa degli alcheni.[46]

Come illustrato nella **Figura INTRODUZIONE-23**, il sistema impiega PIFA e carbammato di ammonio per generare *in situ* l'intermedio elettrofilo **A**. Questa specie trasferisce $[PhI\text{-}N]^+$ all'alchene tramite un'addizione concertata portando alla formazione dell'intermedio ciclico, che successivamente subisce una rapida apertura generando un aza-allenio, il quale evolve infine verso il gruppo ciano.[46]

2 SCOPO DELLA TESI

La scoperta della scissione ossidativa degli alcheni, promossa dal sale di *N*-(solfonio)solfilimmina**, Figura INTRODUZIONE-20,** in combinazione con il catalizzatore $Rh_2(esp)_2$, pone le basi per lo sviluppo di una nuova e innovativa metodologia sintetica. L'importanza di questa reattività risiede nei vantaggi operativi che il sistema offre rispetto ai metodi tradizionali citati nei capitoli precedenti:

- **Condizioni termiche blande:** Metodi come l'ozonolisi richiedono un rigoroso controllo termico, operando a temperature criogeniche di -78 °C per evitare la sovraossidazione o l'esplosione degli ozonuri intermedi.[8] Al contrario, questa nuova reazione opera in condizioni termiche estremamente blande (temperatura ambiente), questo ci permette di evitare costi energetici e apparecchiature tipiche delle reazioni criogeniche.

- **Minore tossicità e maggiore maneggevolezza**: I reagenti impiegati per la scissione ossidativa visti, presentano criticità legate all'elevata instabilità o all'estrema tossicità. Come menzionato nel **Paragrafo 1.2**, OsO_4 e RuO_4 sono specie estremamente volatili, la loro inalazione può causare danni irreversibili all'organismo o risultare letale.[13] Al contrario, il catalizzatore $Rh_2(esp)_2$ si presenta come un solido stabile e non volatile a temperatura ambiente, caratteristica che ne agevola l'utilizzo escludendo i rischi di inalazione.[47]

- **Impiego di solventi non anidri:** La reazione non richiede solventi distillati, linee Schlenk o atmosfere inerti (argon/azoto). Questa viene svolta utilizzando DCM *wet*; infatti, le tracce d'acqua presenti fungono da nucleofilo idrolizzando l'intermedio e portando alla formazione dei prodotti carbonilici.

Definiti i vantaggi operativi di questo sistema, l'obiettivo centrale del presente lavoro di tesi si è focalizzato sul *substrate scope*. Tuttavia, prima di poter valutare l'efficienza del sistema su un'ampia selezione di olefine, si è rivelato necessario condurre uno studio di ottimizzazione delle condizioni di reazione, selezionando il geranil acetato come substrato modello (**Paragrafo 3.1**).

Lo studio è stato strutturato per determinare tre parametri fondamentali:

- **Impatto dell'ingombro sterico e pattern di sostituzione:** La reazione è stata svolta su alcheni caratterizzati da differenti gradi di sostituzione (terminali, disostituiti e trisostituiti). Questo approccio permette di determinare l'accessibilità sterica del sistema catalitico sul doppio legame.
- **Tolleranza ai gruppi funzionali:** Per dimostrare l'applicabilità del processo in una sintesi organica complessa, sono stati impiegati substrati funzionalizzati (ad esempio esteri, alogeni o alcoli). Lo scopo è determinare la chemoselettività della reazione, al fine di verificare se la reazione avviene solo verso il sistema π, escludendo reazioni secondarie.
- **Sistemi polienici e regioselettività:** L'indagine è stata estesa a substrati complessi contenenti doppi legami multipli, isolati o coniugati. L'obiettivo è dimostrare se la scissione è discriminante verso substrati con doppi legami elettronicamente o stericamente non-simili.

3 RISULTATI E DISCUSSIONI

In questo capitolo verranno discussi i risultati sperimentali ottenuti applicando le condizioni di reazione a una vasta gamma di substrati, con l'obiettivo di chiarire il potenziale sintetico e i limiti operativi del protocollo di scissione ossidativa.

3.1 Ottimizzazione delle condizioni di reazione

Inizialmente, la reazione sul geranil acetato è stata condotta seguendo le condizioni standard riportate in letteratura (Figura INTRODUZIONE-22) lavorando a temperatura ambiente,[41] quindi prima di esplorare l'applicabilità della reazione sui vari substrati, si è resa necessaria una fase di ottimizzazione delle condizioni di reazione utilizzando il **geranil acetato** (**9a**), al fine di massimizzare l'efficienza del processo. Questo lavoro è stato realizzato in collaborazione con il gruppo di ricerca del Professor Manuel Alcarazo, valutando l'effetto di differenti solventi, basi ed equivalenti di catalizzatore.

	Solventi	Base	Eq.Base	Catalizzatore	mol%	Conversione %[a]
1	THF	$NaHCO_3$	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1%	-
2	MeCN	$NaHCO_3$	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1%	-
3	DCM_{dry}	$NaHCO_3$	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1%	19%
4	DCM_{wet}	$NaHCO_3$	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1%	35%
5	DCM_{wet}	DTBMP	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1%	33%
6	DCM_{wet}	K_2CO_3	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1%	25%
7	**DCM_{wet}**	**2,6-DTBP**	**1.2**	**$Rh_2(esp)_2$**	**1%**	**45%**
8	DCM_{wet}	2,6-DTBP	2.0	$Rh_2(esp)_2$	1%	36%
9	DCM_{wet}	2,6-DTBP	3.0	$Rh_2(esp)_2$	1%	43%
10	DCM_{wet}	2,6-DTBP	1.2	$Rh_2(esp)_2$	1.5%	40%
11	DCM_{wet}	2,6-DTBP	1.2	$Rh_2(esp)_2$	2%	37%

Tabella 1: screening condizioni di reazione.
[a]: conversione reagente calcolata mediante ^{1}H-NMR sul grezzo di reazione

In accordo con quanto riportato in Tabella 1, le condizioni ottimali (*entry* 7) prevedono l'utilizzo di 1.2 equivalenti di sale di *N*-(solfonio)solfilimmina (**A**, Figura INTRODUZIONE-20), DCM *wet* (diclorometano saturato con acqua di

grado HPLC) a una concentrazione di 25 mM, la 2,6 DTBP (2,6-di-tert-butilpiridina) come base, e una quantità di catalizzatore dell'1 mol%. Per quanto riguarda le altre condizioni, i dati riportati in Tabella 1 evidenziano una forte dipendenza della reattività sia dalla capacità coordinante del solvente che dalla presenza di acqua nell'ambiente di reazione. L'utilizzo di solventi con proprietà coordinanti, come il THF e MeCN, ha portato alla mancanza di conversione della reazione. Questo comportamento è da attribuirsi all'avvelenamento del catalizzatore, gli eteri e i nitrili si coordinano stabilmente ai siti liberi del complesso di rodio.

Passando a un solvente clorurato non coordinante come il DCM, il ciclo catalitico si attiva con successo, portando a una conversione maggiore del geranil acetato. Questo suggerisce che, la presenza di tracce d'acqua sia di fondamentale importanza, agendo da nucleofilo per promuovere l'idrolisi degli intermedi di reazione. Tale processo idrolitico potrebbe portare alla formazione di un derivato nitrilico (ciano-derivato), la cui presenza è stata finora confermata mediante analisi GC-MS. Sebbene questa specie non sia stata ancora isolata dal grezzo, l'isolamento e la caratterizzazione sono attualmente in corso di studio da parte del nostro gruppo di ricerca. Infine, l'efficienza del sistema dipende fortemente dalla natura della base: l'utilizzo di un'ammina stericamente impedita come la 2,6-DTBP si è rivelato fondamentale per massimizzare la conversione, Tabella 1.

Una volta conclusa la fase di ottimizzazione sul geranil acetato, è stato possibile definire le condizioni standard per la reazione di scissione ossidativa.

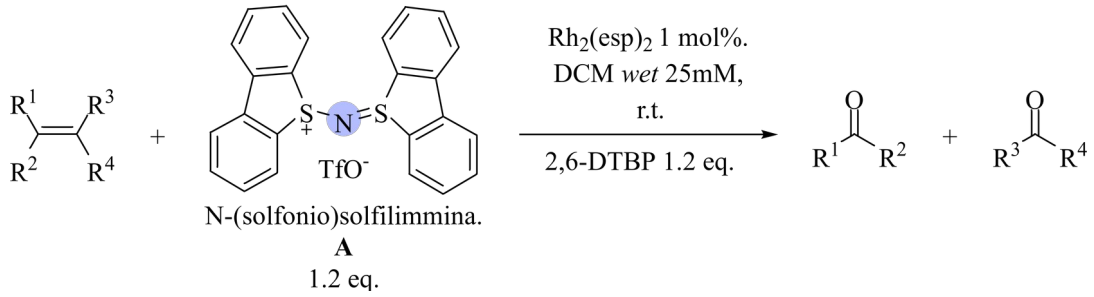
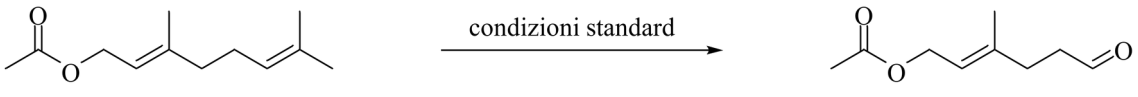


Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-24: condizioni di reazione standard per la reazione di scissione ossidativa.

