



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

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

Solfonilazione Fotoindotta di Nuclei Xantenici via Arilazosolfoni

Relatore:
Ch.mo Prof. Stefano Protti

Correlatore:
Dott. Luca Nicchio

Dott.sa Valentina Benazzi

Tesi di Laurea Magistrale di
Mattia Minutoli

Anno Accademico 2025 / 2026

Indice

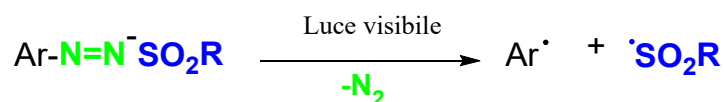
1	Introduzione	4
1.1	Fotochimica sostenibile e strategie di attivazione con la luce visibile	4
1.1.1	Principi fondamentali e disattivazione dello stato eccitato	4
1.1.2	Metodologie fotochimiche e fotocatalitiche nel visibile	6
1.2	Gli arilazosolfoni: reagenti fotochimici “dyedauxiliary”	11
1.2.1	Meccanismo di attivazione e generazione di radicali	12
1.2.2	Reattività degli arilazosolfoni come generatori fotochimici di acido (PAGs) e fotoiniziatori	14
1.3	Proprietà del nucleo xantenico	15
1.3.1	Fluorofori e sonde molecolari	15
1.3.2	Materiali semiconduttori e applicazioni in optoelettronica	16
1.3.3	Molecole biologicamente attive	17
1.4	Principi generali dell’Hydrogen Atom Transfer (HAT)	17
1.4.1	Fattori che guidano la reattività e la selettività	19
1.4.2	Reattivi e precursori per processi di HAT	19
1.4.3	Generazione di radicali arilici per processi HAT	20
1.5	Reazioni di solfonilazione: importanza sintetica ed evoluzione metodologica	23
1.6	Solfonilazione diretta dello xantene	24
1.6.1	Solfonilazione ossidativa dello xantene catalizzata da rame	24
1.6.2	Solfonilazione elettrochimica diretta dello xantene	25
1.6.3	Solfonilazione diretta dello xantene mediante surrogati dell’SO ₂	27
1.6.4	Solfonilazioni C(sp ³)-H fotochimiche e fotocatalitiche	28
3.1	Ottimizzazione delle condizioni di reazione	31
3.2	Scope di reazione	33
3.2.1	Reattività dello xantene con arilazosolfoni diversamente sostituiti	33
3.2.2	Studio della reattività sul 2,7-dibromoxantene e derivati tioxantenici	35
3.2.3	Proposta del meccanismo di reazione	38
4.1	Sintesi degli starting materials	40
4.1.1	Sintesi degli arilazosolfoni	40
4.1.2	Sintesi del 2,7-dibromoxantene	42
4.1.3	Sintesi del tioxantene e del 2-Cl-tioxantene	43
5	Conclusioni	50

ABSTRACT

In recent years, organic chemistry has increasingly shifted towards the development of sustainable synthetic methodologies aimed at reducing the environmental impact of chemical processes. This primarily involves the replacement of high-energy-demanding reactions, the use of toxic stoichiometric reagents, or the reliance on transition-metal-based complexes. In this context, the direct functionalization of C–H bonds in heterocyclic systems represents a particularly advantageous approach. Given that heterocycles form the structural scaffold of over 90% of pharmaceuticals and agrochemicals, it's no surprise that they have attracted particular interest^[1,2]. This strategy addresses the growing need to avoid laborious substrate pre-functionalization steps, thereby drastically reducing organic and inorganic waste.

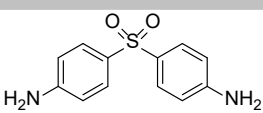
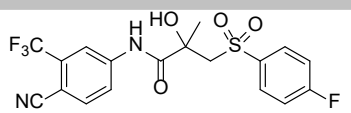
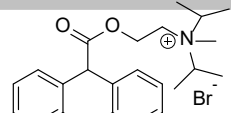
Among the most effective strategies for promoting such transformations, using visible light as a sustainable "reagent" offers the opportunity to activate organic molecules under extremely mild conditions, avoiding harsh reagents or high temperatures ^[3]. Photocatalysis mediated by metal complexes (such as those based on Ruthenium or Iridium) or organic dyes has proven highly effective. However, the possibility to operate with the same target without external catalysts (photocatalyst-free) and under metal-free conditions is another important goal, with significant practical and economic advantages: reduction of reaction costs and drastic simplification of product purification.

Arylazo sulfones (Ar–N=N–SO₂R) are reagents of great interest in this field. Easily accessible from corresponding commercial anilines, the presence of the azo-sulfonyl group renders these molecules intrinsically photoactive in the visible region (particularly in the blue light range). Irradiation promotes rapid homolytic cleavage of the N–S bond ^[4], triggering the extrusion of molecular nitrogen and the in-situ generation of sulfonyl (SO₂R[•]) and aryl (Ar[•]) radicals under extremely mild conditions (Scheme a).



Scheme (a): general reaction scheme for the chemistry of an arylazosulfone.

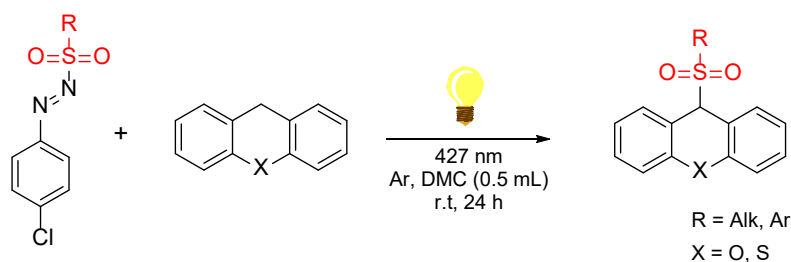
The real advantage of this approach lies in the fact that the molecule itself contains the photoactivatable chromophore unit, rendering the use of exogenous photocatalysts or metal additives entirely unnecessary. The sulfonyl radicals generated during the process serve as key intermediates for the direct introduction of the sulfonyl group ($-\text{SO}_2\text{R}$) onto complex organic scaffolds. This functional group is widely prevalent in the pharmaceutical field, appearing in active pharmaceutical ingredients of major interest such as the antibacterial agent Dapsone and the anti-androgen Bicalutamide [5]. At the same time, the 9H-xanthene heterocyclic core is found both in biologically active molecules, including the antispasmodic Propantheline bromide, and in fluorophore probes and tracers such as Fluorescein and Eosin Y (Scheme b). [6]

A. DAPSONE	B. BICALUTAMIDE	C. PROPANTHELINE BROMIDE
		
Antibacterial/immunomodulatory agent	Antineoplastic/antiandrogen drug	Antispasmodic agent

Scheme (b): examples of relevant active ingredients bearing the sulfonyl group or the xanthene nucleus.

From a pharmaceutical perspective, the simultaneous presence of the heterocycle and the sulfonyl group allows for the modulation of physicochemical parameters crucial to biological activity, such as lipophilicity, aqueous solubility, and the ability to form hydrogen bonds with biological targets. Regarding synthetic reactivity, the C9 position of 9H-xanthene offers a reactive site: the $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bond dissociation energy is significantly lowered due to the resonance stabilization provided by the two aromatic rings. Exploiting this inherent reactivity to achieve direct $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-S}$ functionalization enables rapid and clean access to a wide range of sulfonylated derivatives, bypassing the laborious steps associated with traditional multistep syntheses.

Next, the general reaction on which this work focuses.



Scheme (c): general reaction of sulfonylation.

- [1] Srivastava, V.; Singh, P. K.; Tiwari, S.; Singh, P. P. Visible light photocatalysis in the synthesis of pharmaceutically relevant heterocyclic scaffolds. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9 (5), 1485–1507.
- [2] Srivastava, V.; Singh, P. K.; Singh, P. P. Recent advances of visible-light photocatalysis in the functionalization of organic compounds. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2022**, 50, 100488.
- [3] Di Terlizzi, L.; Nicchio, L.; Protti, S.; Fagnoni, M. Visible photons as ideal reagents for the activation of coloured organic compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, 53 (10), 4926–4975.
- [4] Qiu, D.; Lian, C.; Mao, J.; Fagnoni, M.; Protti, S. Dyedauxiliary Group Strategy for the α -Functionalization of Ketones via Direct Visible-Light Irradiation of Arylazo Sulfones. *Org. Lett.* **2020**, 22 (19), 7716–7720.
- [5] A. Al-Mulla. *Der Pharma Chemica*, **2017**, 9, 141-147.
- [6] M. Maia, D. I. S. P. Resende, F. Durães, M. M. M. Pinto, E. Sousa, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 210, 113085.

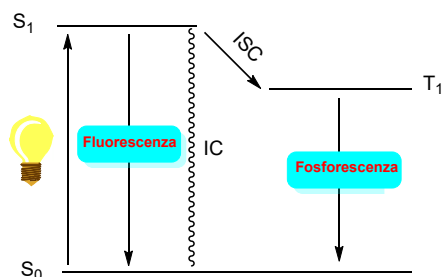
1 INTRODUZIONE

1.1 Fotochimica sostenibile e strategie di attivazione con la luce visibile

L'attivazione fotochimica di una molecola si basa sulla possibilità di modificarne la struttura elettronica mediante l'assorbimento mirato di radiazione elettromagnetica. Quando una specie chimica cattura un fotone di energia opportuna, passa dal suo stato fondamentale a uno stato eccitato caratterizzato da un contenuto energetico superiore e da proprietà termodinamiche e cinetiche diverse. Questo accumulo di energia altera in modo profondo la reattività della molecola: si aprono così vie sintetiche del tutto precluse dai tradizionali processi termici, che richiederebbero condizioni drastiche e l'impiego di reagenti aggressivi.

1.1.1 Principi fondamentali e disattivazione dello stato eccitato

L'interazione tra la luce e la materia si concretizza nell'assorbimento quantizzato di un fotone ($h\nu$), evento che promuove istantaneamente un elettrone da un orbitale occupato dello stato fondamentale (S_0) ad un orbitale non occupato a maggiore energia. In accordo con il principio di Franck-Condon, poiché le transizioni elettroniche avvengono su una scala temporale estremamente rapida (10^{-15} s) rispetto ai tempi di riorganizzazione dei nuclei atomici (10^{-13} s), l'assorbimento del fotone costituisce una transizione verticale. La geometria della molecola e le distanze interatomiche rimangono quindi inalterate durante l'eccitazione, portando il sistema a popolare inizialmente un livello vibrazionale alto dello stato eccitato: la specie chimica si trova così in una configurazione instabile, ad alta energia e dotata di spiccata reattività. I possibili percorsi di evoluzione di questo stato eccitato vengono efficacemente schematizzati nel Diagramma di Jablonski (schema 1.1.1).^[7]



Come illustrato, la diseccitazione può seguire molteplici vie:

- **Decadimenti radiativi diretti**
- **Rilassamenti non radiativi**
- **Inter System Crossing**

Schema 1.1.1: visualizzazione del diagramma di Jablonski.

Come stabilito dalla regola di Kasha, i processi fotofisici e le reazioni chimiche da stato eccitato avvengono a partire dal livello vibrazionale più basso del primo stato elettronico eccitato (S_1 o T_1). Ciò si spiega col fatto che la disattivazione dai livelli di singoletto superiori (S_n , dove $n > 1$) avviene mediante processi non radiativi di conversione interna (IC) e rilassamento vibrazionale (VR) estremamente rapidi ($10^{-13} - 10^{-12}$ s), con tempi di gran lunga inferiori rispetto a quelli tipici dell'emissione di luce o delle trasformazioni chimiche. Di conseguenza, la molecola dissipa la quota di energia in eccesso e si canalizza quasi istantaneamente verso il livello vibrazionale più basso dello stato S_1 , dal quale avranno origine le successive vie di diseccitazione competitiva. A partire da S_1 , il sistema può quindi seguire diversi percorsi:

- **Decadimenti radiativi diretti:** La transizione spin-consentita dallo stato S_1 allo stato fondamentale S_0 dà luogo al fenomeno della fluorescenza, un processo regolato da una costante cinetica k e caratterizzato da tempi di vita medi molto brevi ($10^{-9} - 10^{-7}$ s).
- **Rilassamenti non radiativi:** Processi di conversione interna (IC) e rilassamento vibrazionale (VR) nei quali l'energia di eccitazione viene gradualmente dissipata sotto forma di calore nel mezzo (regolati dalla costante k_{nr}).
- **Incrocio intersistema (ISC):** Un passaggio non radiativo spin-proibito (regolato da k_{isc}) che converte lo stato di singoletto S_1 nello stato di tripletto T_1 . Poiché la transizione comporta un cambio di molteplicità di spin, lo stato T_1 gode di un tempo di vita media nettamente più lungo ($10^{-6} - 10^{-3}$ s). Da T_1 , il

ritorno allo stato fondamentale S_0 può avvenire per via radiativa mediante fosforescenza o attraverso ulteriori disattivazioni non radiative. Qualora il divario energetico (ΔE) tra lo stato S_1 e lo stato T_1 sia particolarmente contenuto, un'attivazione termica dal tripletto può ripopolare lo stato di singoletto, dando origine al fenomeno della fluorescenza ritardata (TDF, Thermally Assisted Delayed Fluorescence) [7].