3.2 Regioselettività e chemoselettività del geranil acetato



9a **9b**

80%

rr^c = 99:1

Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-25: scissione ossidativa chemo- e regioselettiva del geranil acetato. **rr^c**: rapporto regioisomerico fra il doppio legame esterno e quello interno determinato mediante analisi spettroscopica ^{1}H-NMR sul grezzo di reazione.

Sottoponendo questo estere monoterpenico alle condizioni standard (Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-24), si è osservata la formazione del prodotto di scissione ossidativa con un'ottima resa dell'80%. Il dato più rilevante di questa trasformazione è la duplice selettività della reazione. Da un lato la reazione si dimostra totalmente **chemoselettiva**, preservando il gruppo estereo (acetato), senza reazione di idrolisi. Dall'altro lato abbiamo una eccellente **regioselettività**, il sistema è in grado di discriminare tra i due doppi legami presenti. La scissione è avvenuta in modo quasi esclusivo a carico dell'olefina terminale trisostituita, con un rapporto regioisomerico (*rr*) di 99:1, determinato mediante analisi spettroscopica ^{1}H-NMR sul grezzo di reazione, Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-25.

Questo controllo regiochimico è dovuto alla diversa densità elettronica dei due doppi legami: l'alchene in posizione 6,7 risulta più ricco di elettroni e spazialmente più accessibile rispetto al doppio legame in posizione 2,3, il cui carattere nucleofilo è impoverito dalla vicinanza elettronica e sterica del gruppo acetato.

3.3 Studio della regioselettività su analoghi del geranil acetato

Alla luce dell'eccellente regioselettività esibita dal geranil acetato, la fase successiva dello studio è stata focalizzata sul determinare i fattori che governano tale regioselettività. L'indagine si è quindi concentrata su una serie di substrati strutturalmente analoghi, al fine di valutare in che misura le variazioni steriche ed

elettroniche introdotte in sostituzione del gruppo acetato potessero influenzare la reazione.

Per prima cosa sono stati sintetizzati un repertorio di substrati arilici ed eteroarilici strutturalmente analoghi al geranil acetato. Come illustrato nella **Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-26**, la sintesi prevede la formazione di un nuovo legame carbonio-carbonio sfruttando la reattività degli intermedi organolitio.

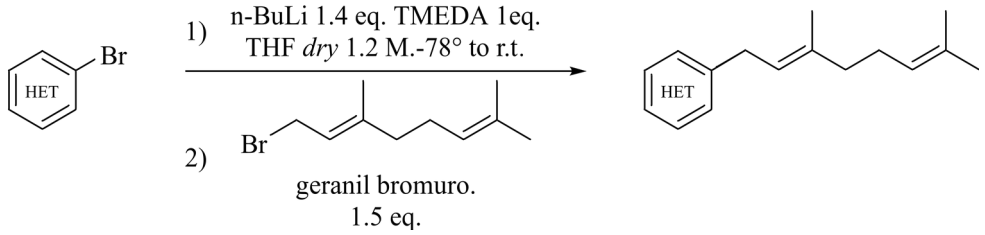
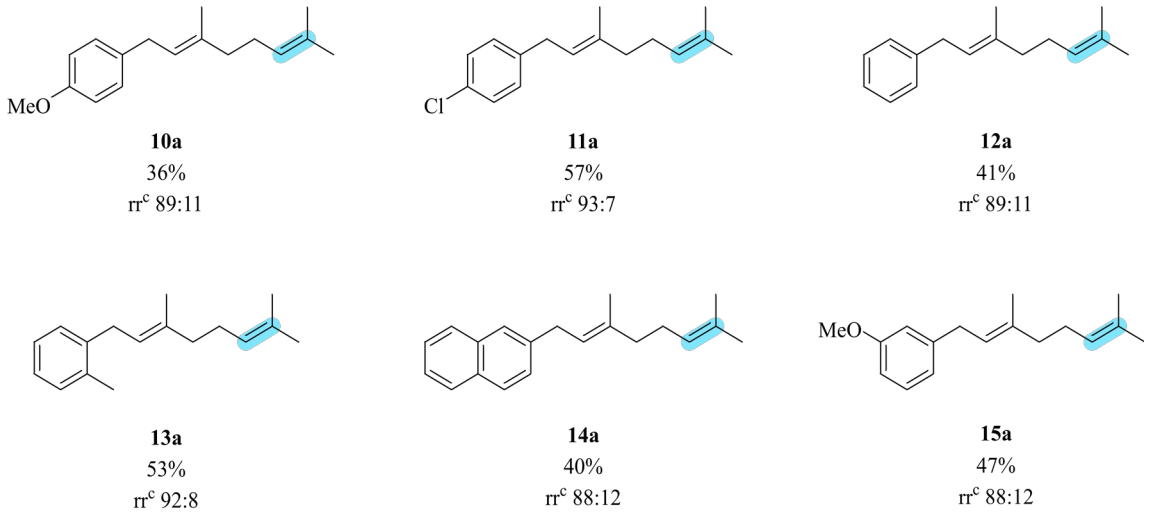


Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-26: sintesi substrati analoghi al geranil acetato.[48]

Nello specifico, i rispettivi bromuri arilici o eteroarilici di partenza sono stati sottoposti a una reazione di scambio alogeno-litio impiegando *n*-BuLi in presenza di TMEDA in THF anidro a -78 °C. La specie nucleofila così generata *in situ* reagisce con il geranil bromuro attraverso una reazione di sostituzione nucleofila allilica, isolando i prodotti desiderati con eccellenti rese, come mostrato nelle **Procedure sperimentali**.[48]

Una prima valutazione dei risultati evidenzia come il sistema catalitico tolleri diverse modifiche strutturali, mantenendo una preferenza per il doppio legame terminale. La prima parte si è focalizzata sui derivati arilici:



10a
36%
rr[c] 89:11

11a
57%
rr[c] 93:7

12a
41%
rr[c] 89:11

13a
53%
rr[c] 92:8

14a
40%
rr[c] 88:12

15a
47%
rr[c] 88:12

Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-27: risultati della scissione ossidativa sui derivati arilici.
rr[c]: rapporto regioisomerico fra il doppio legame esterno e quello interno determinato mediante analisi spettroscopica ^{1}H-NMR sul grezzo di reazione.

Per quanto riguarda gli effetti elettronici, l'inserimento di un gruppo elettron-donatore (metossile) in posizione *para* come nel composto **10a** o in *meta* come nell'**15a,** ha mantenuto la regioselettività praticamente inalterata con valori di *rr* rispettivamente di 89:11 e 88:12, la stessa considerazione può essere fatta per il substrato **12a**. Al contrario, l'introduzione di un atomo di cloro disattivante in posizione *para* (**11a**) ha portato a un leggero miglioramento della selettività (rr 93:7) e ha fornito la resa isolata più alta (57%).

Successivamente, si è indagato l'effetto dell'ingombro sterico. La presenza di un gruppo metilico in posizione *orto* (**13a**) non ha ostacolato la reazione, garantendo un ottimo *rr* di 92:8 e una resa del 53%. Infine, anche l'impiego di un sistema aromatico più voluminoso, come nel caso del **geranilnaftalene** (**14a**), ha portato alla formazione del prodotto desiderato con una buona selettività (rr 88:12).

La spiccata preferenza del sistema catalitico per la scissione del doppio legame isolato trova risposta, come visto nei paragrafi precedenti, nella combinazione di fattori sterici ed elettronici. In primo luogo, l'olefina interna risente del maggiore ingombro sterico generato dalla vicinanza del sostituente aromatico, il quale ostacola l'avvicinamento del voluminoso complesso di rodio. In secondo luogo,

l'olefina subisce il blando effetto induttivo elettron-attrattore del gruppo adiacente, che ne riduce parzialmente la nucleofilicità. Questa maggiore accessibilità e densità elettronica rende quindi l'olefina terminale il sito d'attacco preferenziale della reazione.



16a
39%
rr[c] 98:2

17a
38%
rr[c] 98:2

Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-28: risultati della scissione ossidativa sui derivati eteroaromatici.
rr[c]: rapporto regioisomerico fra il doppio legame esterno e quello interno determinato mediante analisi spettroscopica ^{1}H-NMR sul grezzo di reazione

Successivamente, la reazione è stata svolta su sistemi eteroaromatici elettronricchi, al fine di valutare la chemoselettività del processo in presenza di eteroatomi che tipicamente interferiscono con la catalisi. Sottoponendo alle condizioni standard il composto **16a** e il **17a**, si è osservata la formazione dei prodotti di scissione con rese moderate (rispettivamente 39% e 38%). Questo risultato è rilevante poiché dimostra che gli eteroatomi presenti (O, S) non coordinano il centro metallico, evitando così l'avvelenamento del catalizzatore. Inoltre, in entrambi i casi, si è registrato un incremento della regioselettività a favore del doppio legame isolato, raggiungendo un rapporto regioisomerico di 98:2. La presenza dell'anello eteroaromatico in prossimità del doppio legame impedisce l'avvicinamento e la coordinazione dell'olefina al centro metallico. Di conseguenza, il catalizzatore è costretto a reagire in modo esclusivo con l'olefina terminale.

Per concludere l'indagine sulla selettività del sistema catalitico, l'attenzione si è spostata su un substrato lineare più complesso, il **farnesil acetato (18a)**. Sottoponendo questo triene alle condizioni standard, l'olefina allilica adiacente al gruppo acetato si è confermata del tutto inerte.

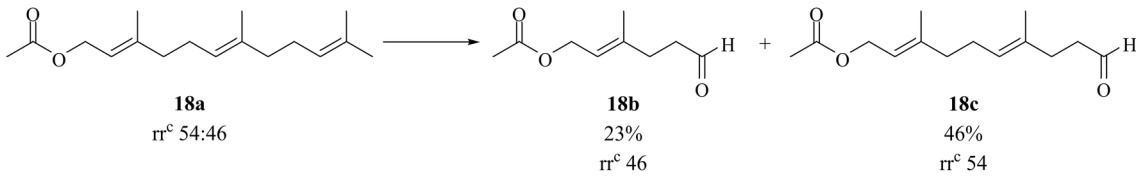


Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-29: scissione ossidativa del farnesil acetato.

Al contrario, come dimostrato in Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-29, la reazione ha coinvolto i due restanti doppi legami (**18 a e b**). Essendo entrambi privi di differenze steriche o elettroniche, il catalizzatore non è riuscito a discriminare nettamente tra i due siti, portando a una scissione competitiva. L'analisi del grezzo di reazione ha infatti evidenziato la formazione dei due rispettivi frammenti aldeidici con un rapporto regioisomerico di 54:46, confermando che in assenza di gradienti elettronici il controllo della selettività viene a mancare.

In conclusione, i dati dimostrano che le variazioni elettroniche e steriche introdotte sull'anello aromatico non alterano in modo significativo la regioselettività della reazione.

3.4 Reattività su sistemi stirenici: valutazione degli effetti elettronici

Dopo aver consolidato i risultati sugli analoghi del geranil acetato, l'analisi si è concentrata su una classe di composti stirenici. L'obiettivo di questa fase è stato valutare in che misura le modulazioni della densità elettronica sull'anello, indotte da specifici sostituenti, influenzino l'efficienza del processo di scissione ossidativa.

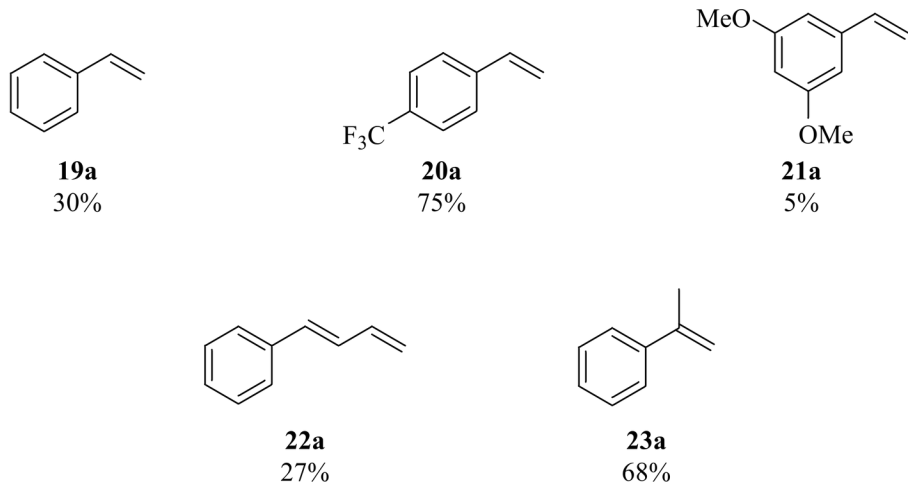
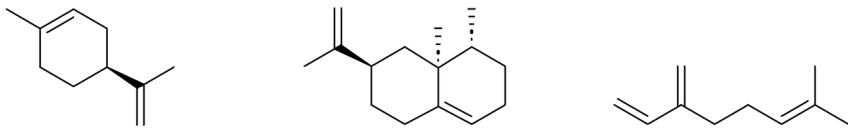


Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-30: valutazione degli effetti elettronici nella scissione ossidativa di olefine stireniche.

Come si evince dai dati raccolti, essendo il doppio legame direttamente coniugato all'anello benzenico, la sua reattività è fortemente governata dagli effetti induttivi e mesomerici dei sostituenti aromatici. Prendendo come riferimento lo stirene non sostituito (**19a**), che ha fornito il prodotto di scissione con una resa del 30%. L'introduzione di un gruppo fortemente elettron-attrattore in posizione *para*, come il trifluorometile nel substrato **20a**, impoverisce il doppio legame e porta a un aumento della resa (75%). Al contrario, l'arricchimento elettronico dell'anello tramite gruppi EDG, come nel substrato **21a,** inibisce la scissione facendo crollare la resa al 5%. Questo calo è riconducibile a una reazione competitiva: si ipotizza che questa reazione possa procedere attraverso il coinvolgimento di un intermedio aza-allenico, analogo a quello descritto in letteratura da Morandi.[46] Come accennato in precedenza (**Paragrafo 3.1**), la presenza di questo prodotto è stata finora rilevata esclusivamente in miscela mediante analisi GC-MS; sebbene le procedure per il suo isolamento e la sua caratterizzazione siano tuttora in corso nel nostro laboratorio, la sua formazione giustifica pienamente la perdita di chemoselettività. Infine, l'analisi condotta sull'α-metilstirene (**23a**) ha permesso di isolare l'acetofenone (**23b**, **P)** con una buona resa (68%). Mentre, il substrato coniugato (**22a**) ha fornito il prodotto di scissione con una resa del 27%.

3.5 Reattività e selettività su strutture naturali più complesse

A questo punto l'analisi si è focalizzata sull'andamento della reazione su strutture terpeniche più complesse, al fine di valutare se in assenza di eteroatomi il sistema è in grado di discriminare tra doppi legami caratterizzati da intorni sterici ed elettronici differenti.



24a nessuna reazione | **25a** nessuna reazione | **26a** nessuna reazione

Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-31: substrati polienici risultati inerti alle condizioni di reazione.

Per questo scopo sono stati impiegati il **(S)-(-)-limonene** (**24a**) e il **(+)-valencene** (**25a**), due terpeni naturali (rispettivamente un monoterpene e un sesquiterpene): entrambi presentano un doppio legame endociclico trisostituito e uno esociclico (isopropilene). Sottoponendo questi substrati alle condizioni standard di reazione (Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-24), non si è osservata alcuna formazione di prodotto.

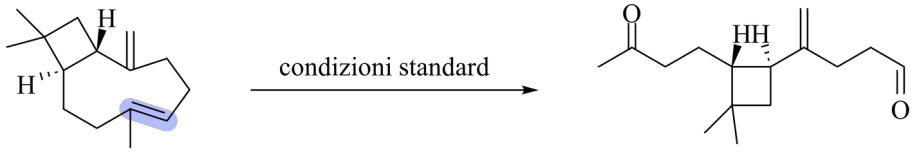
Il frammento isopropenilico terminale risulta insufficientemente nucleofilo per subire l'attacco elettrofilo e, in particolare nel valencene, l'anello biciclico crea un ingombro sterico che ostacola l'accesso ai doppi legami. Quindi sebbene l'alchene trisostituito sia caratterizzata da una marcata densità elettronica, questo non è sufficiente per competere con l'ingombro sterico del ciclo.

L'analisi svolta sul **mircene** (**26a**), un monoterpene aciclico che possiede un doppio legame trisostituito e un diene coniugato, in linea con le aspettative, non ha fornito il prodotto di scissione desiderato.

Innanzitutto, il substrato possiede un sistema dienico, la cui coniugazione delocalizza la densità elettronica sui quattro atomi di carbonio, abbassando

l’energia del sistema. Questa delocalizzazione, pur stabilizzando la molecola, ne riduce la nucleofilia.

Infine, l’attenzione si è rivolta al **β-cariofillene** (**27a**), un sesquiterpene biciclico caratterizzato da un’olefina esociclica e da un doppio legame trisostituito inserito in un ciclo a nove termini. In contrasto con quello visto nei precedenti substrati terpenici, la reazione sul composto **27a** ha originato con successo il prodotto di scissione atteso, evidenziando una totale regioselettività con una resa del 64% (Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-32).



27a **27b**
64 %

Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-32: scissione ossidativa regioselettiva del β-cariofillene.

Il cambio di reattività rispetto ai sistemi a sei termini (**24a** e **25a**, Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-31) può trovare conferma nella tensione d’anello. Nel β-cariofillene, l’olefina endociclica adotta una geometria *trans* all’interno di un ciclo a nove termini, una configurazione forzata che genera una notevole tensione sterica e torsionale. Questa tensione innalza in modo significativo l’energia della molecola, in questo modo l’apertura è termodinamicamente e cineticamente favorita. E dal punto di vista entropico, il passaggio da un sistema ciclico a una catena aperta aumenta l’entropia del sistema ($\Delta S > 0$).[49]

3.6 Studio della reattività su strutture complesse funzionalizzate

Infine, l'indagine è stata svolta su molecole dall'elevata complessità strutturale, caratterizzate da elevato ingombro sterico o densità funzionale. L'analisi di questi substrati si è rivelata cruciale per comprendere la tolleranza del sistema catalitico ai vari gruppi funzionali.