1.1.2 Metodologie fotochimiche e fotocatalitiche nel visibile

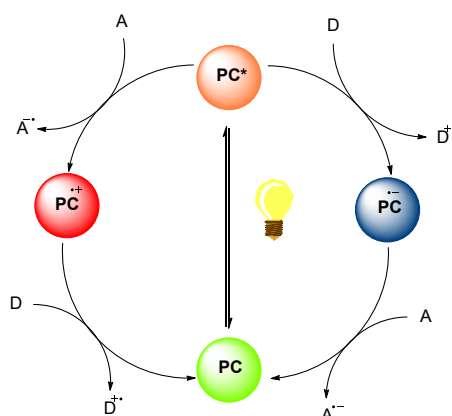
Per lungo tempo, lo sviluppo della fotochimica organica è rimasto strettamente legato all'uso della radiazione ultravioletta (UV). I fotoni UV risultavano infatti indispensabili per promuovere l'eccitazione diretta della maggior parte delle molecole organiche, incapaci di assorbire nella regione del visibile. Questo approccio classico porta con sé limiti applicativi non trascurabili: le reazioni condotte con luce UV mostrano spesso una scarsa selettività e favoriscono la formazione di sottoprodotti di degradazione, senza contare i rischi operativi per l'operatore e l'elevato consumo energetico imposto dalle lampade tradizionali [8]. Spinta dalla necessità di superare questi svantaggi e in piena sintonia con i dodici principi della Green Chemistry [9], in particolare la prevenzione dei rifiuti, l'efficienza energetica e la ricerca di condizioni di reazione più sicure. La chimica moderna ha focalizzato l'attenzione sull'impiego della luce visibile ($\lambda = 400\text{-}700\text{ nm}$) generata da sorgenti LED a basso consumo. Dato che quasi tutti i reagenti organici comuni sono del tutto trasparenti a queste lunghezze d'onda, la comunità scientifica ha messo a punto diverse strategie per indurre la reattività voluta per via indiretta o diretta:

Photoredox catalysis: Questo approccio sfrutta un fotocatalizzatore esogeno (PC) capace di catturare la luce visibile per raggiungere uno stato eccitato (PC^*). In questa configurazione ad alta energia, la molecola acquisisce una duplice natura redox, diventando al contempo un ossidante e un riducente molto più forte rispetto al suo stato fondamentale [10]. La reattività si sviluppa attraverso trasferimenti monoelettronici (SET, Single Electron Transfer) tra il fotocatalizzatore e i reagenti in soluzione, seguendo due possibili cicli catalitici:

- *Quenching Ossidativo*: Lo stato eccitato PC^* cede un elettrone a una specie accettrice (A), che si riduce a radical-anione, mentre il catalizzatore si converte

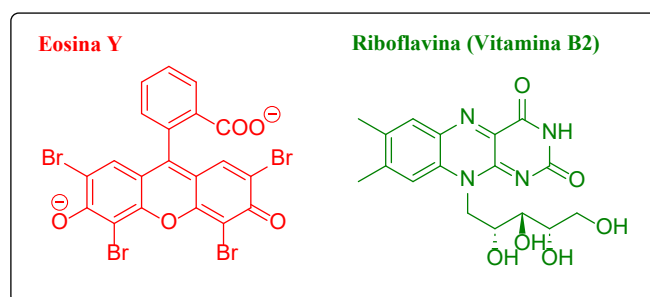
nel corrispondente radical-catione. A questo punto quest'ultimo sottrae un elettrone da un donatore (D), generando il corrispondente radical-catione e ripristina la forma fondamentale del catalizzatore (PC).

- *Quenching Riduttivo*: Il fotocatalizzatore eccitato PC^* accetta un elettrone da un donatore (D), trasformandosi nella specie ridotta e generando il radical-catione del donatore. Per chiudere il ciclo, il fotocatalizzatore ridotto cede l'elettrone in eccesso all'accettore (A), ripristinando il catalizzatore di partenza (PC) (schema 1.1.2 a).



Schema 1.1.2 (a): cicli di quenching riduttivo ed ossidativo, PC = photocatalyst.

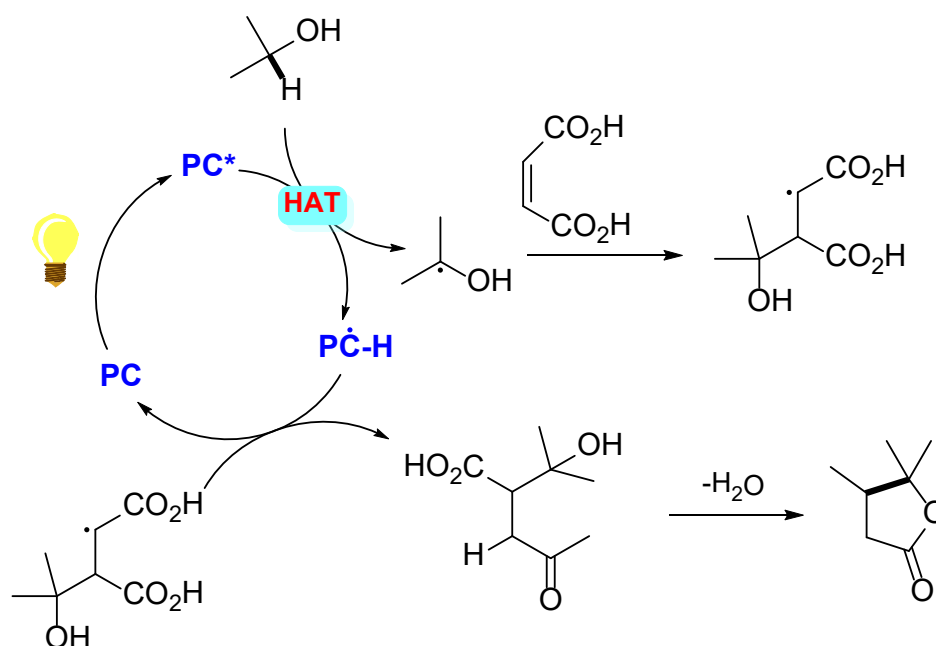
I primi studi sulla fotoredox catalisi sono stati condotti prevalentemente con complessi di metalli di transizione come Ru (II) e Ir (III). Tuttavia, l'esigenza di sviluppare processi più sostenibili ed economici ha gradualmente orientato la ricerca verso l'impiego di coloranti organici commerciali ^[11]. Tra questi, le strutture a impalcatura xantenica, come l'Eosina Y e la Fluoresceina, si sono dimostrate eccellenti fotocatalizzatori capaci di guidare cicli di trasferimento elettronico sotto luce visibile. Accanto alle molecole sintetiche, trovano spazio anche cromofori di origine naturale come la Riboflavina (Vitamina B2) (schema 1.1.2 b) ^[12].



Schema 1.1.2 (b): esempi dei principali organocatalizzatori sostenibili.

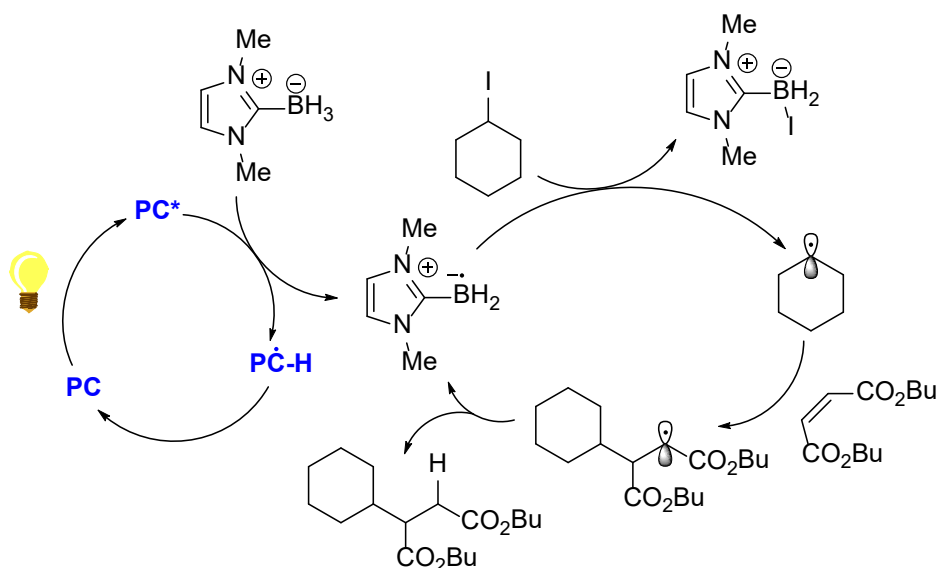
Trasferimento di Energia di Tripletto (TTE_nT): A differenza dei processi photoredox guidati da trasferimenti monoelettronici (SET), il trasferimento di energia tra stati eccitati (Triplet-Triplet Energy Transfer, TTE_nT) permette di popolare lo stato di tripletto del substrato mediante un passaggio non radiativo di energia promosso da un opportuno sensibilizzatore di tripletto ^[15]. Il processo avviene prevalentemente attraverso un meccanismo di scambio elettronico di Dexter a corto raggio: a seguito della fotoeccitazione e di un rapido Intersystem Crossing (ISC), il sensibilizzatore raggiunge il suo stato di tripletto (T₁) e cede la propria energia al substrato allo stato fondamentale (S₀). In questo modo, il substrato accede direttamente al proprio stato di tripletto senza che vi sia alcuna variazione formale nello stato di ossidazione delle specie coinvolte. Affinché questo trasferimento di energia risulti termodinamicamente favorito, l'energia di tripletto del sensibilizzatore E (T₁) deve essere superiore a quella del substrato target. Tra i sensibilizzatori di tripletto più utilizzati ci sono sia complessi metallici di Ir(III) e Ru(II), sia molecole organiche come il tioxantone, l'eosina Y e gli esteri del benzochinone. I substrati comunemente attivati via EnT comprendono alcheni coniugati, dieni, enoni, stilbeni e l'ossigeno molecolare ^[18].

Estrazione d'idrogeno (HAT) sostenibile: Accanto ai trasferimenti elettronici monoelettronici (SET), una via di primaria importanza per funzionalizzare direttamente i legami C(sp³)-H non attivati è rappresentata dai processi di *Hydrogen Atom Transfer* (HAT). In questo contesto, l'impiego di sali polioossometallati inorganici e in particolare del decatungstato di sodio (Na₄W₁₀O₃₂), offre un'alternativa decisamente valida ed economica rispetto ai sistemi basati su metalli nobili. Sotto irraggiamento, il decatungstato genera uno stato eccitato ad alta energia in grado di astrarre in modo selettivo atomi di idrogeno da substrati organici ^[13]. Dal punto di vista storico, la reattività del decatungstato si ricollega direttamente alla fotochimica del benzofenone, molecola fondamentale che ha fatto da apripista per lo sviluppo dei moderni catalizzatori HAT come il tetrabutylammonio decatungstato (TBADT). Sottoposto ad irraggiamento, il benzofenone accede al suo stato di tripletto T₁, acquisendo uno spiccato carattere diradicalico sull'ossigeno carbonilico che ci consente di estrarre un atomo di idrogeno da legami C-H poco reattivi. Un comportamento analogo si riscontra nei siti W=O del decatungstato eccitato, rendendo il benzofenone il prototipo di questo tipo di trasformazione. (schema 1.1.2 c) ^[14]



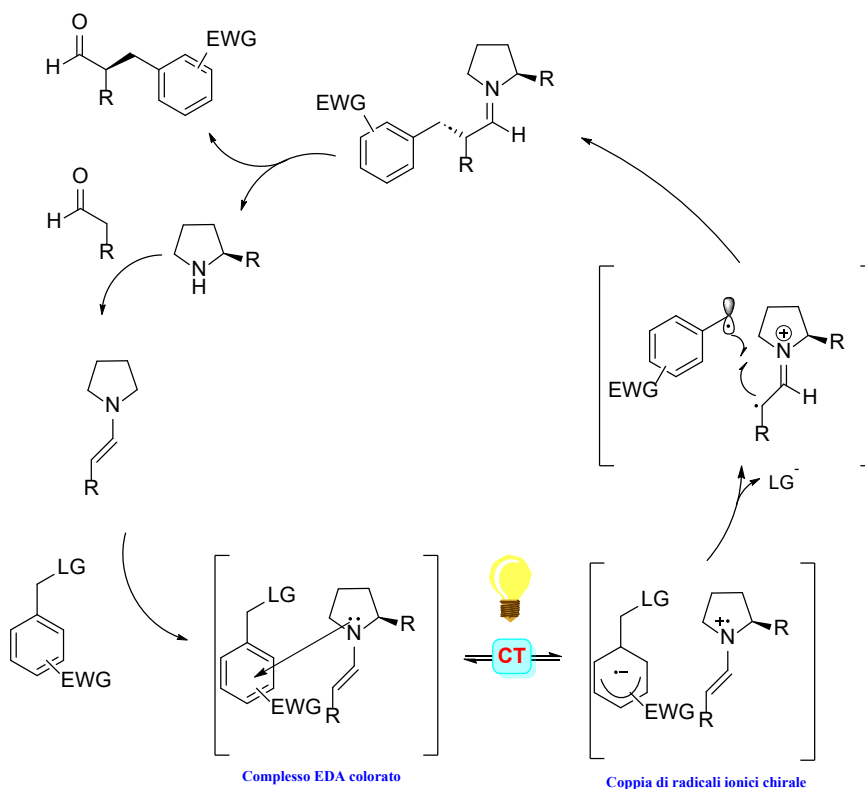
Schema 1.1.2 (c): esempio di ciclo catalitico HAT con formazione di un nuovo legame C-C.

Estrazione d'alogeno (XAT): In stretta continuità con i processi di HAT, il trasferimento di atomo di alogeno (Halogen Atom Transfer, XAT) si è affermato come una metodologia estremamente versatile per generare radicali alchilici o arilici in maniera regioselettiva a partire da alogenuri organici. Il vantaggio cruciale dell'approccio XAT risiede nella possibilità di attivare i legami carbonio-alogeno superando l'impiego dei classici idruri stannilici (come il tributilstagno idruro), storicamente diffusi ma gravati da un'elevata tossicità e da complessi problemi di purificazione^[15]. La forza motrice delle reazioni XAT riposa sul bilanciamento sinergico tra una favorevole differenza nella forza del legame (BDE) e l'instaurarsi di marcati effetti polari nello stato di transizione: l'attacco di un radicale nucleofilo ($Y^\bullet$) sul legame C-X stabilizza la specie intermedia mediante un parziale trasferimento di carica, promuovendo la scissione omolitica e liberando il radicale incentrato sul carbonio ($R^\bullet$). Negli ultimi anni, la ricerca si è orientata con decisione verso lo sviluppo di agenti di trasferimento privi di metalli e pienamente compatibili con l'attivazione fotochimica in condizioni blande. In quest'ottica hanno trovato ampia applicazione i radicali borenici derivati da carbeni N-eterociclici (LBRs) e specie radicaliche reattive quali il radicale monofluorometilico ($CH_2F^\bullet$). L'efficienza del processo XAT segue una precisa gerarchia di reattività condizionata dall'energia del legame carbonio-alogeno, decrescendo progressivamente dagli ioduri ai fluoruri ($R-I > R-Br \gg R-Cl \gg R-F$)^[16-17].



Schema 1.1.2 (c): meccanismo per lo XAT fotoindotto mediato da N-eterocarbene per la formazione di nuovi legami C-C.