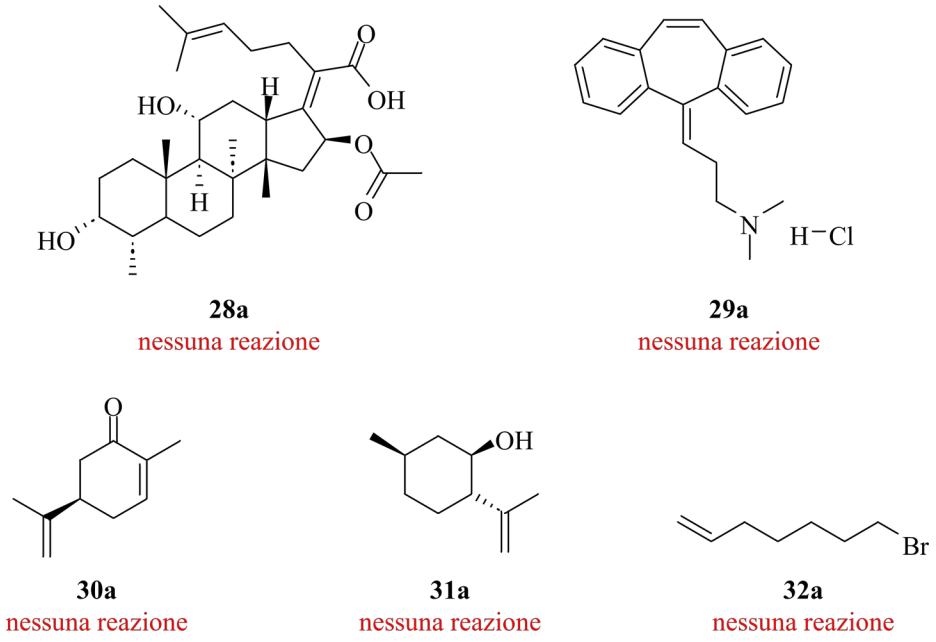


Figura RISULTATI E DISCUSSIONI-33: substrati risultati inerti alle condizioni standard di scissione ossidativa.

Tra le strutture indagate, il tentativo di scissione ossidativa dell'**acido fusidico** (**28a**) non ha restituito alcun risultato, portando al recupero dello *starting material* inalterato. Questa inerzia chimica può essere dovuta a due fattori limitanti: l'ingombro sterico e l'avvelenamento del catalizzatore da parte dei gruppi nucleofili. L'**acido fusidico** è un antibiotico naturale di origine fungina (isolato originariamente dal fungo *Acremonium fusidioides*), caratterizzato da una complessa struttura chimica tetraciclica. Pur possedendo lo scheletro steroideo,

possiede proprietà farmacologiche e chimiche del tutto uniche ed è noto soprattutto per la sua potente attività contro i batteri Gram-positivi (*Staphylococcus aureus*).[50]

La molecola espone siti ad alta densità elettronica, in particolare i due gruppi idrossilici liberi. Essendo ottimi leganti, questi ossigeni alcolici possono competere per la coordinazione al centro metallico elettrofilo del catalizzatore $Rh_2(esp)_2$. Questa competizione coordinativa causa un "avvelenamento" del sistema di rodio e impedisce l'attivazione del doppio legame.

A questo punto, l'indagine è proseguita analizzando la tolleranza del sistema su doppi legami terminali meno ingombrati. Queste reazioni sono state condotte per determinare l'impatto isolato dei gruppi funzionali sulla reattività del sistema, impiegando l'**(-)-isopulegolo** (**31a**) e il **(R)-(-)-carvone** (**30a**) come substrati modello per valutare l'interferenza degli eteroatomi liberi.

In entrambi i casi, la reazione non ha fornito i prodotti di scissione attesi, confermando la sensibilità del sistema catalitico verso composti con ingombro sterico marcato e che presentano gruppi con capacità di legante verso i metalli. Inoltre, il composto **31a** è stato impiegato per condurre uno studio mirato sull'intrappolamento dell'intermedio reattivo aza-allenico, citato in letteratura.[46] La vicinanza del gruppo funzionale è stata sfruttata per favorire un rapido attacco nucleofilo intramolecolare, promuovendo una reazione di chiusura d'anello. Le procedure di isolamento e la completa caratterizzazione strutturale dei prodotti derivanti da tale ciclizzazione sono attualmente in corso di svolgimento da parte del nostro gruppo di ricerca.

Infine, l'analisi dei substrati si conclude con il **cloridrato di amitriptilina** (**29a**) e il **7-bromo-ept-1-ene** (**32a**). Sulla base delle stesse motivazioni discusse poc'anzi, l'inerzia di queste due molecole è causata dall'avvelenamento del catalizzatore.

4 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La ricerca di questo lavoro di tesi si è focalizzata sullo sviluppo, l'ottimizzazione e l'applicazione di una nuova metodologia catalitica per la scissione ossidativa di olefine. L'obiettivo principale è stato quello di proporre un'alternativa chemoselettiva, blanda e sicura ai metodi tradizionali, come l'ozonolisi o l'impiego di reagenti altamente tossici a base di rutenio e osmio, superandone i classici limiti di tolleranza funzionale e sicurezza operativa.[9]

Nella prima fase del progetto, è stata sintetizzato con successo un gruppo di substrati derivanti dal geranil acetato da sottoporre alle condizioni di ossidazione. Sfruttando reazioni di alchilazione in presenza di *n*-butillitio e TMEDA.[48] Questo ha permesso di ottenere derivati benzenici (diversamente sostituiti in *orto* e *meta*), naftalenici, furanici e tiofenici.

L'applicazione del protocollo ossidativo ottimizzato ha portato a risultati di grande interesse sintetico. Il vero punto di forza della metodologia sviluppata risiede tuttavia nella sua straordinaria **chemoselettività**. Nei substrati polienici testati, il sistema è stato in grado di discriminare con precisione tra le diverse insaturazioni presenti, indirizzando l'attacco elettrofilo esclusivamente verso il doppio legame elettron-ricco, lasciando del tutto inalterati gli altri doppi legami.

Il lavoro ha permesso di definire anche i limiti di applicabilità del metodo. I test condotti su substrati naturali complessi come il (S)-(-)-limonene (**24a)** e il (+)-valencene (**25a)** hanno infatti evidenziato una totale inerzia alle condizioni di reazione. Questo comportamento dimostra come l'ingombro sterico dei sistemi biciclici, rappresenti una barriera che impedisce l'accesso del $Rh_2(esp)_2$ ai siti reattivi.

Sulla base dei risultati ottenuti, il presente lavoro di tesi pone delle basi per futuri sviluppi, orientati sull'ottimizzazione e comprensione del meccanismo e sull'espansione della sua applicazione in sintesi organica.

In primo luogo, un ampliamento del *substrate scope* rappresenta il proseguimento della ricerca. L'esplorazione di nuovi substrati polienici prevederà l'introduzione di anelli aromatici disattivati, recanti gruppi fortemente elettron-attrattori (come nitro-derivati, ciano-derivati) al fine di valutare quanto la densità elettronica dell'anello influenzi la resa della scissione ossidativa. Parallelamente, il protocollo sarà esteso a molecole di interesse farmaceutico o a intermedi chiave per la sintesi di fragranze e prodotti naturali, dimostrando l'utilità del metodo in contesti di sintesi totale complessa, dove l'ortogonalità e la chemoselettività sono requisiti fondamentali.

Un ulteriore sviluppo del progetto prevederà un'indagine computazionale. Mediante l'impiego di calcoli DFT (Density Functional Theory), l'obiettivo sarà quello di determinare le interazioni tra il catalizzatore, il sale di *N*-(solfonio)solfilimmina e il substrato. Questo approccio permetterà di determinare la geometria degli stati di transizione e di calcolare le relative energie di attivazione. Inoltre, i modelli computazionali verranno impiegati per spiegare concretamente i motivi per cui alcuni substrati non hanno reagito, ad esempio valutando il loro ingombro sterico. Infine, questo studio meccanicistico servirà per individuare e caratterizzare l'intermedio aza-allenico.

5 PROCEDURE SPERIMENTALI

Al fine dello svolgimento della parte sperimentale del presente lavoro di tesi ci si è avvalsi del materiale e della strumentazione di seguito riportata.

Per la caratterizzazione dei composti è stato utilizzato:

• Spettrometro NMR Bruker 400 MHz.

Per le tecniche cromatografiche sono stati impiegati:

• Gel di silice GF-254 Merck (0,25 mm) per TLC.

• Kiesegel 60 Merck (230-440 mesh) per separazioni su colonna da banco.

• Lampada a fluorescenza a 254 e 366 mm, soluzione di KMnO4 in acqua, soluzione di vanillina 0,5% H2SO4/EtOH per la rivelazione dei composti.

• Gascromatografo Hewlett-Packard mod. 5890 II con colonna capillare HP5 (crosslinked 5% Ph-Me silicone) 25 m, 0,25 mm i.d., 0,33 μm f.t.

• Spettrometro di massa ESI-MS thermo LTQ-XL.

Per quanto concerne tutte le reazioni richiedenti condizioni anidre, ambiente inerte o impiego di reagenti sensibili all'ossigeno ed all'umidità atmosferica, queste sono state condotte mediante l'utilizzo di atmosfera statica di Argon, in reattori previo essiccamento in stufa a 120°C per una notte.