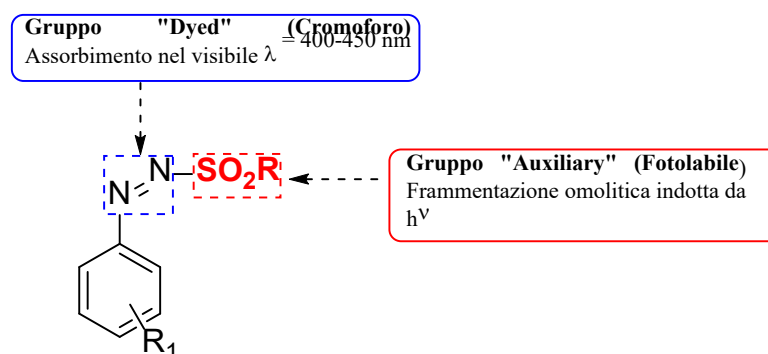
Complessi Donatore-Acettore (EDA): In alternativa all'impiego di un fotocatalizzatore esogeno, la reattività photoredox può essere innescata sfruttando l'associazione spontanea allo stato fondamentale tra una molecola donatrice ricca di elettroni (D) e una specie accettrice carente (A). L'aggregazione intermolecolare porta alla formazione di un complesso a Trasferimento di Carica (EDA, Electron Donor-Acceptor), caratterizzato da una nuova banda di assorbimento nella regione del visibile, del tutto assente nei singoli reagenti isolati. L'irraggiamento selettivo all'interno di questa specifica banda induce un Trasferimento di Carica fotoindotto (Charge Transfer, CT) che genera direttamente una coppia di radical-ioni, evitando così l'uso di additivi esterni ^[17]. Tra i donatori di elettroni più comunemente impiegati figurano aniline terziarie, eterocicli ricchi (come indoli, pirroli e derivati xantenici) o substrati alchilici ed arilici elettron-ricchi. Al contrario, come accettori si utilizzano prevalentemente alchil o aril alidi attivati, sali di diazonio o iodonio, esteri redox-attivi e strutture aromatiche fortemente carenti di elettroni ^[19].



Schema 1.1.2 (d): meccanismo catalitico fotoindotto tramite complesso Donatore-Acettore (EDA). L'irraggiamento nel visibile del complesso tra enamina ed il substrato elettrofilo aromatico innesca un SET che genera la coppia radicalica.

1.2 Gli arilazosolfoni: reagenti fotochimici “dyedauxiliary”

Negli ultimi anni, la ricerca in chimica organica e fotochimica ha rivolto crescente interesse verso lo sviluppo di metodologie sintetiche sostenibili guidate dalla luce visibile, riducendo la dipendenza da fotocatalizzatori redox metallici o organici complessi. Gli arilazosolfoni (Ar-N₂SO₂R) si sono affermati come una classe di reagenti estremamente versatile. La particolarità strutturale e reattiva di questi composti risiede nella presenza del gruppo azosolfonilico (-N₂SO₂R), il quale agisce come vero e proprio gruppo dyedauxiliary^[4].



Schema 1.2: Struttura generale azosolfoni e concetto di dyedauxiliary.

Negli arilazosolfoni la porzione azoica e il gruppo solfonico non funzionano come due entità separate, ma formano un sistema unico in cui le proprietà ottiche e reattive si influenzano a vicenda. Se da un lato il cromoforo (gruppo dyed -N=N-) sposta l'assorbimento nel visibile intorno ai 400-450 nm, dall'altro la presenza del solfone modula la stabilità elettronica dell'intera molecola. Quindi, è l'architettura complessiva del sistema che permette di assorbire la luce e far partire la frammentazione omolitica in modo pulito ed efficiente. Il frammento solfonilico non contribuisce solo a modulare le proprietà spettrali della molecola, ma agisce da eccellente gruppo ausiliario (auxiliary): in seguito all'assorbimento del fotone e al raggiungimento dello stato eccitato, il legame N-S va incontro a una rapida e selettiva frammentazione omolitica. Questa bifunzionalità integrata consente agli arilazosolfoni di generare direttamente specie radicaliche reattive sotto irraggiamento nel visibile in assenza di fotocatalizzatori esogeni o di reagenti ossidanti stoechiometrici, superando così la necessità di ricorrere a radiazioni UV ad alta energia e favorendo trasformazioni condotte in condizioni eccezionalmente blande ^[4].

1.2.1 Meccanismo di attivazione e generazione di radicali

L'attivazione fotochimica degli arilazosolfoni ha inizio con l'assorbimento di un fotone della regione del visibile, che promuove la molecola dallo stato fondamentale a uno stato eccitato altamente reattivo, innescando una sequenza di frammentazione radicalica. Come illustrato nello spettro di assorbimento UV-Visibile del 4-clorofenilazo metilsolfone registrabile in acetonitrile (Figura 1.2.1), la struttura molecolare mostra due bande caratteristiche. La banda ad assorbimento intenso nella regione dell'ultravioletto ($\lambda \sim 280-310$ nm) è attribuibile alla transizione $\pi\pi^*$ del sistema cromatico coniugato. Di maggiore

interesse per le applicazioni fotochimiche sostenibili è la seconda banda, caratterizzata da un massimo di assorbimento relativo compreso nella regione del visibile tra 400 e 450 nm (ingrandimento in Figura 1.2.1). Tale assorbimento, associato alla transizione $n\pi^*$, consente alla molecola di attivarsi in maniera diretta sotto l'irraggiamento di LED blu privi di additivi o fotocatalizzatori esterni [20].

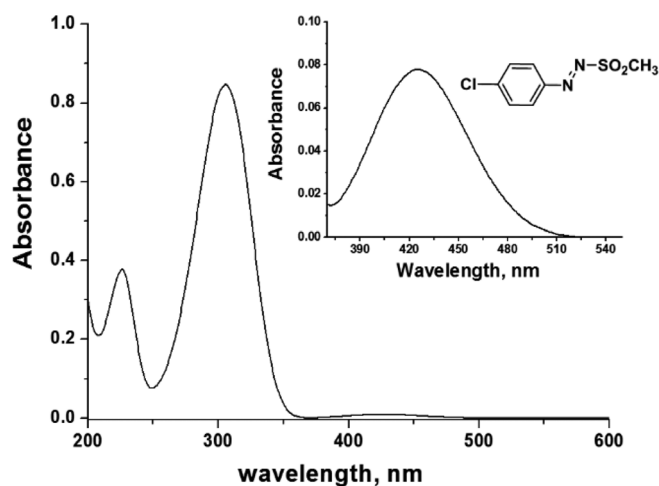
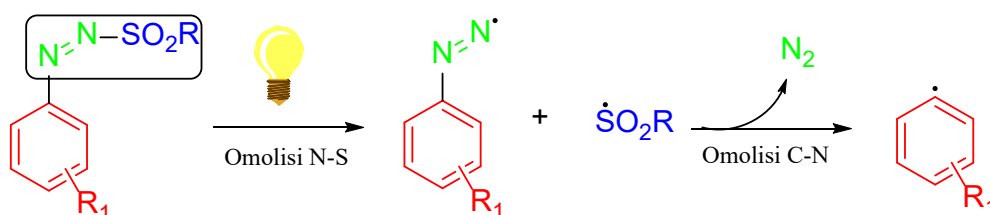


Figura 1.2.1: spettro di assorbimento UV del 4-clorofenilazo metilsulfone in MeCN.[21]

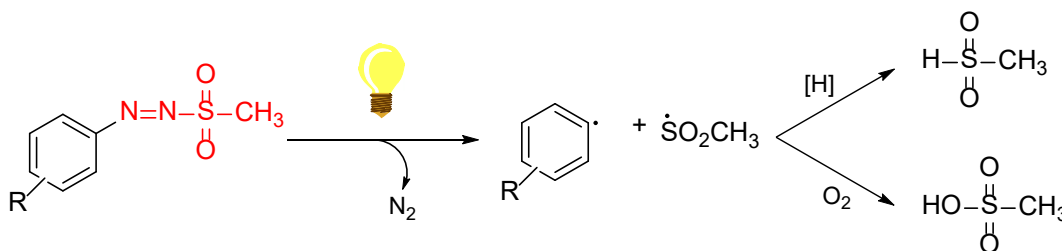
Sotto irraggiamento nel visibile, l'eccitazione molecolare innesca una cascata di omolisi che porta alla generazione progressiva di specie radicaliche reattive. Il primo passaggio chiave risiede nella scissione omolitica del legame N-S, caratterizzato da un'elevata fotolabilità allo stato eccitato. Questa prima rottura libera simultaneamente due intermedi: il radicale diazenilico ($\text{ArN}_2^\bullet$) e il radicale solfonilico ($\text{RSO}_2^\bullet$). A causa dell'instabilità termodinamica del radicale diazenilico, quest'ultimo va incontro a una rapida ed irreversibile estrusione di azoto molecolare (N_2), formando il corrispondente radicale arilico ($\text{Ar}^\bullet$). Il radicale arilico così generato rappresenta una specie ad altissima reattività (schema 1.2.1), in grado di partecipare a processi di arilazione per la formazione di nuovi legami C-C o C-eteroatomo, o di guidare reazioni di HAT (Hydrogen Atom Transfer, HAT) [20].



Schema 1.2.1: meccanismo fotochimico di frammentazione radicalica per un arilazo solfone sotto irraggiamento con luce visibile.

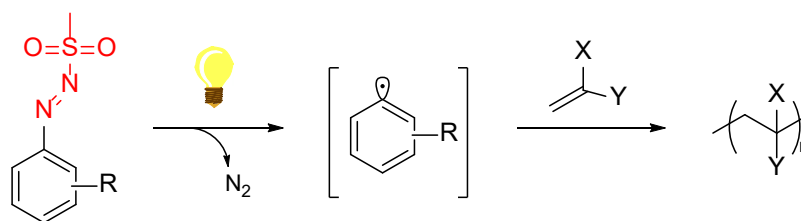
1.2.2 Reattività degli arilazosolfoni come generatori fotochimici di acido (PAGs) e fotoiniziatori

Oltre alle loro dirette applicazioni nella formazione di legami C-C e C-eteroatomo, gli arilazosolfoni mostrano un'elevata versatilità come generatori fotochimici di acido (Photo-Acid Generators, PAGs) non ionici attivi nel visibile ($\lambda \sim 450$ nm). A differenza dei PAG tradizionali basati su sali ionici o sistemi solfonilici che richiedono radiazioni UV ad alta energia, l'attivazione fotochimica degli arilazosolfoni induce la scissione omolitica del legame N-S, liberando il radicale solfonilico ($\text{RSO}_2^\cdot$). L'evoluzione di questa specie radicalica può essere finemente modulata variando l'atmosfera di reazione: in ambiente deossigenato e in presenza di un donatore di idrogeno si ottiene l'acido metansolfonico (MeSO_2H), mentre la presenza di ossigeno molecolare (O_2) promuove l'ossidazione del radicale solfonilico portando alla formazione dell'acido metansolfonico (MeSO_3H), un acido decisamente più forte (schema 1.2.2 a) ^[21].



Schema 1.2.2 (a): meccanismo di generazione fotochimica di acido metansolfonico e metansolfonico.

Parallelamente al loro impiego come PAGs, gli arilazosolfoni si sono dimostrati ottimi fotoiniziatori per la polimerizzazione radicalica (Free Radical Polymerization, FRP) di monomeri vinilici. Sotto irraggiamento con LED blu e in condizioni di reazione estremamente blande (temperatura ambiente), l'omolisi del legame N-S e la successiva perdita di azoto generano radicali arilici ($\text{Ar}^\cdot$) ad alta reattività, capaci di innescare la catena di polimerizzazione con elevata efficienza. Questo approccio consente di produrre polimeri ad alto peso molecolare senza ricorrere a co-iniziatori, complessi metallici o fotosensibilizzatori esterni, offrendo un'alternativa ecosostenibile ai classici fotoiniziatori attivi nel campo dell'ultravioletto (schema 1.2.2 b) ^[22].



Schema 1.2.2 (b): schema generale della fotopolimerizzazione radicalica (FRP) avviata da arilazosolfoni.^[22]

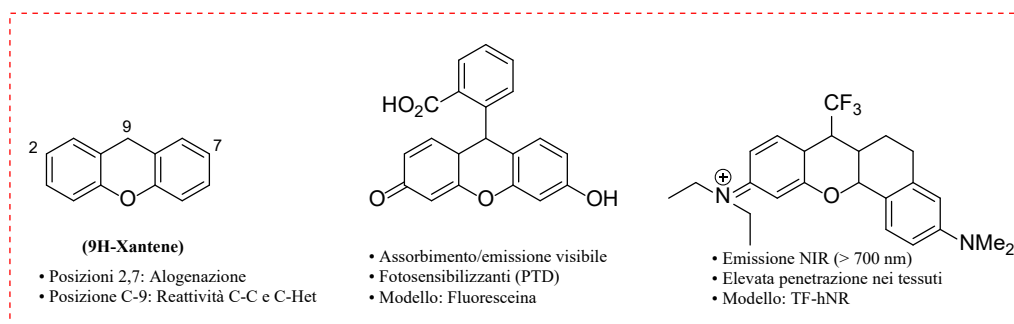
1.3 Proprietà del nucleo xantenico

Definite le proprietà degli arilazosolfoni come reagenti fotochimici dyedauxiliary, diventa essenziale contestualizzare i substrati organici oggetto di funzionalizzazione in questo lavoro di tesi. In particolare, il nucleo dello xantene (9*H*-xantene) rappresenta uno scaffold molecolare di primaria importanza per l'applicazione delle metodologie radicaliche guidate dalla luce visibile. La rigidità strutturale dell'anello centrale triciclico, affiancata da una reattività versatile, consente di effettuare modifiche sintetiche mirate e altamente selettive. In particolare, le strategie di funzionalizzazione si concentrano sia sulle posizioni aromatiche periferiche (in prevalenza le posizioni C-2 e C-7), sia sulla posizione centrale benzilica/metilenica C-9, particolarmente predisposta a reazioni di omolisi del legame C-H o a funzionalizzazioni radicaliche. La possibilità di decorare e modificare in modo selettivo lo scaffold xantenico rende questo sistema un building block ideale per l'ottenimento di tre principali classi di derivati a elevato valore aggiunto: fluorofori e sonde molecolari per imaging, materiali semiconduttori per l'optoelettronica e molecole ad attività biologica e farmacologica.

1.3.1 Fluorofori e sonde molecolari

L'impiego dei derivati xantenici come fluorofori e fotosensibilizzanti rappresenta uno dei campi applicativi storicamente più consolidati. Sistemi molecolari ben noti, come la fluoresceina e il Rosa Bengala, trovano largo spazio nella biodiagnostica per immagini grazie a rese quantiche di fluorescenza particolarmente elevate, oltre che nella terapia fotodinamica (PDT). In ambito oncologico, l'introduzione strategica di alogeni pesanti o eteroatomi sullo scaffold xantenico favorisce i processi di incrocioamento intersistema

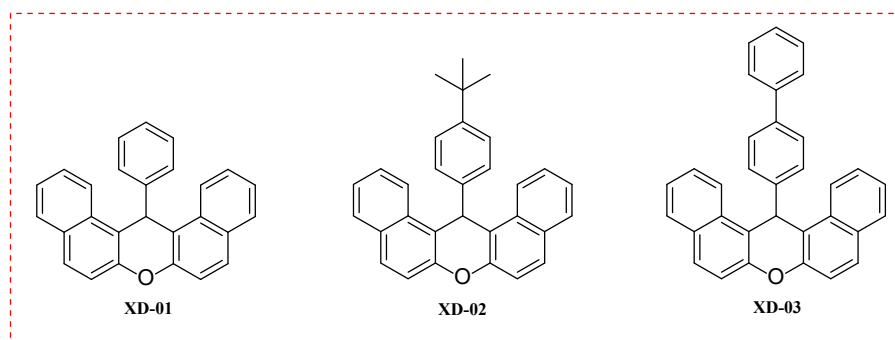
(ISC) verso lo stato di tripletto eccitato, promuovendo la generazione di ossigeno singoletto ($^1\text{O}_2$) per indurre una citotossicità selettiva nei confronti delle cellule tumorali. Parallelamente, per superare i limiti dei fluorofori classici, come i fenomeni di autofluorescenza dei tessuti o il quenching in ambienti acquosi, la modulazione dello scheletro molecolare ha permesso di spostare le bande di assorbimento ed emissione verso la regione del vicino infrarosso (NIR). [23,24]



Schema 1.3.1: Struttura del 9-H-Xantene confrontata con fluoresceina ed evoluzione verso sonde NIR.

1.3.2 Materiali semiconduttori e applicazioni in optoelettronica

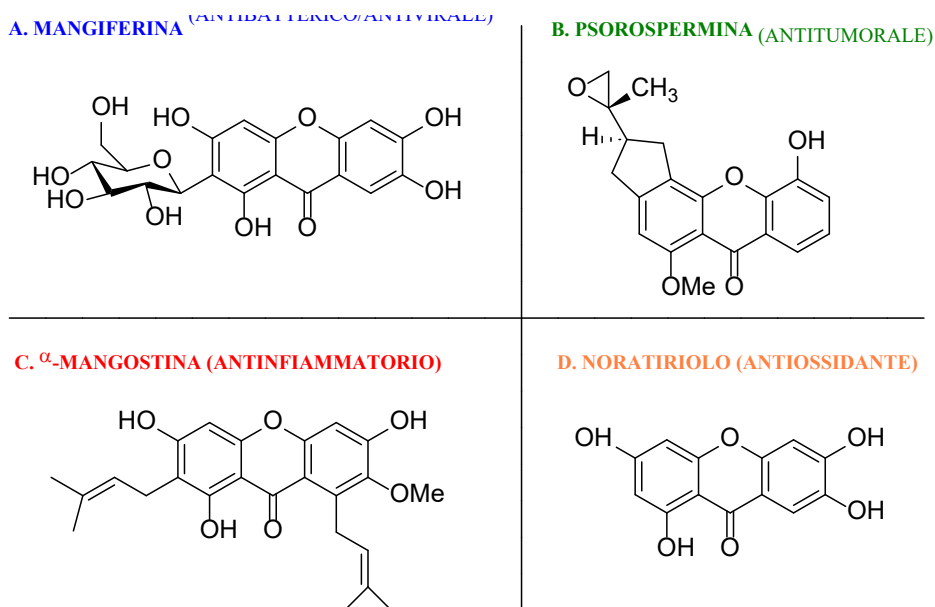
Al di là delle applicazioni diagnostiche e terapeutiche, il nucleo xantenico si è dimostrato un blocco costitutivo versatile anche per la scienza dei materiali. Estendendo il sistema di coniugazione dell'anello triciclico mediante la fusione con ulteriori nuclei aromatici, è possibile sintetizzare semiconduttori organici impiegabili in dispositivi optoelettronici come OLED e celle solari. In questo contesto, la presenza dello scaffold xantenico conferisce alle molecole un'elevata stabilità termica e proprietà elettroniche ideali per il trasporto di carica. Pur rappresentando un ambito secondario rispetto alle applicazioni biologiche e alla sintesi metodologica principale, l'impiego dello xantene nell'elettronica molecolare ne evidenzia la grande flessibilità strutturale. (schema 1.3.2) [25]



Schema 1.3.2: strutture degli 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xantene utilizzati in optoelettronica.

1.3.3 Molecole biologicamente attive

Oltre alle proprietà ottiche e alle applicazioni nei dispositivi, il nucleo del 9H-xantene costituisce una struttura di riferimento in chimica farmaceutica. Un'ampia varietà di derivati, sia sintetici sia di origine naturale, mostra un ricco profilo di attività biologiche grazie alla capacità di interagire con diversi target cellulari. Tra questi si riscontrano composti con spiccate proprietà antibatteriche, antivirali e antitumorali, affiancati da principi attivi capaci di svolgere un'efficace azione antinfiammatoria e antiossidante. [26,27,28]



Schema 1.3.3: esempi di principi attivi e metaboliti a nucleo Xantenico/Xantonico e relative attività biologiche.

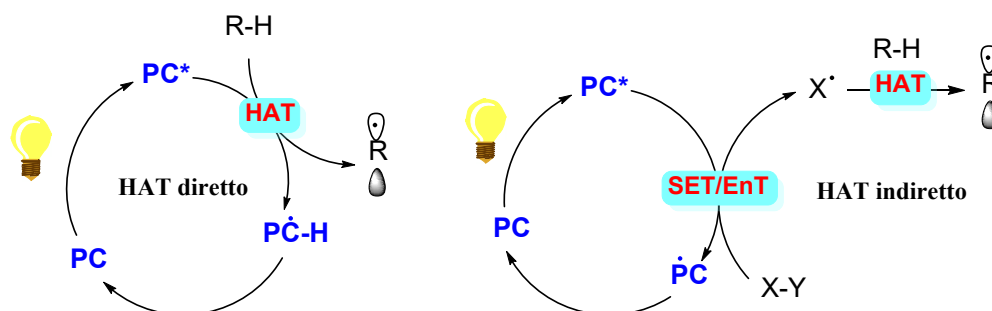
1.4 Principi generali dell'Hydrogen Atom Transfer (HAT)

Nell'ambito della funzionalizzazione diretta di legami $C(sp^3)-H$ non attivati, i processi di Trasferimento di Atomo di Idrogeno (Hydrogen Atom Transfer, HAT) rappresentano uno strumento di fondamentale importanza sintetica. Nel contesto di questo lavoro di tesi, la comprensione delle dinamiche HAT risulta cruciale, poiché l'attivazione della posizione C-9 dello scaffold xantenico per la successiva sulfonilazione si basa proprio sulla generazione intermediata di un radicale benzilico tramite astrazione di un atomo di

idrogeno ($H^\cdot$). Da un punto di vista meccanicistico, una reazione di HAT comporta il trasferimento formale di un atomo di idrogeno (costituito da un protone e un elettrone) da un legame R-H a una specie radicalica attrattrice ($X^\cdot$). In base alla natura della specie che compie l'astrazione, i processi di HAT guidati dalla luce si dividono in due categorie principali (Schema 1.4.1):

HAT Diretto: Il fotocatalizzatore allo stato eccitato (PC^*) agisce direttamente da agente estrattore per l'atomo di idrogeno del substrato R-H senza l'ausilio di mediatori. Esempi classici di questa reattività sono forniti dalle specie carboniliche aromatiche allo stato di tripletto (come il benzofenone o lo xantone) e da poliossometallati come l'anione decatungstato ($W_{10}O_{32}^{4-}$). Come illustrato nello Schema 1.4.1a, il ciclo si chiude con il recupero del fotocatalizzatore per rigenerazione o via back-electron/proton transfer.

HAT Indiretto: La specie eccitata (PC^*) non interagisce direttamente con il substrato R-H, ma attiva un co-catalizzatore (X-Y) o un reagente stechiometrico tramite trasferimento monoelettronico (SET) o di energia (EnT). L'intermedio radicalico generato in situ ($X^\cdot$), si fa poi carico dell'estrazione dell'idrogeno dal legame R-H.



Schema 1.4 (a,b): confronto fra cicli catalitici di direct HAT e indirect HAT. Abbreviazioni: PC = Photocatalyst; EnT = Energy Transfer; SET = Single Electron Transfer.

A differenza dei classici processi acido-base o delle ossidoriduzioni a singolo elettrone (SET) dirette sul substrato, il meccanismo HAT porta alla scissione omolitica del legame C-H. Ciò permette di evitare la pre-funzionalizzazione del substrato, fornendo in condizioni blande il radicale al carbonio ($R^\cdot$), pronto per la successiva reazione di accoppiamento o addizione. ^[29]

1.4.1 Fattori che guidano la reattività e la selettività

L'efficienza e la regioselettività di un processo di Hydrogen Atom Transfer su uno specifico legame C-H sono regolate dall'interazione di tre fattori fondamentali: l'energia di dissociazione del legame (BDE), gli effetti elettronici di polarità e l'ingombro sterico. Il fattore termodinamico primario è rappresentato dalla forza del legame coinvolto (BDE_{C-H}). Un processo HAT risulta infatti esergonico quando l'energia del nuovo legame che si forma (X-H) supera quella del legame reciso, rendendo i legami $C(sp^3)-H$ più deboli, come le posizioni benziliche, alliliche o in alfa ad un eteroatomo intrinsecamente più reattive rispetto ai legami alifatici primari o secondari non attivati. Tuttavia, la sola componente termodinamica non è sufficiente a spiegare la selettività osservata. A livello cinetico, la velocità di astrazione è fortemente influenzata dalla complementarità polare (polarity matching) ^[31] nello stato di transizione: radicali attrattori elettrofili (ad esempio radicali alcossilici $RO^\bullet$ o amminici) reagiscono preferenzialmente con legami C-H elettrone-ricchi, mentre radicali nucleofili mostrano un'affinità opposta per posizioni povere di elettroni. Infine, l'accessibilità sterica del legame gioca un ruolo determinante, modulando la velocità di reazione e favorendo generalmente l'attacco su centri meno sostituiti e meno schermati. I contributi relativi di questi tre parametri sono riassunti nella Tabella 1.4.1.

Fattore Guida	Tipo di Controllo	Principio di Funzionamento	Impatto sulla Selettività
BDE (Forza di Legame)	Termodinamico	Bilancio tra BDE_{C-H} rotto e BDE_{X-H} formato ($\Delta H < 0$).	Favorisce l'astrazione su legami deboli ($3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$)
Polarity Matching	Cinetico	Stabilizzazione polare dello Stato di Transizione (TS)	Elettrofili su C-H ricchi, nucleofili su legami poveri
Ingombro Sterico	Cinetico	Accessibilità spaziale e schermatura del legame C-H.	Rallenta l'astrazione su centri altamente sostituiti,

Tabella 1.4.1: fattori che guidano la reattività e la selettività.

1.4.2 Reattivi e precursori per processi di HAT

Compresi i principi termodinamici e cinetici che regolano l'astrazione di un atomo di idrogeno, dal punto di vista sintetico diventa fondamentale selezionare la specie

astrattrice più idonea. La riuscita di una funzionalizzazione C–H su posizioni alchiliche o benziliche dipende infatti dalla reattività del radicale generato e dalla sua compatibilità con la struttura del substrato. Nella pratica di laboratorio, le specie in grado di promuovere reazioni HAT si dividono in due gruppi principali: i mediatori catalitici e i precursori stechiometrici di radicali. I mediatori d'idrogeno catalitici agiscono direttamente nel ciclo reattivo senza venire consumati nel corso del processo. A questa categoria appartengono diverse famiglie molecolari, a partire dai fotocatalizzatori organici capaci di astrarre idrogeno quando popolanor lo stato di tripletto eccitato: tra questi, i chetoni aromatici come il benzofenone e i sistemi dicarbonilici giocano un ruolo storico e applicativo di primo piano. Rientrano in questo gruppo anche specie inorganiche a elevata efficienza come il tetrabutylammonio decatungstato (TBADT) e altri poliossoanioni metallici, oltre a mediatori di natura radicalica quali tioli, sali di fosfato e derivati quinuclidinici, che operano all'interno di cicli di trasferimento di carica o redox bilanciando le BDE dei legami coinvolti. Al contrario dei mediatori catalitici, i precursori stechiometrici rappresentano la sorgente diretta dei radicali reattivi, liberati nel mezzo di reazione in seguito a un'attivazione fotochimica, termica o monoelettronica (SET). In questo ambito si collocano reattivi molto diffusi in sintesi organica come i sali di diazonio e di diariliodonio, le *o*-benzoil ossime e gli esteri redox-attivi. Tra questi, gli arilazosolfoni occupano una posizione di rilievo per il nostro lavoro: la loro omolisi fotoindotta consente infatti di generare in situ radicali arilici o solfonilici particolarmente reattivi, capaci di promuovere l'astrazione d'idrogeno e la successiva funzionalizzazione dello scaffold organico in condizioni estremamente blande. [32]

1.4.3 Generazione di radicali arilici per processi HAT

Tra i diversi intermedi impiegati come agenti astrattori nei processi HAT, i radicali arilici ($\text{Ar}^\bullet$) occupano una posizione di rilievo per via della loro elevata reattività e della capacità di promuovere la funzionalizzazione fotochimica di legami C–H altrimenti poco reattivi. In letteratura sono note diverse strategie per l'accesso a tali specie, principalmente basate sulla riduzione o scissione di precursori quali sali di diazonio, sali di diariliodonio o sali di arilsolfonio. Ciascuna di queste metodologie presenta tuttavia dei limiti operativi. I sali di diazonio, pur essendo storicamente molto diffusi, soffrono di marcata instabilità termica ed elevata pericolosità di manipolazione. I sali di diariliodonio richiedono per lo

più l'impiego di fotocatalizzatori e complessi metallici, mentre i sali di arilsolfonio necessitano di sintesi preventive spesso complesse e di condizioni riduttive photoredox spinte. Pertanto, gli arilazosolfoni rappresentano una valida alternativa metodologica grazie alla loro stabilità all'aria, alla facilità di preparazione e alla capacità di generare radicali arilici in condizioni metal-free per semplice irraggiamento con luce visibile (schema 1.4.3).