La tabulazione degli spettri NMR è stata effettuata riportando il valore del chemical shift(δ) in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. Le molteplicità di spin dei segnali sono state chiarite usando la dicitura di seguito riportata: s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto).

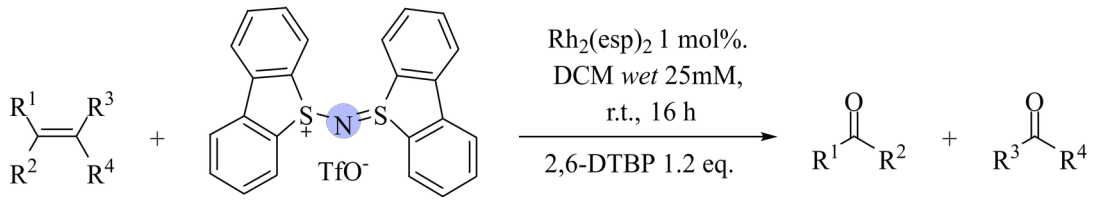
Al fine di chiarimenti, sono di seguito riportate le abbreviazioni utilizzate:

DCM	Diclorometano
Brine	Soluzione sutura di NaCl

Work-up	Procedura di spegnimento della reazione
Rotavapor	Strumento utilizzato per l'evaporazione dei solventi
Hex	Esano
EtOAc	Acetato di etile
THF	Tetraidrofurano
Et_2O	Etere dietilico
$CDCl_3$	Cloroformio deuterato
CD_2Cl_2	Diclorometano deuterato
MeCN	Acetonitrile
DCM *dry*	Diclorometano anidro
DCM *wet*	Diclorometano saturato con acqua di grado HPLC
DTBMP	2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina
K_2CO_3	Carbonato di potassio
$Rh_2(esp)_2$	bis[rodio(α, α, α', α'-tetrametil-1, 3-benzenedipropionato
TMEDA	N,N,N′,N′-Tetrametiletilendiammina
n-BuLi	Normal-butillitio

2,6-DTBP	2,6-di-tert-butilpiridina
$NaHCO_3$	Bicarbonato di sodio
$NaBH_4$	Boroidruro di sodio
$NaIO_4$	Periodato di Sodio
DMS	Dimetil solfossido
NaOH	Idrossido di sodio

Procedura generica

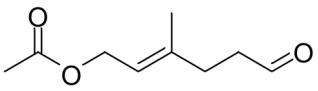


N-(solfonio)solfilimmina.
A.
1.2 eq.

In un pallone, vengono solubilizzati 0.01 eq. di $Rh_2(esp)_2$ in DCM wet (25 mM). Successivamente viene addizionato 1 eq. di olefina e 1.2 eq. di A e la soluzione viene sonicata per alcuni minuti. In seguito, vengono aggiunti 1.2 eq. di 2,6-DTBP e si lascia in agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. Lo stato della reazione è monitorato mediante analisi TLC e analisi GC/MS. A conversione completa, il solvente e i composti volatili sono stati rimossi a pressione ridotta (rotavapor). Il

grezzo di reazione così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia *flash* su colonna di gel di silice.

Sintesi **9b:**



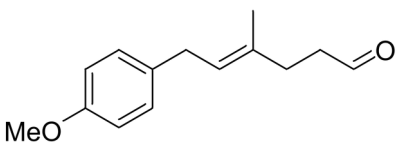
9b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando composto **9a (**40 mg, 0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (28 mg, 80 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d. J = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (tt, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (td, J = 7.6,1.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (d, 7 = 1.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 201.8, 171.2, 140.1, 119.5, 61.2, 41.9, 32.0, 21.2, 16.7.

Sintesi **10b:**



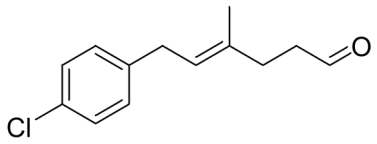
10b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **10a** (67 mg, 0.26 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (21 mg, 35 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 5.36 (tdt, *J* = 7.3, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 2H), 2.55 (tdd, *J* = 6.9, 1.9, 0.8 Hz, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 201.4, 156.8, 132.8, 132.3, 128.1, 127.6, 125.7, 123.6, 112.9, 54.3, 41.1, 32.2, 30.8, 15.2.

Sintesi **11b:**



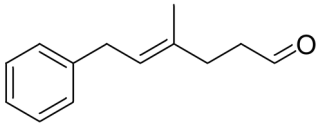
11b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **11a** (65 mg, 0.26 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (33 mg, 57 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 5.34 (tq, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2, 139.7, 137.1, 134.8, 131.6, 130.3, 129.6, 128.5, 123.6, 42.1, 33.5, 31.8, 16.3.

Sintesi **12b:**



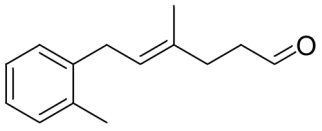
12b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **12a** (**77** mg, 0.36 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (28 mg, 41 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.39 (tdt, *J* = 7.3, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 202.4, 141.3, 134.8, 134.2, 128.4, 128.3, 125.9, 125.6, 124.2, 42.1, 34.2, 31.8, 16.3.

Sintesi **13b:**



13b

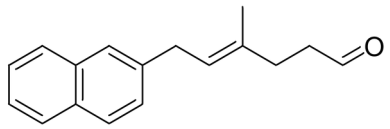
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **13a** (82 mg, 0.36 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante

cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (38 mg, 53 %).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.73 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 4H), 5.28 (tq, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.57 – 2.49 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 201.2, 143.3, 134.0, 125.2, 125.8, 123.0, 122.9, 122.4, 122.2, 41.0, 30.7, 28.7, 27.4, 15.2.

Sintesi **14b:**



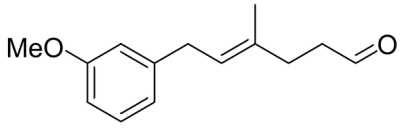
14b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **14a** (95 mg, 0.36 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (34 mg, 40 %).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 5.47 (tq, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 1.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 202.2, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 127.3, 126.0, 125.9, 125.1, 123.7, 54.0, 53.7, 53.4, 53.1, 52.9, 42.1, 34.2.

Sintesi **15b:**



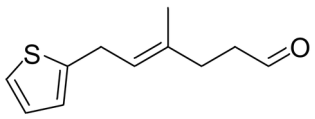
15b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **15a** (88 mg, 0.36 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (37 mg, 47 %).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (ddt, *J* = 8.9, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 3H), 5.37 (ddq, *J* = 7.4, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 – 3.29 (m, 2H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 1.75 – 1.71 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 202.1, 159.8, 143.0, 134.5, 129.2, 123.8, 120.5, 113.9, 111.0, 42.0, 34.0, 31.7, 29.6, 15.9.

Sintesi **16b:**



16b

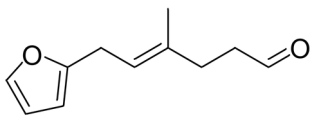
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **16a** (79 mg, 0.36 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante

cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (32 mg, 39 %).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.76 (dq, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 5.44 (tq, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 201.2, 143.3, 134.0, 125.8, 122.9, 122.4, 122.2, 41.0, 30.7, 27.4, 15.2.

Sintesi **17b**:



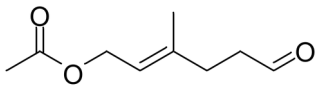
17b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **17a** (74 mg, 0.36 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (24 mg, 38 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.95 (dq, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 201.2, 148.6, 130.0, 129.1, 123.9, 120.4, 119.2, 45.0, 31.2, 22.6, 18.3.

Sintesi **18b:**



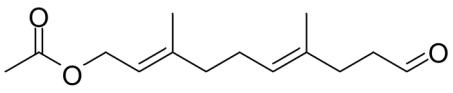
18b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **18a** (29 mg, 0.11 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (4 mg, 23 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d. J = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (tt, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (td, J = 7.6,1.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (d, 7 = 1.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 201.8, 171.2, 140.1, 119.5, 61.2, 41.9, 32.0, 21.2, 16.7.

Sintesi **18c:**



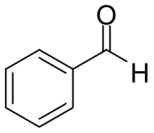
18c

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **18a** (29 mg, 0.11 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (12 mg, 46 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.49(td, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 6H),1.68 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 202.6, 171.1, 141.9, 133.5, 124.8, 119 4, 118.6, 61,4, 42.2, 39.3, 31.9, 26.1, 21.1, 16.5, 16.2.

Sintesi **19b** (**benzaldeide**)**:**

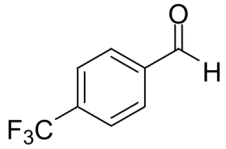


19b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando lo stirene (**19a**, 20 mg, 0.19 mmol) come substrato. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 95:5), ottenendo il prodotto puro (6.1 mg, 30 %).

I dati spettroscopici ^{1}H-NMR e ^{13}C NMR del prodotto isolato risultano in perfetto accordo con quelli precedentemente riportati in letteratura.[51]

Sintesi **20b** (**4-trifluorometilbenzaldeide**)**:**

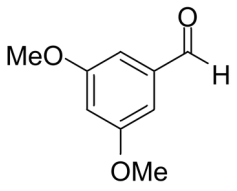


20b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il 4-trifluorometilstirene (**20a**, 19 mg, 0.11 mmol) come substrato. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 95:5), ottenendo il prodotto puro (14 mg, 75 %).