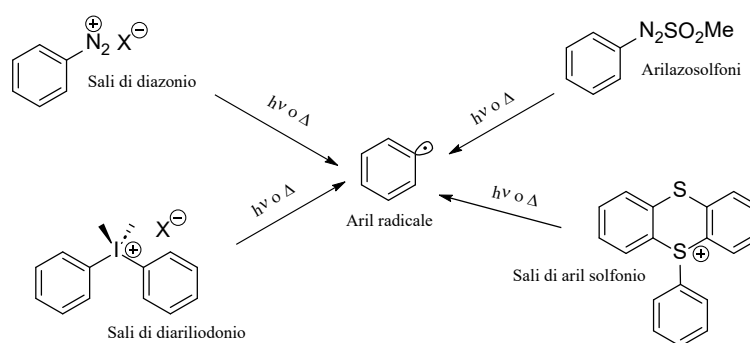
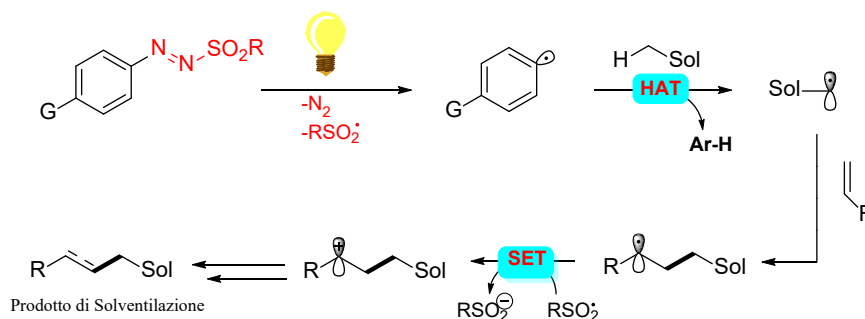


Figura 1.4.3: principali vie sintetiche per la generazione in situ del radicale arilico.

Un'applicazione sintetica di grande interesse che sfrutta le peculiarità di questi reattivi è stata descritta da Protti e collaboratori nel 2022, i quali hanno sviluppato una strategia di funzionalizzazione di olefine mediante radicali generati in situ per estrazione di idrogeno dal solvente di reazione. Sotto irraggiamento con luce blu, l'arilazosolfone va incontro a una scissione omolitica del legame N–S con contestuale estrusione di azoto molecolare (N_2), liberando simultaneamente un radicale arilico ($Ar^\cdot$) e un radicale solfonilico ($RSO_2^\cdot$). Il radicale arilico, altamente reattivo, effettua lo strappo di idrogeno (HAT) da una molecola di solvente (es. acetone, acetonitrile, THF, etere etilico), generando un radicale incentrato sul carbonio ($Sol^\cdot$). È quest'ultimo a sommarsi in maniera regioselettiva al doppio legame dell'olefina. In questo sistema, la presenza del radicale solfonilico ($RSO_2^\cdot$) rappresenta un potenziale effetto collaterale, poiché esso può aggiungersi direttamente all'alchene dando origine a sottoprodotti indesiderati. Per sopprimere questa reazione competitiva, il protocollo prevede due accorgimenti chiave:

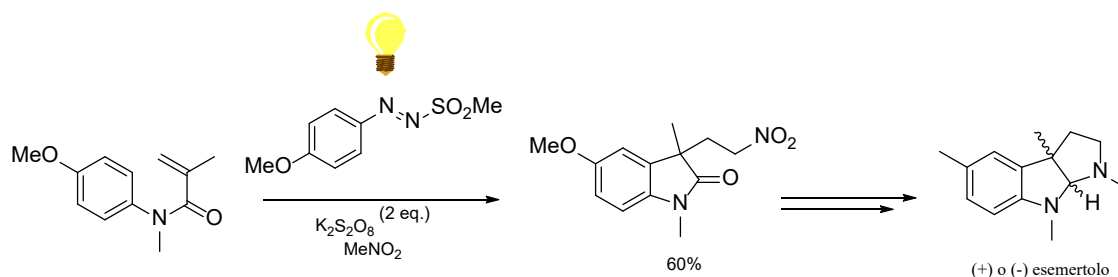
- **Elevata diluizione (0.01 M):** favorisce cineticamente l'intercettazione del solvente da parte di $Ar^\cdot$ rispetto all'addizione diretta sull'olefina;
- **Aggiunta di persolfato di potassio $K_2S_2O_8$:** agisce da ossidante stechiometrico.

L'addotto radicalico derivante dall'addizione di Sol[•] all'alchene viene così ossidato via Single Electron Transfer (SET) a carbocatione e successivamente deprotonato (o sottoposto a chiusura intramolecolare), fornendo il prodotto funzionalizzato desiderato con rese elevate. Come schematizzato nel meccanismo generale (Schema 1.4.3 a), l'irraggiamento con LED blu dell'arilazosolfone ne promuove la frammentazione fotochimica con estrusione di azoto (N₂) e liberazione del radicale arilico. Quest'ultimo opera l'astrazione di idrogeno (HAT) dalla molecola di solvente (Sol-H), generando la specie radicalica Sol[•] che si addiziona all'olefina. L'addotto intermedio viene quindi ossidato per trasferimento mono-elettronico (SET) da parte del persolfato e, a seguito di deprotonazione o chiusura intramolecolare, fornisce il prodotto funzionalizzato desiderato.



Schema 1.4.3(a): meccanismo generale proposto per la funzionalizzazione di olefine via HAT.

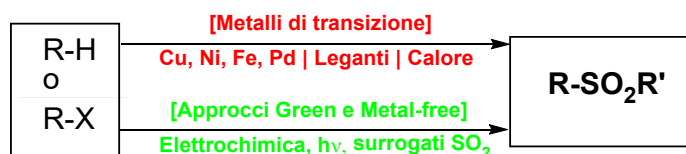
A conferma della rilevanza applicativa di questo approccio, il protocollo è stato impiegato con successo come passaggio chiave per l'ottenimento dell'esemertolo, intermedio avanzato nella sintesi della fisostigmina, alcaloide impiegato nel trattamento del glaucoma (Schema 1.4.3 b). L'impiego degli arilazosolfoni si rivela una scelta strategica: consente infatti di evitare l'uso di sali di diazonio, soggetti a problemi di stabilità e sicurezza, ed elimina la necessità di fotocatalizzatori a base di metalli di transizione come rutenio o iridio, riducendo i costi e semplificando le purificazioni dei prodotti finali ^[33].



Schema 1.4.3 (b): utilizzo del protocollo di solventilazione per la preparazione dell'intermedio nella sintesi dell'esemertolo.^[33]

1.5 Reazioni di solfonilazione: importanza sintetica ed evoluzione metodologica

La formazione di legami C–S e l'introduzione del gruppo solfonilico ($-\text{SO}_2\text{R}$) occupano un ruolo di primario rilievo nella chimica organica contemporanea ^[33]. Il gruppo solfonilico è infatti presente in un'ampia varietà di molecole bioattive di interesse farmaceutico, come agenti antibatterici, antinfiammatori e antitumorali, oltre a trovare estesa applicazione nello sviluppo di materiali polimerici e funzionali ^[34]. Al di là del valore come target finale, la frazione solfonilica rappresenta un versatile building block sintetico: grazie alla spiccata capacità di acidificare i protoni in posizione alfa e di stabilizzare i corrispondenti carbanioni, essa consente la costruzione guidata di architetture molecolari complesse e successive trasformazioni di funzionalizzazione. Riconoscendo la rilevanza di questo gruppo funzionale, lo sviluppo di metodologie per la sua introduzione è stato a lungo dominato da approcci basati sulla catalisi con metalli di transizione. In particolare, le reazioni di cross-coupling promosse da complessi di rame, nichel, ferro o palladio hanno rappresentato per decenni lo standard di riferimento per la solfonilazione di alogenuri arilici o alchilici ^[35]. Sebbene tali protocolli abbiano dimostrato elevata efficienza, essi presentano alcune limitazioni operative legate alla necessità di impiegare substrati pre-funzionalizzati, leganti complessi e condizioni di reazione spesso drastiche o ad alta temperatura ^[36]. Negli ultimi anni, in risposta alla crescente richiesta di processi sintetici maggiormente sostenibili e regioselettivi, la ricerca si è orientata verso strategie di solfonilazione dirette e prive di metalli (metal-free). L'attenzione si è focalizzata da un lato sull'impiego di surrogati maneggevoli dell'anidride solforosa (SO_2), dall'altro sull'integrazione di tecnologie fotochimiche ed elettrochimiche. Pertanto, l'attivazione fotoindotta di legami C–H in posizioni benziliche o alchiliche non attivate si è affermata come una via particolarmente vantaggiosa, consentendo la funzionalizzazione diretta del substrato in condizioni di reazione estremamente blande.



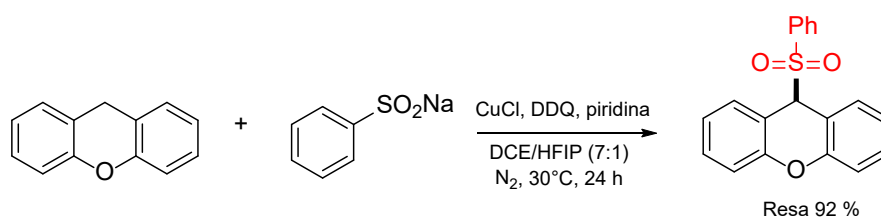
Schema 1.5: panoramica generale delle strategie di solfonilazione.

1.6 Solfonilazione diretta dello xantene

Tra i vari scaffold eterociclici, lo xantene è rilevante per le proprietà biologiche e ottiche accennate in precedenza. Tuttavia, la solfonilazione diretta del legame $C(sp^3)-H$ in posizione C9 dello xantene presenta diverse criticità sintetiche. I metodi classici di funzionalizzazione richiedono spesso sequenze multistadio con la pre-installazione di gruppi uscenti, oppure l'impiego di metalli di transizione, penalizzando l'atom economy e la tolleranza verso gruppi funzionali sensibili. Per ovviare a tali limiti, lo sviluppo di metodologie di attivazione $C-H$ diretta per via radicalica rappresenta un'alternativa sintetica di primaria importanza^[37]. La funzionalizzazione diretta può essere condotta sia mediante strategie di catalisi omogenea, sia attraverso approcci elettrochimici, ponendo le basi per il successivo sviluppo di metodologie promosse dalla luce visibile.

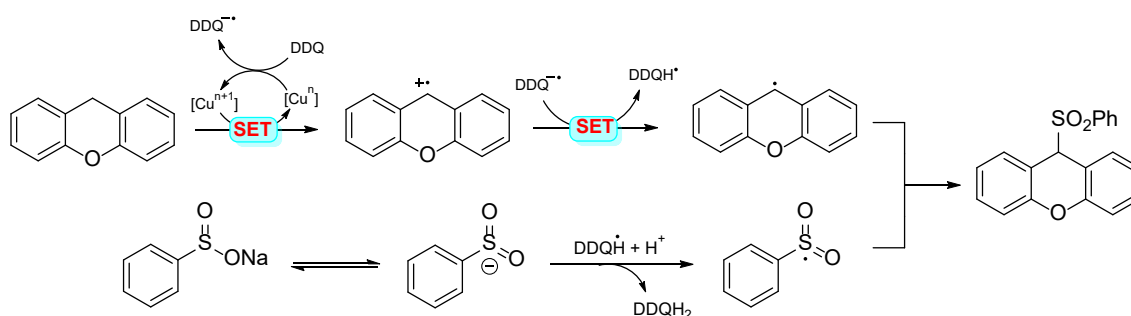
1.6.1 Solfonilazione ossidativa dello xantene catalizzata da rame

La funzionalizzazione ossidativa di legami $C(sp^3)-H$ in posizione benzilica costituisce una strategia sintetica fondamentale, poiché consente di installare il gruppo solfonile in modo diretto e senza la necessità di pre-funzionalizzazioni. In questo ambito, un protocollo particolarmente efficiente fa ricorso al sistema catalitico combinato $CuCl/DDQ$, rendendo accessibile la solfonilazione in posizione C9 dello xantene (Schema 1.6.1a). L'impiego di solfinati di sodio come sorgenti di solfonile permette di superare i limiti operativi storicamente legati ai reattivi solforati tossici, operando in condizioni blande (30 °C) in una miscela di DCE/HFIP (7:1) in presenza di piridina e in atmosfera inerte.



Schema 1.6.1 (a): condizioni generali e reazione rappresentativa per la solfonilazione dello Xantene catalizzata da Cu(I).^[38]

Sotto il profilo meccanicistico (Schema 1.6.1b), la trasformazione procede attraverso un ciclo redox sinergico tra il rame e il chinone. Nella fase iniziale, il DDQ promuove un trasferimento mono-elettronico (SET) dallo xantene con la generazione di un radical catione, la cui successiva deprotonazione fornisce il radicale benzilico in posizione C9. In parallelo, il solfinato di sodio viene convertito nel corrispondente radicale solfonile ($\text{RSO}_2^\bullet$) per azione del sistema ossidante. L'accoppiamento radicalico finale porta alla formazione del legame C–S desiderato^[38]. L'uso di HFIP come co-solvente polare svolge un ruolo cruciale nella stabilizzazione delle specie radicaliche e delle cariche attraverso legami a idrogeno.

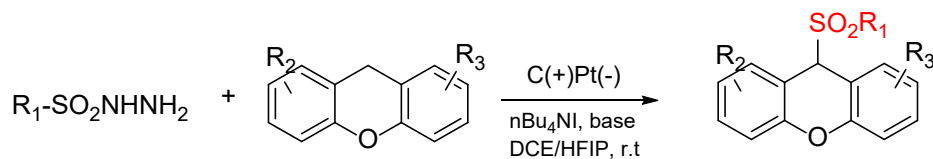


Schema 1.6.1 (b): plausibile meccanismo di reazione

1.6.2 Solfonilazione elettrochimica diretta dello xantene

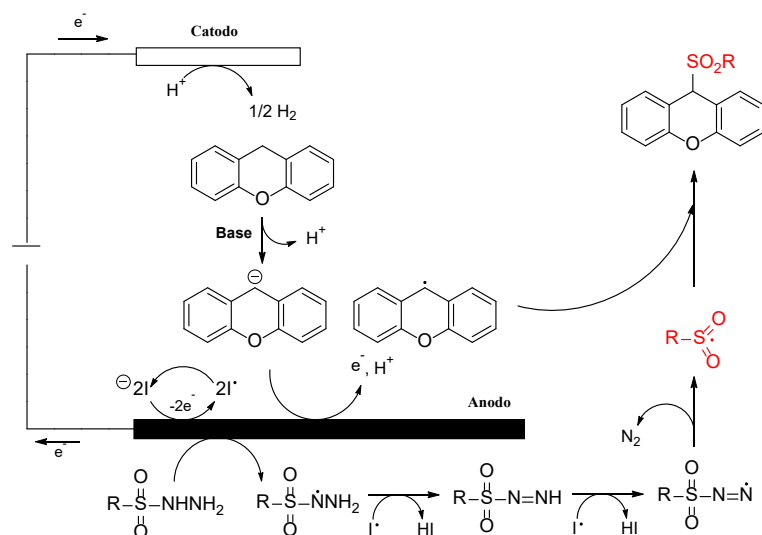
Un approccio innovativo per la solfonilazione alchilica diretta è stato sviluppato per via elettrochimica, operando in assenza di metalli di transizione e di ossidanti esterni in soluzione. La reazione viene condotta in una cella non divisa a corrente costante (15mA) a temperatura ambiente, impiegando un anodo di grafite e un catodo in lamina di platino. Le condizioni ottimali prevedono l'accoppiamento tra lo xantene (1.0 equiv.) e una solfonilidrazina (2.0 equiv.) in presenza di nBu_4NI (20 mol %) come elettrolita di

supporto e mediatore redox, unitamente a una base (MeONa o Cs₂CO₃, 2.0 equiv.) in miscela di solventi DCE/HFIP (2:1) (schema 1.6.2 a) ^[39].



Schema 1.6.2 (a): solfonilazione elettrochimica diretta del nucleo Xantenico.^[39]

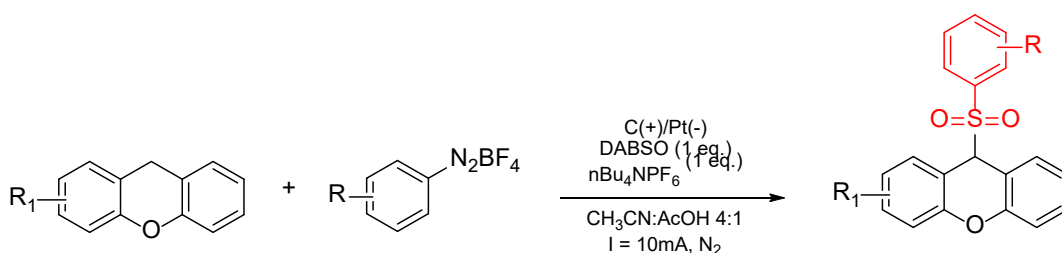
L'impiego della base gioca un ruolo cruciale nell'innescare il processo e favorire la stabilità degli intermedi. Sotto il profilo meccanicistico (schema 1.6.2 b), la trasformazione procede attraverso un percorso radicalico omolititico che coinvolge in modo sinergico entrambi gli elettrodi. All'anodo, gli ioni ioduro fungono da mediatori redox subendo un'ossidazione a radicali iodio, mentre la solfo-idrazide è soggetta a ossidazione anodica con estrusione di azoto molecolare (N₂), generando il corrispondente radicale solfonile. Parallelamente, la base promuove la deprotonazione dello xantene per dare il relativo carbanione, il quale cede un elettrone formando il radicale carbonio in posizione C9. Il successivo accoppiamento radicalico tra lo xantene e il radicale solfonile assicura la formazione del legame C–S. In sintesi, il ciclo redox complessivo si chiude al catodo con la riduzione dei protoni a idrogeno gassoso (H₂), garantendo un'elevata efficienza complessiva ^[39].



Schema 1.6.2 (b): meccanismo di reazione della solfonilazione elettrochimica dello Xantene.

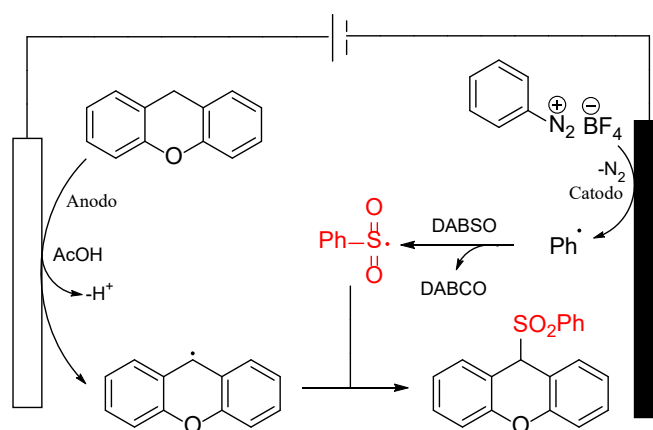
1.6.3 Solfonilazione diretta dello xantene mediante surrogati dell'SO₂

Un'ulteriore evoluzione nella funzionalizzazione del nucleo xantenico sfrutta i surrogati dell'anidride solforosa (SO₂), una strategia pensata per aggirare la tossicità e la difficile gestione dell'SO₂ gassoso [38]. A questo proposito, l'impiego del reattivo solido e stabile DABSO funge brillantemente da sorgente di SO₂ in combinazione con sali di arildiazonio. Anche qui la via scelta è quella elettrochimica, condotta in cella non divisa (anodo in carbonio e catodo in platino) sfruttando una miscela solvente di MeCN/AcOH a 40°C, come illustrato nello Schema 1.6.3 (a) [40]



Schema 1.6.3 (a): reazione di solfonilazione diretta mediata dal DABSO

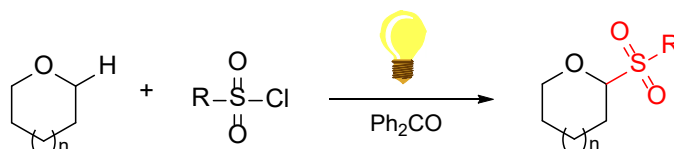
La reazione si attiva tramite la riduzione del sale di diazonio per generare un radicale arilico, il quale cattura l'anidride solforosa rilasciata dal DABSO dando l'intermedio arilsolfonico [38]. In parallelo, all'anodo avviene l'ossidazione monoelettronica e la deprotonazione dello xantene a radicale xantenilico; l'unione di questi due frammenti porta selettivamente al legame C(sp³)-S con ottime rese. (schema 1.6.3 b).



Schema 1.6.3 (b): meccanismo di reazione proposto per la solfonilazione elettrochimica con DABSO.

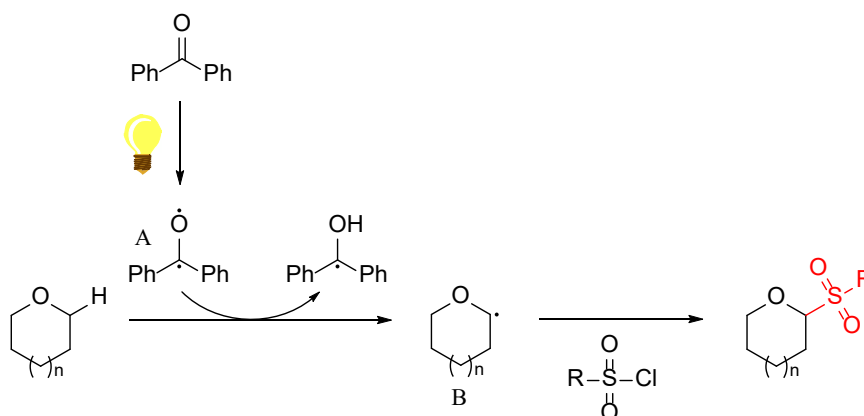
1.6.4 Solfonilazioni C(sp³)-H fotochimiche e fotocatalitiche

Superati i limiti delle tradizionali metodologie di solfonilazione elettrochimica o basate su reagenti stechiometrici aggressivi, le solfonilazioni fotochimiche si sono affermate come un'alternativa per la costruzione di legami C–S in condizioni di reazione più sostenibili. (schema 1.6.4 a)



Schema 1.6.4 (a): reazione generale di solfonilazione fotochimica di eteri ciclici di diverse dimensioni mediante benzofenone e cloruri solfonici.

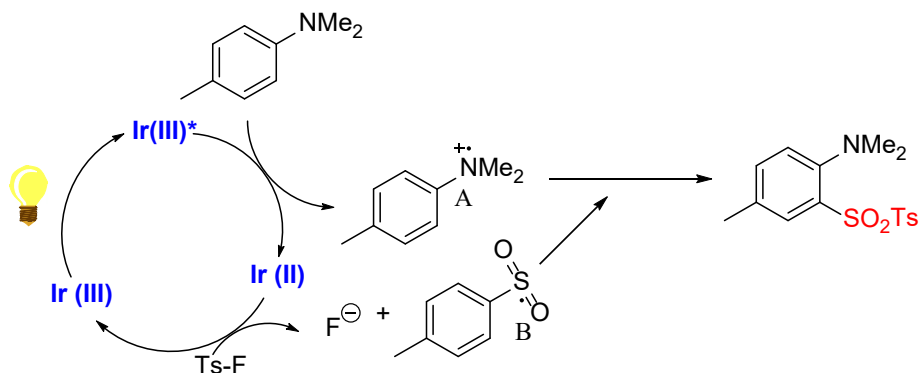
All'interno di questo panorama generale, la funzionalizzazione diretta dei legami C(sp³)-H di eteri ciclici offre una via d'accesso rapida ed efficiente rispetto ai classici approcci multistadio. Come evidenziato nel meccanismo descritto nello 1.6.4 (b), il processo prende avvio dall'irraggiamento del benzofenone, il cui stato eccitato genera una specie radicalica all'ossigeno (A) capace di astrarre selettivamente un atomo di idrogeno in posizione alfa dal substrato etero 1. Il conseguente radicale carbonioso stabilizzato (B) reagisce rapidamente con il cloruro solfonico (RSO₂Cl), portando alla formazione del legame carbonio-zolfo e rilasciando il prodotto solfonilato desiderato con un'ottima chemoselettività su anelli di varia ampiezza ^[41]



Schema 1.6.4 (b): plausibile meccanismo di reazione della solfonilazione fotochimica.

Un'ulteriore evoluzione nelle strategie di funzionalizzazione radicalica riguarda l'impiego dei fluoruri solfonilici come reagenti stabili e maneggevoli per introdurre gruppi

solfonilici su sistemi aromatici ricchi di elettroni, come le aniline. Nonostante la nota inerzia del legame SO_2F , le metodologie fotocatalitiche consentono di attivarne la scissione in condizioni blande sfruttando complessi a base di iridio sotto irraggiamento con LED blu.

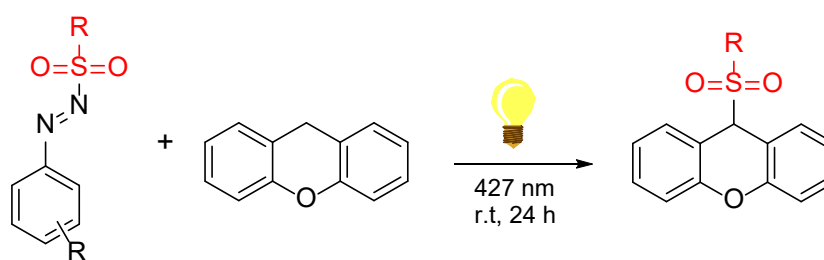


Schema 1.6.4 (c): ciclo fotocatalitico reazione di solfonilazione mediante cat. Metallico, anilina e Ts-F.

Come illustrato nello schema 1.6.4 (c), il ciclo fotocatalitico si basa sull'eccitazione dell'Iridio(III), il quale partecipa a un processo redox con l'anilina o con il precursore fluorurato. Più in dettaglio, l'ossidazione del substrato genera un intermedio radical-cationico (A) che si combina con il radicale solfonilico B (ottenuto per riduzione del fluoruro solfonilico). Il successivo recupero della aromatizzazione tramite perdita di un protone porta alla formazione della 2-sulfonil-anilina desiderata, confermando l'efficacia dei processi fotoredox mediati da metalli di transizione nella costruzione di legami carbonio-zolfo altamente chemoselettivi. ^[42]

2 SCOPO DELLA TESI

Analizzando le strategie sintetiche finora discusse, si evidenziano delle sfide operative non trascurabili. Se da un lato i sistemi catalitici basati su sali di rame in presenza di ossidanti forti permettono l'attivazione della posizione benzilica, dall'altro bisogna considerare l'impiego di quantitativi stechiometrici ed ossidanti organici che generano sottoprodotti di reazione. Allo stesso modo, sebbene la via elettrochimica offra il vantaggio di utilizzare l'elettrone come reagente pulito, la sua applicazione pratica incontra dei limiti: le trasformazioni elettrochimiche richiedono costantemente l'utilizzo di elevate concentrazioni di elettroliti di supporto per garantire un'adequata conducibilità all'interno della cella. Alla luce di ciò, la fotochimica promossa da luce visibile mediante l'impiego di arilazosolfoni ($\text{Ar-N=N-SO}_2\text{R}$) si propone come un'alternativa valida capace di superare tali criticità.



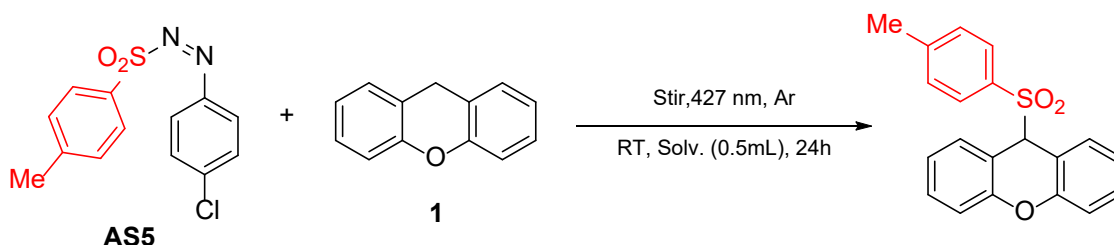
Schema 2: reazione generale di solfonilazione fotochimica dello Xantene mediante l'impiego di azosolfoni.

L'idea è stata quindi quella di sfruttare la fotoreattività degli arilazosolfoni per compiere la solfonilazione in posizione C-9 fotochimica dello xantene (schema 2), sfruttandoli sia come precursori di radicali sia come agenti solfonilanti. La reazione viene condotta a temperatura ambiente sotto irraggiamento con LED blu ($\lambda = 427 \text{ nm}$) e sotto atmosfera inerte di argon, per eliminare l'ossigeno dall'ambiente di reazione che potrebbe portare al quenching radicalico. Sulla base di queste premesse, il presente lavoro di tesi si è posto l'obiettivo di studiare l'ottimizzazione delle condizioni di reazione attraverso uno screening di solventi, stechiometria e presenza o assenza di ambiente inerte, estendendo poi l'indagine allo studio della tolleranza dei gruppi funzionali mediante l'impiego di arilazosolfoni recanti diversi sostituenti, di nuclei xantenici sostituiti e l'utilizzo di tioxantenici (sia non sostituito che sostituito con il cloro).

3 RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 Ottimizzazione delle condizioni di reazione

L'indagine metodologica della funzionalizzazione dello xantene e dei suoi derivati ha preso avvio da uno studio di ottimizzazione dei parametri di reazione. Con l'obiettivo di individuare le condizioni ideali capaci di promuovere la trasformazione con la massima efficienza e selettività, è stata scelta come reazione modello la solfonilazione fotoindotta dello xantene (**1**) mediante l'impiego dell'arilazosolfone **AS5** (schema 3.1).



Schema 3.1: Reazione presa come modello per l'ottimizzazione.