I dati spettroscopici ^{1}H-NMR e ^{13}C NMR del prodotto isolato risultano in perfetto accordo con quelli precedentemente riportati in letteratura.[52]

Sintesi **21b** (**3,5-dimetossibenzaldeide**)**:**

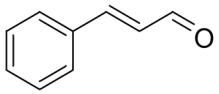


21b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il 3,5-dimetossistirene (**21a**, 18 mg, 0.11 mmol) come substrato. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 95:5), ottenendo il prodotto puro (0.9 mg, 5 %).

I dati spettroscopici ^{1}H-NMR e ^{13}C NMR del prodotto isolato risultano in perfetto accordo con quelli precedentemente riportati in letteratura.[53]

Sintesi **22b** (**cinnamaldeide**)**:**

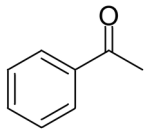


22b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando l'(E)-1-fenil-1,3-butadiene (**22a**, 20 mg, 0.15 mmol) come substrato. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 95:5), ottenendo il prodotto puro (5.3 mg, 27 %).

I dati spettroscopici ^{1}H-NMR e ^{13}C NMR del prodotto isolato risultano in perfetto accordo con quelli precedentemente riportati in letteratura.[54]

Sintesi **23b** (**acetofenone**)**:**

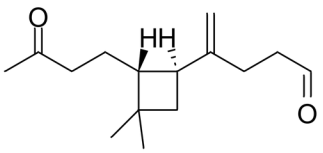


23b

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando l'α-metilstirene (**23a**, 13 mg, 0.11 mmol) come substrato. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 95:5), ottenendo il prodotto puro (9 mg, 68 %).

I dati spettroscopici ^{1}H-NMR e ^{13}C NMR del prodotto isolato risultano in perfetto accordo con quelli precedentemente riportati in letteratura.[55]

Sintesi **27b:**



27b

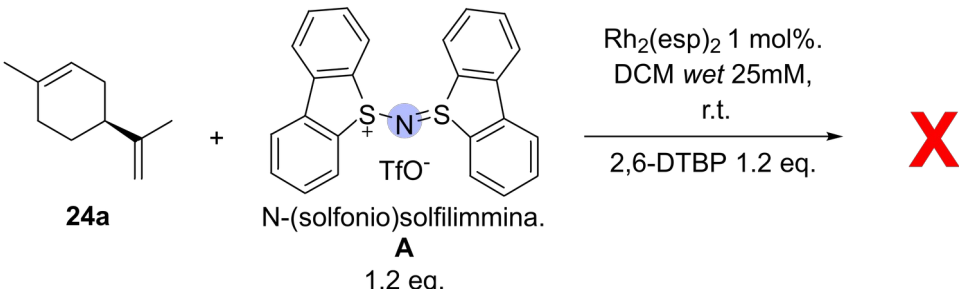
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il (**27a**, 22 mg, 0.11 mmol) come substrato. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 9:1), ottenendo il prodotto puro (15 mg, 64 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.68 (p, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 1.7 Hz, 2H), 2.43 – 2.25 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.64 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 208.9, 202.3, 150.8, 107.7, 48.0, 42.1, 42.0, 41.8, 39.9, 33.8, 31.2, 30.0, 26.8, 24.7, 22.5.

5.1 Substrati inerti alle condizioni di reazione

Sintesi **24b:**

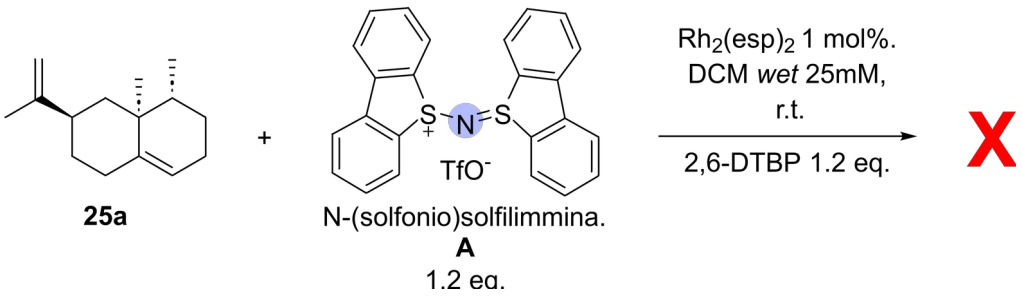


24a

N-(solfonio)solfilimmina.
A
1.2 eq.

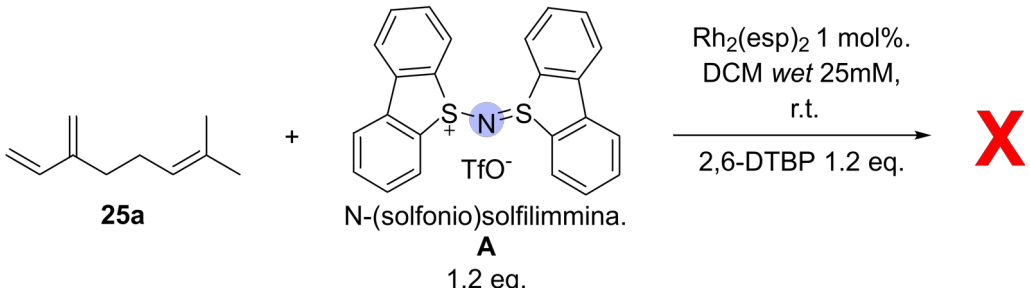
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **24a** (18 mg, 0.11 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

Sintesi **25b:**



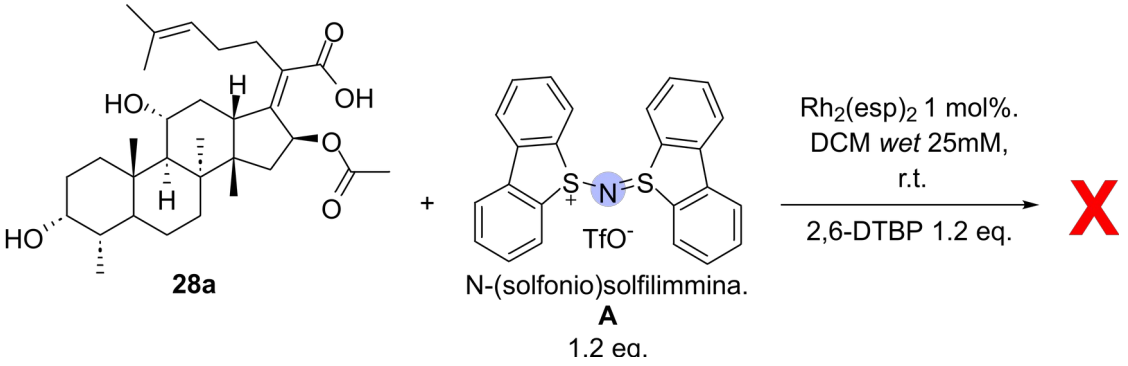
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **25a** (21 mg, 0.11 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

Sintesi **26b:**



La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **26a** (20 mg, 0.11 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

Sintesi **28b:**



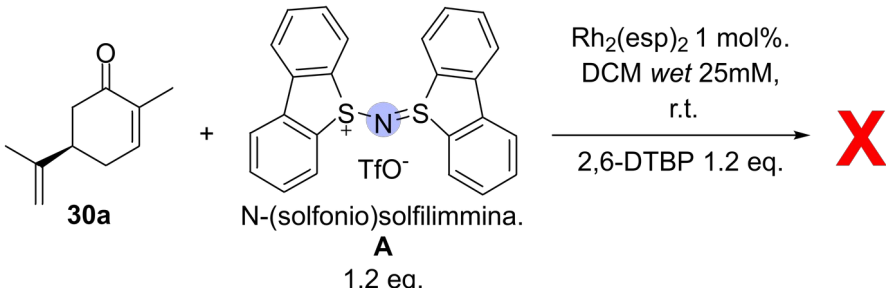
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **28a** (40 mg, 0.16 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

Sintesi **29b:**



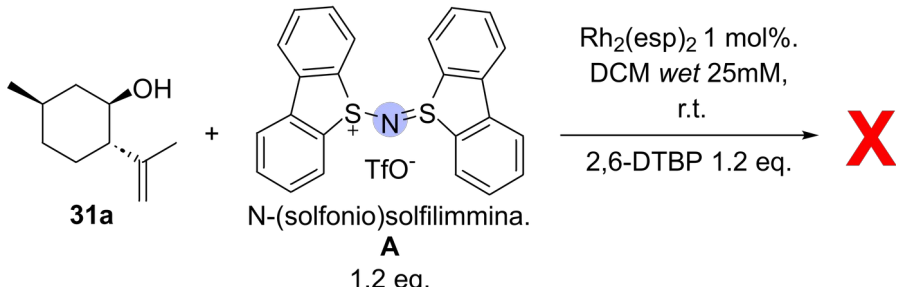
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **29a** (32 mg, 0.16 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

Sintesi **30b:**



La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **30a** (26 mg, 0.16 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

Sintesi **31b:**



La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **31a** (23 mg, 0.16 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

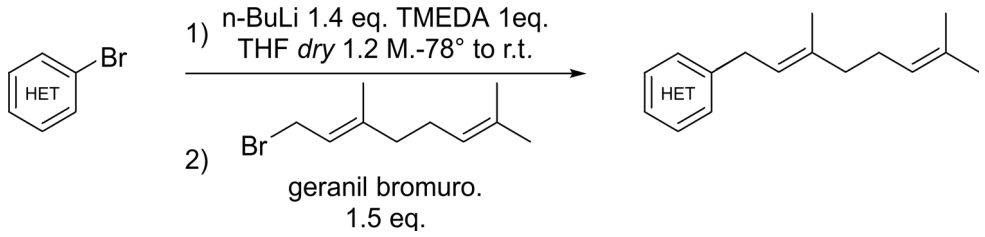
Sintesi **32b:**



La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il composto **32a** (22 mg, 0.16 mmol). L'analisi del grezzo di reazione ha evidenziato l'assenza del prodotto desiderato e la formazione di una miscela di sottoprodotti indesiderati, rendendo impossibile qualsiasi procedura di purificazione o isolamento.

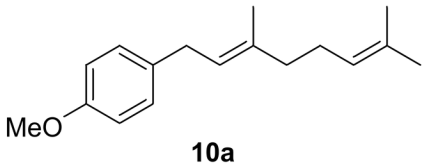
5.2 Sintesi substrati

Procedura generica:



In un pallone mantenuto in atmosfera inerte, vengono solubilizzati 1 eq. di bromo derivato in THF anidro (1.2 M) e la soluzione viene raffreddata a -78 °C. Successivamente vengono addizionati goccia a goccia 1.4 eq. di *n*-butillitio (2.5 M) e si lascia in agitazione per 20 minuti. In seguito, viene aggiunto 1 eq. di TMEDA anidro alla soluzione fredda e si lascia in agitazione per ulteriori 20 minuti. Viene poi addizionato nell'arco di 5 minuti 1.5 eq. geranil bromuro precedentemente solubilizzato in THF anidro (3.1 M), e si lascia in agitazione a temperatura ambiente per l'intera notte. In seguito, la reazione viene spenta con 30 mL di acqua, la fase acquosa è stata estratta con dietiletere (3 x 15 mL); le fasi organiche riunite sono state successivamente lavate con brine (15 mL), anidrificate su Na_2SO_4 e il solvente viene rimosso a pressione ridotta (rotavapor).[48]

Sintesi **10a:**



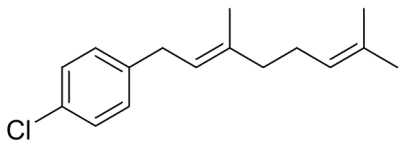
10a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando l'1-bromo-4-metossibenzene (579 mg, 3.0 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (290 mg, 39 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 2H), 5.23 (tq, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (dddd, *J* = 8.4, 6.9, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.62 – 1.58 (m, 6H), 1.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8, 135.9, 133.9, 131.4, 129.5, 129.3, 129.2, 129.2, 124.4, 123.7, 55.2, 39.8, 37.5, 33.3, 32.0, 17.7, 16.1.

Sintesi **11b:**



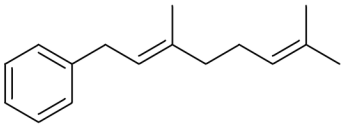
11a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando l'1-bromo-4-clorobenzene (579 mg, 3.0 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (330 mg, 44 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.02 (q, *J* = 6.2, 4.6 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 140.3, 136.9, 131.6, 129.8, 128.5, 124.3, 123.4, 122.6, 39.8, 33.7, 26.7, 25.8, 17.8, 16.2.

Sintesi **12a:**



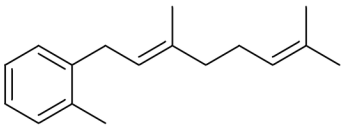
12a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il bromo benzene (600 mg, 3.8 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (310 mg, 38 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 3H), 5.26 (tq, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.02 (tp, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 141.9, 136.3, 131.5, 128.5, 128.2, 125.8, 124.6, 123.3, 39.9, 34.4, 26.8, 25.8, 17.8, 16.2.

Sintesi **13a:**



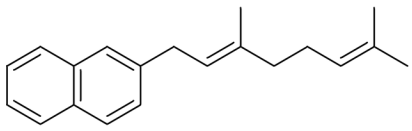
13a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando l'o-bromotoluene (780 mg, 4.5 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (510 mg, 49 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (tdd, *J* = 8.4, 5.1, 1.9 Hz, 4H), 5.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 3H), 1.98 (ddq, *J* = 26.8, 17.8, 8.1 Hz, 4H), 1.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 1.50 (s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 140.0, 136.3, 136.1, 131.5, 130.1, 128.7, 126.1, 124.4, 123.3, 122.7, 39.8, 32.2, 27.0, 26.1, 19.5, 17.8, 16.2.

Sintesi **14a:**



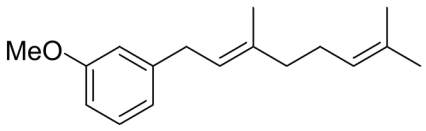
14a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il 2-bromonaftalene (780 mg, 3.7 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (410 mg, 41 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (td, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (pd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.65 – 5.56 (m, 1H), 5.43 – 5.17 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (dp, *J* = 19.2, 6.7 Hz, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 14.5 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5, 136.6, 133.9, 132.2, 131.6, 128.0, 127.8, 127.6, 126.3, 126.0, 125.2, 124.5, 123.9, 123.2, 39.9, 34.6, 26.8, 25.9, 17.9, 16.4.

Sintesi **15a:**



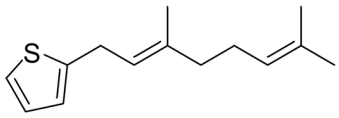
15a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando l'1-bromo-3-metossibenzene (900 mg, 4.8 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (420 mg, 36 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 15.7, 6.5, 2.6 Hz, 3H), 5.31 – 5.20 (m, 1H), 5.02 (dddd, *J* = 6.9, 5.6, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.02 (dt, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 3H), 1.58 (t, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.51 (t, *J* = 1.1 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8, 143.5, 136.4, 131.5, 129.3, 124.4, 120.9, 115.1, 114.3, 111.1, 55.1, 39.8, 34.3, 26.8, 26.0, 17.8, 16.2.

Sintesi **16a:**



16a

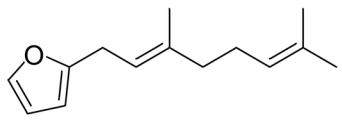
La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il tiofene (400 mg, 4.7 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante

cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (590 mg, 56 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.68 (dq, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 5.31 (tq, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.03 (tp, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.60 (dd, *J* = 3.3, 1.4 Hz, 6H), 1.53 (s, *J* = 1.2, 1.4 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 145.1, 137.0, 131.5, 126.8, 124.3, 123.9, 123.2, 122.6, 39.7, 32.1, 26.7, 25.9, 17.8, 16.1

Sintesi **17a:**



17a

La reazione è stata condotta seguendo la **Procedura Generale** utilizzando il furano (780 mg, 3.7 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia *flash* su gel di silice (eluente: esano/acetato di etile 8:2), ottenendo il prodotto puro (510 mg, 51 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.95 – 5.90 (m, 1H), 5.31 (tq, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 5.08 (ddt, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 1.58 (s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 155.4, 140.9, 137.6, 131.5, 124.2, 119.4, 110.2, 104.7, 39.7, 27.0, 26.6, 25.7, 17.7, 16.1.

6 BIBLIOGRAFIA

(1) D. J. Foley, H. Waldmann, Ketones as Strategic Building Blocks for the Synthesis of Natural Product-Inspired Compounds, *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, *51*, 4094-4120.

(2) C. F. Schönbein, Beobachtungen Über Den Bei Der Elektrolysation Des Wassers Und Dem Ausströmen Der Gewöhnliehen Elektricität Aus Spitzen Sich Entwikkelnden Geruch, *Ann. Phys*., **1840**, *126*, 616-635.

(3) Z. Hassan, M. Stahlberger, N. Rosenbaum, S. Bräse, Criegee Intermediates Beyond Ozonolysis: Synthetic and Mechanistic Insights, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2021**, *60*, 15138-15152.

(4) J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher, M. Berger, A new and convenient method for converting olefins to aldehydes, *Tetrahedron Lett*., **1966**, *36,* 4273- 4278.

(5) P. Dussault, Alkene Ozonolysis in the Academic Lab, *Dept. of Chemistry, Univ. of Nebraska-Lincoln*, **2018**.

(6) S. G. Van Ornum, R. M. Champeau, R. Pariza, Ozonolysis Applications in Drug Synthesis, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2990-3001.

(7) J. Hula, Safer Ozonolysis Reactions: A Compilation of Laboratory Experience, *ACS Chem. Health Saf.*, **1999**, *6*, 22-23.

(8) V. Bocci, The Potential Toxicity of Ozone: Side Effects and Contraindications of Ozonetherapy, *OZONE*, **2010**, 75-84.

(9) W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, Improved Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefins by OsO_4-$NaIO_4$, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3217-3219.

(10) A. Gabrič, Ž. Hodnik, S. Pajk, Oxidation of Drugs during Drug Product Development: Problems and Solutions, *Pharmaceutics*., **2022**, *14*, 325.