L'analisi dell'ottimizzazione delle condizioni di reazione, riassunta in tabella 3, è stata condotta valutando dapprima l'impatto del rapporto stechiometrico tra i reagenti, utilizzando inizialmente l'etil acetato (EA) come solvente di riferimento (entries 1-5). Da questa prima serie di prove è emerso che un moderato eccesso di arilazosolfone rispetto allo xantene favorisce l'avanzamento della reazione: passando da un rapporto equimolare a un incremento del reagente solfonilante (entry 5), la resa è progressivamente salita fino a raggiungere il 76%. Definito il rapporto stechiometrico ottimale, è stato effettuato lo screening dei solventi per saggiare la polarità e la sostenibilità del mezzo di reazione (entries 6-8). Testando solventi convenzionali quali acetonitrile, diclorometano e dimetilcarbonato (DMC), si è osservato che l'impiego del DMC non solo garantisce un profilo a basso impatto ambientale, ma permette anche di spingere la resa massima all'82% (entry 8).

Tabella 3.: Ottimizzazione delle condizioni di reazione.

Entry	Condizioni di reazione	Resa (%)
1	AS5 (0.1 mmol), 1 (0.1 mmol), EA (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	55%
2	AS5 (0.2 mmol), 1 (0.3 mmol), EA (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	49%
3	AS5 (0.1 mmol), 1 (0.15 mmol), EA (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	68%
4	AS5 (0.2 mmol), 1 (0.2 mmol), EA (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	40%
5	AS5 (0.3 mmol), 1 (0.2 mmol), EA (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	76%
6	AS5 (0.3 mmol), 1 (0.2 mmol), MeCN (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	65%
7	AS5 (0.3 mmol), 1 (0.2 mmol), DCM (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	63%
8	AS5 (0.3 mmol), 1 (0.2 mmol), DMC (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, stir, 24 h	82%
9	AS5 (0.375 mmol), 1 (0.25 mmol), DCM (0.5 mL), Aria, RT, 427 nm, stir, 24 h	Tracce
10	AS5 (0.375 mmol), 1 (0.25 mmol), DCM (0.5 mL), Ar, RT, 427 nm, buio, 24 h	Tracce

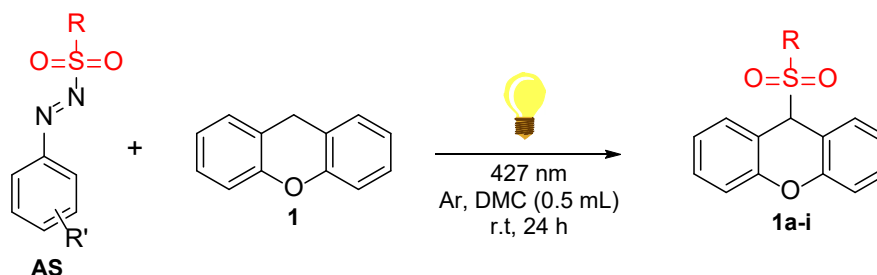
Infine, per confermare la reale natura fotochimica e radicalica del processo, (entries 9-10). L'esecuzione della reazione in atmosfera di aria/ossigeno (entry 9) o completamente al buio (entry 10) non ha portato ad alcuna conversione utile del prodotto desiderato; ciò conferma da un lato la necessità di un'atmosfera inerte di argon per prevenire il quenching radicalico da parte dell'ossigeno molecolare, e dall'altro l'essenzialità dell'irraggiamento con luce visibile per innescare la reazione. Pertanto, le condizioni riportate nella entry 8 (0.3 mmol di arilazosolfone, 0.2 mmol di xantene, DMC come solvente, atmosfera di argon e irraggiamento per 24 ore) sono state identificate come ottimali e impiegate per i successivi studi di scope della reazione.

3.2 Scope di reazione

Definita la combinazione ottimale dei parametri, la fase successiva del lavoro è stata dedicata allo studio dell'applicabilità della reazione, concentrando l'attenzione sulla funzionalizzazione dello xantene mediante l'impiego di differenti arilazosolfoni.

3.2.1 Reattività dello xantene con arilazosolfoni diversamente sostituiti

Inizialmente, la reazione è stata testata sul nucleo dello xantene non sostituito, valutando il comportamento al variare della porzione solfonilica introdotta. (schema 3.2.1 a)



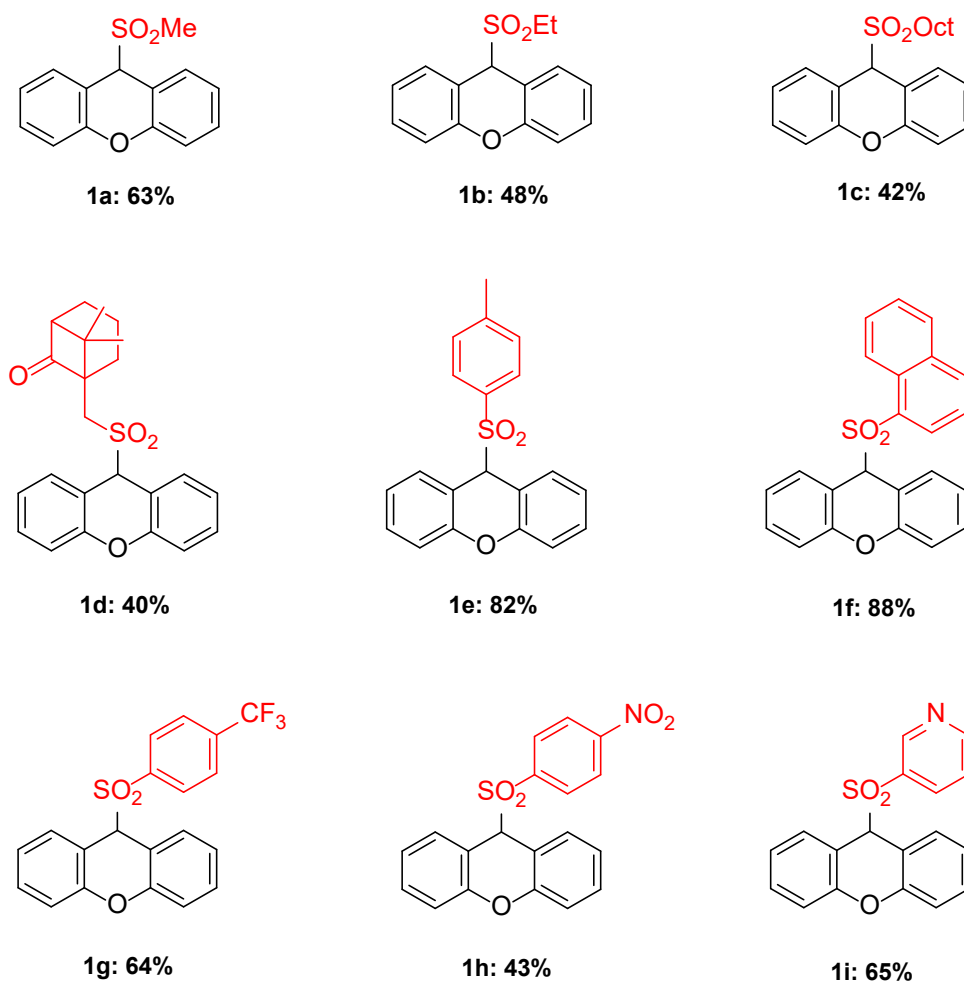
Schema 3.2.1 (a): schema generale della solfonilazione sullo xantene.

La procedura generale messa a punto prevede che la solfonilazione fotochimica dello xantene venga condotta ponendo i reagenti all'interno di un vial di reazione, utilizzando il dimetilcarbonato (DMC) come solvente (0.5 mL) e azionando l'irraggiamento continuo con lampade a LED a 427 nm a temperatura ambiente, sotto costante agitazione magnetica. Per ciascuna prova, la miscela è stata accuratamente degasata mediante cicli di gorgogliamento con argon, così da rimuovere l'ossigeno disciolto ed evitare percorsi di ossidazione fotoindotta indesiderati. Il decorso della reazione è stato monitorato via TLC (eluendo con miscele esano/etil acetato), verificando la scomparsa del materiale di partenza. A fine processo, la miscela grezza è stata purificata direttamente tramite cromatografia flash su colonna (utilizzando un gradiente di eluizione con acetato d'etile) per isolare il rispettivo addotto solfonilato pulito, determinandone la resa in grammi o percentuale.



Figura 3.2.1: immagine del setup del reattore di reazione.

Utilizzando questa procedura standard, è stata esplorata una libreria di derivati solfonilici differenti, le cui rese isolate sono riassunte nello schema sottostante (schema 3.2.1 b).

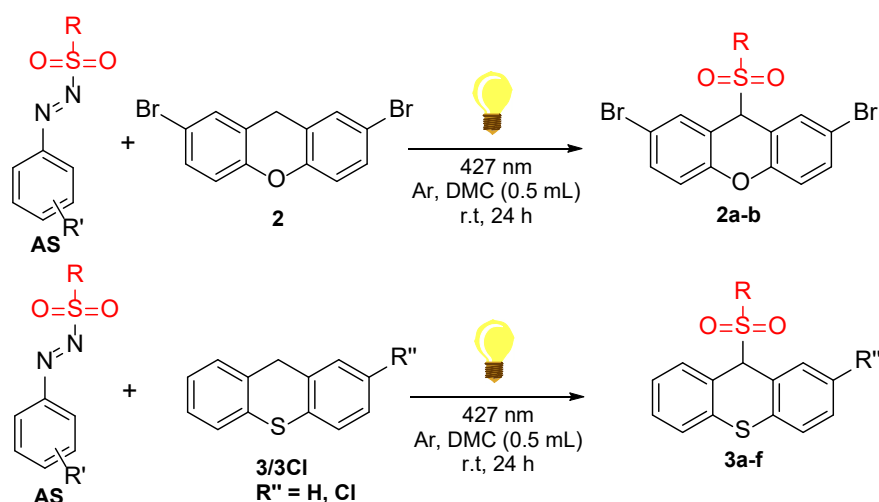


Schema 3.2.1 (b): diversi addotti di solfonilazione dello xantene.

In primo luogo, è stata valutata la reattività di azosolfoni aventi catene alchiliche di diversa lunghezza ed ingombro sterico. Il derivato mesilico **1a** è stato ottenuto con una buona resa del 63%, mentre si può notare come l'allungamento della catena nel caso dell'etile (**1b**, 48%) e dell'ottile (**1c**, 42%) ha comportato una diminuzione della resa della reazione. Tale andamento attribuibile all'aumento dell'ingombro sterico, che può in qualche modo ostacolare l'attacco del radicale solfonile. Successivamente, la reazione è stata testata su sistemi più complessi e ingombranti, come la canfora, che ha fornito l'addotto **1d** con una resa del 40%. L'introduzione del gruppo tosile ha fornito il prodotto **1e** con una resa dell'82%, che è aumentata ulteriormente nel caso del derivato naftilico **1f**. Questo dimostra come i sistemi arilici ricchi di elettroni favoriscano la stabilizzazione dei radicali, portando all'ottenimento di alte rese di reazione. Al contrario, la presenza di sostituenti fortemente elettron-attrattori sull'anello aromatico ha mostrato un impatto sfavorevole sulla reazione: il derivato p-trifluorometilico **1g** è stato isolato con una resa del 64%, mentre il derivato p-nitrofenilico **1h** ha portato all'addotto corrispondente con il 43% di resa. Questo calo può essere ricondotto al forte carattere elettron-attrattore del gruppo nitro, che può diminuire la nucleofilicità del radicale. Infine, è stato impiegato anche un solfone con un sostituito eteroaromatico, che ha consentito l'ottenimento del prodotto **1i** con una resa soddisfacente del 65%.

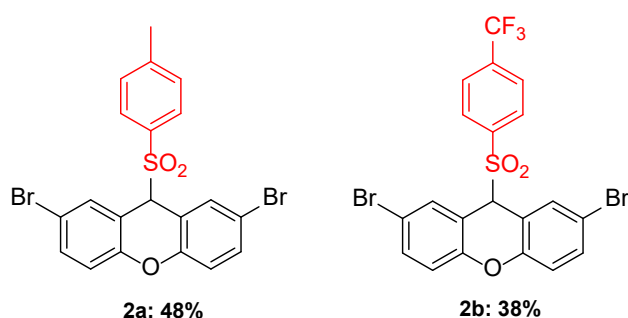
3.2.2 Studio della reattività sul 2,7-dibromoxantene e derivati tioxantenici

Valutata la reattività sul substrato modello, la ricerca si è orientata verso l'esplorazione della versatilità del protocollo, estendendo lo scope a substrati policiclici funzionalizzati o eteroatomici. In particolare, l'attenzione è stata focalizzata sull'impiego del 2,7-dibromoxantene e di derivati tioxantenici come nuovi reagenti di partenza. (schema 3.2.2 a).



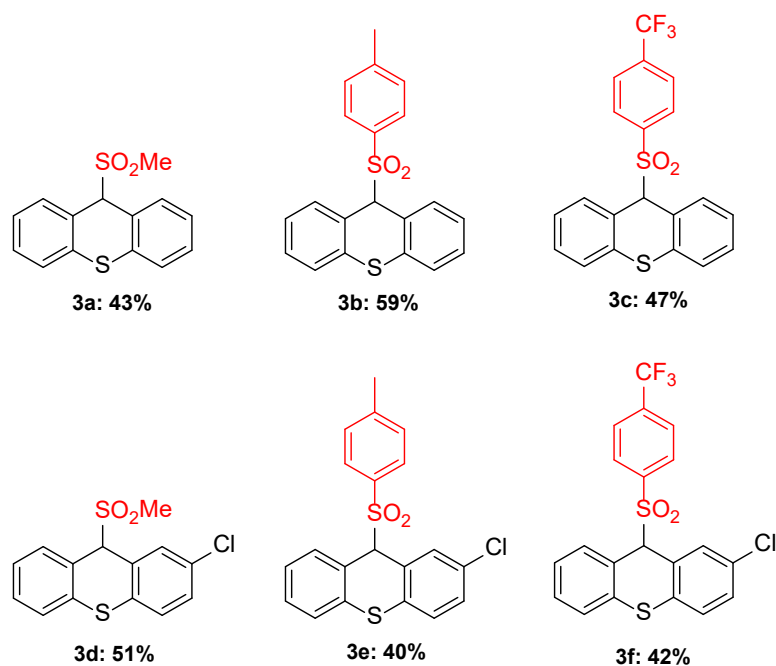
Schema 3.2.2 (a): reazione generale di solfonilazione del 2-7-dibromoxantene e dei nuclei tioxantenici.

Nel caso del 2,7-dibromoxantene, la trasformazione ha condotto all'isolamento del prodotto **2a** con una resa del 48% e del prodotto **2b** con una resa del 38% (schema 3.2.2 b). Il confronto con il substrato non sostituito evidenzia una generale diminuzione dell'efficienza, principalmente riconducibile all'effetto induttivo elettron-attrattore esercitato dai due atomi di bromo, che riduce la densità elettronica sugli anelli aromatici e influenza la reattività del ponte metilenico. Nonostante ciò, la reazione procede in modo chemoselettivo su entrambi i derivati.