(11) I. Makarovsky, G. Markel, A. Hoffman, O. Schein, A. Finkelstien, T. Brosh-Nissimov, Z. Tashma, T. Dushnitsky, A. Eisenkraft, Osmium Tetroxide: A New Kind of Weapon, *Isr. Med. Assoc. J*., **2007**, *9*, 750-752.

(12) M. Maithani, R. Raturi, P. Sharma, V. Gupta, P. Bansal, Elemental Impurities in Pharmaceutical Products Adding Fuel to the Fire, *Regul. Toxicol. Pharmacol*., **2019**, *108*, 104435.

(13) Committee for Medicinal Products for Human Use, ICH Guideline Q3D (R2) on Elemental Impurities, **2022**.

(14) D. Yang, C. Zhang, Ruthenium-Catalyzed Oxidative Cleavage of Olefins to Aldehydes, *J. Org. Chem*., **2001**, *66*, 4814-4818.

(15) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686-694.

(16) M. C. Derosa, R. J. Crutchley, Photosensitized Singlet Oxygen and Its Applications, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *233*, 351-371.

(17) F. Hund, Linienspektren Und Periodisches System Der Elemente, *Nature*., **1927**, *120*, 580.

(18) R. Hoffmann, R. B. Woodward, The Conservation of Orbital Symmetry, *Angew. Chem. Int. Ed*., **1968**, *8*, 781-853.

(19) C. M. Marian, Spin–Orbit Coupling and Intersystem Crossing in Molecules, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2012**, *2*, 187-203.

(20) J. Mosinger, K. Lang, P. Kubá, Photoactivatable Nanostructured Surfaces for Biomedical Applications, *Top. Curr. Chem.*, **2016**, *370*, 135-168.

(21) G. D. Scholes, Long-Range Resonance Energy Transfer in Molecular Systems, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2003**, *54*, 57-87.

(22) C. Schweitzer, R. Schmidt, Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1685-1757.

(23) G. Urgoitia, R. Sanmartin, M. T. Herrero, E. Domínguez, Aerobic Cleavage of Alkenes and Alkynes into Carbonyl and Carboxyl Compounds, *ACS Catal*., **2017**, *7,* 3050-3060.

(24) E. F. Schubert, J. K. Kim, Solid-State Light Sources Getting Smart, *Science*., **2005**, *308*, 1274-1278.

(25) Wiley Interdisciplinary Reviews, Computational Molecular Science, **2011**.

(26) A. Ruffoni, C. Hampton, M. Simonetti, D. Leonori, Photoexcited Nitroarenes for the Oxidative Cleavage of Alkenes, *Nature*., **2022**, *610*, 81-86.

(27) S. Ranganathan, D. Ranganathan, P. V. Ramachandran, M. K. Mahanty, S. Bamezai, A chemical and thermochemical study of non-observed symmetry allowed reactions, *R.B. Woodward Remembered*., **1981**, *37*, 4171-4183.

(28) E. T. Strom, A. K. Wilson (Eds.), Pioneers of Quantum Chemistry, *J. Am. Chem. Soc*., **2013**, *1122*.

(29) M. W. Chase, NIST-JANAF Thermochemical Tables, 4th Edition, *J. Am. Chem. Soc*., **1998**.

(30) G. Da Silva, J. W. Bozzelli, Retro-[3+2]-Cycloaddition Reactions in the Decomposition of Five-Membered Nitrogen-Containing Heterocycles, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1343-1353.

(31) S. I. Murahashi, Y. Imada, Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 4684-4716.

(32) M. Hinder, M. Stoll, Odeur et Constitution IV. Sur Les Époxydes Hydroaromatiques à Odeur Ambrée, *Helv. Chim. Acta*., **1950**, *33*, 1308-1312.

(33) B. Rah, J. Shafarin, M. Hamad, J. S. S. Muhammad, Sclareol Induces Cell Cycle Arrest and ROS-Mediated Apoptosis and Ferroptosis in Lung Adenocarcinoma Cells, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **2024**, *38*.

(34) Z. Xiu, Y. Zhu, J. Han, Y. Li, X. Yang, G. Yang, G. Song, S. Li, Y. Li, C. Cheng, Y. Li, J. Fang, X. Li, N. Jin, Caryophyllene Oxide Induces Ferritinophagy by Regulating the NCOA4/FTH1/LC3 Pathway in Hepatocellular Carcinoma, *Front. Pharmacol*., **2022**, *13*.

(35) Y. Cheng, Z. Dong, S. Liu, β-Caryophyllene Ameliorates the Alzheimer-Like Phenotype in APP/PS1 Mice through CB2 Receptor Activation and the PPARγ Pathway, *Pharmacology.*, **2014**, *94*, 1-12.

(36) M. T. Monforte, O. Tzakou, A. Nostro, V. Zimbalatti, E. M. Galati, Chemical Composition and Biological Activities of Calamintha Officinalis Moench Essential Oil, *J. Med. Food*., **2011**, *14*, 297-303.

(37) M. Mascal, N. Hafezi, D. Wang, Y. Hu, G. Serra, M. L. Dallas, J. P. E. Spencer, Synthetic, Non-Intoxicating 8,9-Dihydrocannabidiol for the Mitigation of Seizures, *Sci. Rep.*, **2019**, *9*.

(38) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 102-113.

(39) T. G. Mayerhöfer, S. Pahlow, J. Popp, The Bouguer-Beer-Lambert Law: Shining Light on the Obscure, *ChemPhysChem*., **2020**, *21*, 2029-2046.

(40) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, Photokatalyse Mit Sichtbarem Licht: Welche Bedeutung Hat Sie Für Die Organische Synthese?., *Angew. Chem.*, **2018**, *130*, 10188-10228.

(41) T. Heilmann, J. M. Lopez-Soria, J. Ulbrich, J. Kircher, Z. Li, B. Worbs, C. Golz, R. A. Mata, M. Alcarazo, N-(Sulfonio)Sulfilimine Reagents: Non-Oxidizing Sources of Electrophilic Nitrogen Atom for Skeletal Editing, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, *63*.

(42) P. Roychowdhury, S. Waheed, U. Sengupta, R. G. Herrera, D. C. Powers, Synthesis of Secondary Amines via Self-Limiting Alkylation, *Org. Lett.*, **2024**, *26*, 4926-4931.

(43) D. Seebach, Methods of Reactivity Umpolung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 239-258.

(44) B. Mishra, R. Tiwari, Recent Progress in Understanding the Role of Nitrenes in Synthesis: A Review, *Int. J. Novel Res. Dev.*, **2023**, *8*.

(45) Sigma-Aldrich, Bis[rhodium(α,α,α′,α′-tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid)].

(46) F. Ruepp, V. Grebennikov, M. Avramenko, M. O. Ebert, B. Morandi, Kinetic, Spectroscopic, and Computational Investigation of Oxidative Aminative Alkene Cleavage Reveals an N-Iodonium-Iminoiodinane Pathway, *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*, 41934-41945.

(47) D. N. Zalatan, J. Du Bois, Understanding the Differential Performance of $Rh_2(esp)_2$ as a Catalyst for C-H Amination, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7558-7559.

(48) K. Albitz, S. Tóth, D. Csókás, T. Soós, Unlocking Oxetane Potential: Modular Synthetic Platform for the Concise Synthesis of Acyclic Oligo-Isoprenoids and Terpenoids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, *64*.

(49) G. Illuminati, L. Mandolini, K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, R. Bird, A. C. Knipe, C. J. M. Stirling, Methoden Der Organischen Chemie, *Organometallics*., **1982**, *1*, 682.

(50) J. Long, W. Ji, D. Zhang, Y. Zhu, Y. Bi, Bioactivities and Structure–Activity Relationships of Fusidic Acid Derivatives: A Review, *Front. Pharmacol.*, **2021**.

(51) Y. Li, N. Xu, G. Mei, Y. Zhao, Y. Zhao, J. Lyu, G. Zhang, C. Ding, $Fe(NO_3)_3{\cdot}9H_2O$-Catalyzed Aerobic Oxidative Deoximation of Ketoximes and Aldoximes under Mild Conditions, *Can. J. Chem.*, **2018**, *96*, 810-814.

(52) K. Yu, D. Ye, L. Shu, S. Zhang, Q. Hu, L. Liu, RuCl3-DCHA Catalyst System: A Selective Aerobic Oxidation of Primary Benzylic Alcohols Under Mild Conditions, *Synth. Commun.*, **2012**, *42*, 2318-2326.

(53) D. Zhang, Q. Zheng, J. Zhang, Q. Zhou, M. Guo, Y. Wang, A. Wang, C. Han, J. Yang, TFPN-Mediated Chemoselective Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes and Primary Alcohols, *Org. Lett.*, **2026**, *28*, 6220-6225.

(54) G. Zhao, Y. Wang, C. Wang, H. Lei, B. Yi, R. Tong, Fenton-like Chemistry Enables Catalytic Oxidative Desulfurization of Thioacetals and Thioketals with Hydrogen Peroxide, *Green Chem.*, **2022**, *24*, 4041-4049.

(55) A. Modak, A. Deb, T. Patra, S. Rana, S. Maity, D. Maiti, A General and Efficient Aldehyde Decarbonylation Reaction by Using a Palladium Catalyst, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4253.