Schema 3.2.2 (b): prodotti di solfonilazione del 2.7-dibromoxantene.

Successivamente, il protocollo è stato testato sul tioxantene non sostituito e sul derivato alogenato 2-cloro-tioxantene, ottenendo i prodotti riportati nello schema sottostante. (schema 3.2.2 c)

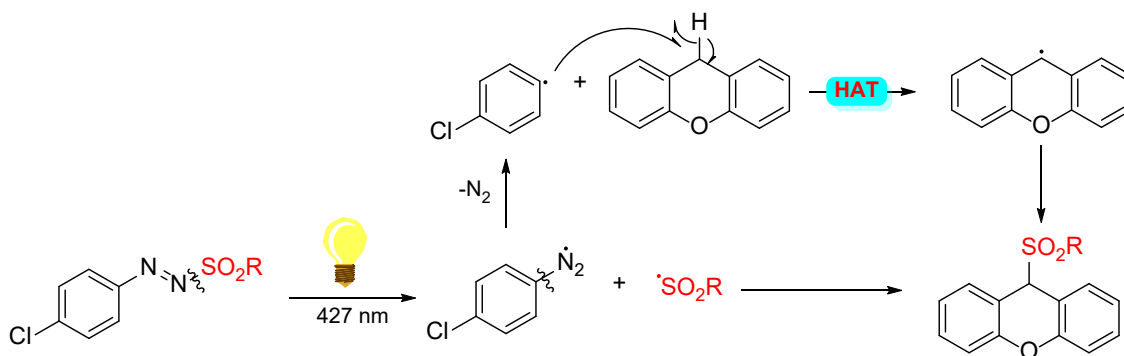


Schema 3.2.2 (c): prodotti di solfonilazione del tioxantene e del 2-cloro-tioxantene.

Sulla serie del tioxantene semplice, la reazione ha condotto agli addotti **3a–3c** con rese discrete: l'impiego del precursore tosilico ha garantito l'efficienza migliore, fornendo l'addotto **3b** con una resa del 59%, superiore rispetto al mesilato **3a** (43%) e al derivato trifluorometilico **3c** (47%). Questa differenza riflette il diverso profilo elettronico dei radicali solfonilici impiegati. Passando al substrato clorurato (2-clorotioxantene), si osserva un andamento analogo per i prodotti **3d–3f**, con l'addotto **3d** che si attesta al 51%, mentre **3e** e **3f** registrano rispettivamente il 40% e il 42%. Anche in questo caso, la tolleranza al cloro dimostra la buona compatibilità della metodologia con nuclei eteroaromatici alogenati, confermando la validità dell'approccio sintetico sviluppato.

3.2.3 Proposta del meccanismo di reazione

Sulla base delle evidenze sperimentali e dei dati presenti in letteratura ^[4, 21] riguardo alla reattività degli arilazosolfoni, è possibile delineare un percorso radicalico plausibile per la solfonilazione fotoindotta dello xantene. L'intero processo prende avvio dall'irraggiamento con luce a 427 nm, che promuove l'omolisi del fragile legame eteroatomico N–S dell'arilazosolfone, generando il radicale solfonilico ($\text{RSO}_2\cdot$) e il corrispondente radicale arildiazenilico ($\text{Ar}-\text{N}=\text{N}\cdot$). Quest'ultimo, caratterizzato da una termodinamica altamente favorevole alla frammentazione, va incontro a una rapida ed irreversibile estrusione di azoto gassoso (N_2), rilasciando un radicale arilico ($\text{Ar}\cdot$) e fornendo la principale spinta cinetica e termodinamica all'intero processo. ^[20] Successivamente, il radicale arilico interagisce con il nucleo dello xantene attraverso un processo di trasferimento di atomo di idrogeno (HAT). Tale stadio è guidato dalla differenza di energia di dissociazione di legame, portando all'astrazione selettiva dell'idrogeno in posizione C9 dello xantene, caratterizzato da un legame $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ a basso valore di BDE, con la contestuale formazione del radicale 9-xantenilico, ampiamente stabilizzato per risonanza. Infine, un evento di accoppiamento radicalico (cross-coupling) tra il radicale 9-xantenilico e il radicale solfonilico precedentemente generato. L'attacco avviene in modo regioselettivo sul carbonio C9, portando all'isolamento del prodotto desiderato finale. (schema 3.2.3)



Schema 3.2.3: plausibile meccanismo di reazione.

4 PARTE SPERIMENTALE

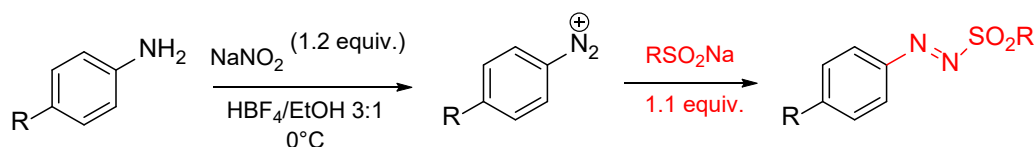
Sezione sperimentale generale

Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR sono stati registrati su spettrometri a 300 MHz o 400 MHz per il protone e a 75 MHz per il carbonio. I chemical shift sono riportati in parti per milione (ppm) rispetto al tetrametilsilano (TMS) come riferimento interno. L'attribuzione dei segnali è stata effettuata mediante analisi degli spettri ^1H e ^{13}C NMR. La purificazione dei prodotti è stata eseguita tramite cromatografia su colonna flash su sistema automatizzato Isolera (Biotage), utilizzando cartucce di gel di silice (SiO_2) ed eluendo con miscele di cicloesano ed etile acetato o attraverso precipitazione con solvente e filtraggio sottovuoto nei casi in cui è stato possibile. Il monitoraggio delle reazioni tramite cromatografia su strato sottile (TLC) è stato condotto su placchette analitiche di gel di silice 60Å F_{254} , visualizzate mediante lampada UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$) o reattivi di rivelazione (coloranti per TLC). Le reazioni fotochimiche sono state condotte all'interno di un reattore EvoluChem™ PhotoRedox monobox, equipaggiato con una lampada Kessil a 427 nm come sorgente luminosa e un sistema di raffreddamento a ventola, il tutto posto su un agitatore magnetico.

4.1 Sintesi degli starting materials

Per condurre lo studio sulle solfonilazioni fotochimiche, si è prima proceduto alla preparazione dei diversi reattivi di partenza non disponibili in commercio. In particolare, le procedure di seguito riportate riguardano la preparazione degli arilazo solfoni e la sintesi o funzionalizzazione dei nuclei xantenici.

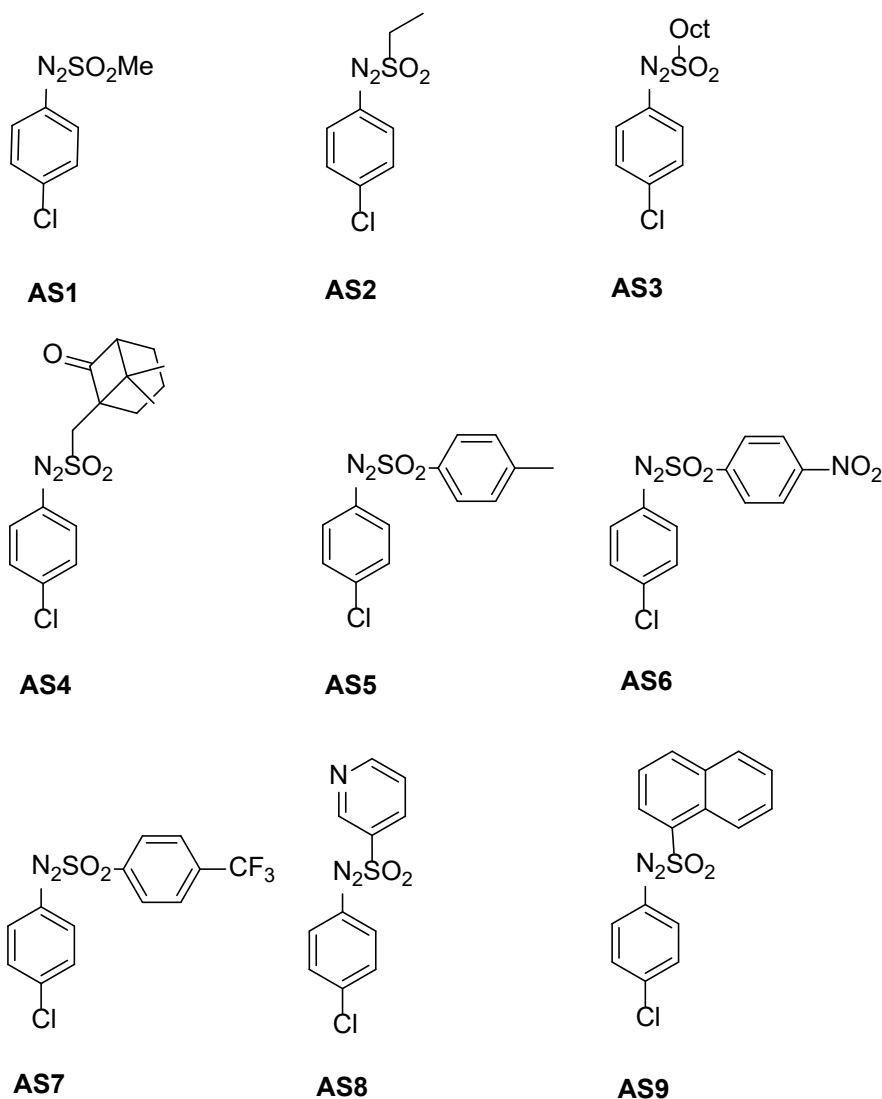
4.1.1 Sintesi degli arilazosolfoni



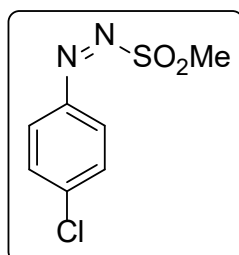
Schema 4.1.1 (a): step sintetici degli Arilazo solfoni.

La procedura generale impiegata per la sintesi degli arilazosolfoni prevede una reazione di diazotazione seguita da accoppiamento con il sale sodico di un solfinato. In un tipico procedimento, l'anilina opportunamente sostituita (20.0 mmol, 1.0 equiv.) è stata sciolta in una miscela di HBF₄ e EtOH in rapporto 3:1 (12 mL). A tale soluzione, mantenuta a 0 °C sotto costante agitazione magnetica, è stata aggiunta lentamente una soluzione acquosa di NaNO₂ (1.66 g, 24.0 mmol 1.2 equiv.). La miscela è stata lasciata reagire per 1 ora, portando alla formazione del corrispondente sale di diazonio tetrafluoroborato. Successivamente, il sale di diazonio è stato fatto precipitare mediante l'aggiunta di Et₂O freddo. Il solido umido così ottenuto è stato raccolto per filtrazione su Buchner e lavato con piccole aliquote di diclorometano (operando con cautela e senza portare a secco il solido, poiché i sali di diazonio secchi risultano potenzialmente esplosivi). Il sale umido è stato immediatamente sospeso in diclorometano a 0 °C e trattato con una soluzione del corrispondente solfinato di sodio (R-SO₂Na, 24.0 mmol, 1.2 equiv.), lasciando la miscela sotto agitazione magnetica per tutta la notte. Al termine della reazione, la miscela è stata filtrata attraverso un filtro a pieghe per rimuovere i residui solidi e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta al rotavapor, ottenendo un residuo grezzo. Il prodotto desiderato (arilazosolfone) è stato infine isolato per precipitazione mediante l'aggiunta di

esano freddo, seguito da filtrazione e accurata essiccazione. La procedura generale qui descritta (schema 4.1.1 a) è stata impiegata per la sintesi dei diversi derivati utilizzati nel corso del lavoro. ^[43] Nello schema 4.1.1 (b) seguente vengono elencati tutti gli arilazosolfoni utilizzati per le reazioni.



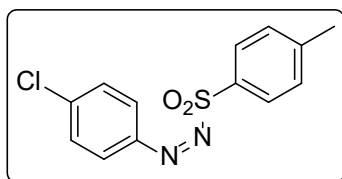
Schema 4.1.1 (b): diversi arilazosolfoni utilizzati nelle reazioni.



(4-clorofenyl) -2-(metil-sulfonyl) -diazene

AS1: 1 eq (2.56 g) di 4-cloro anilina, 1.2 equiv. (1.66 g) di NaNO₂ e nel secondo step 1.2 equiv. (2.47 g) di MeSO₂Na, con una resa dell'84%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.3, 141.8, 130.1, 125.8, 34.9.

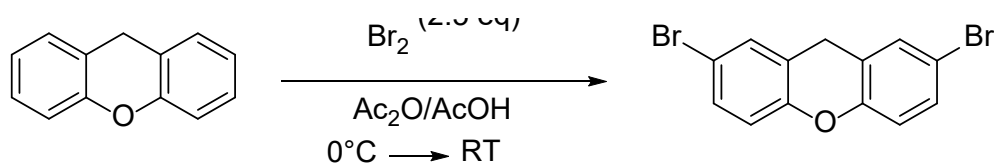
(4-clorofenil)-2-tosyldiazeno



AS5: 1 eq (2.56 g) di 4-cloro anilina, 1.2 equiv. (1.66 g) di NaNO_2 e nel secondo step 1.2 equiv. (4.7 g) di TsSO_2Na , secondo la procedura riportata sopra, con una resa dell'89%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147.6, 146.3, 141.4, 130.5, 130.1, 130.0, 129.9, 125.9, 22.0.

I composti presenti nello schema sono stati in parte sintetizzati applicando la procedura generale (AS1, AS5) e in parte già disponibili in laboratorio.

4.1.2 Sintesi del 2,7-dibromoxantene

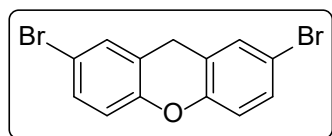


Schema 4.1.2: sintesi del 2,7-dibromoxantene

In un pallone a due colli, precedentemente anidrificato in stufa, vengono posti 1.00 g (5.49 mmol, 1 equiv.) di xantene. Il collo principale viene equipaggiato con un refrigerante a bolle chiuso con un setto forabile, dove viene fatta l'atmosfera inerte di N_2 . A questo punto, si aggiungono 13.7 mL di anidride acetica (Ac_2O), attivando l'agitazione magnetica e ponendo il pallone in un bagno di ghiaccio per arrivare a 0°C . Separatamente, si prepara la soluzione dell'agente bromurante con 0.71 mL di Br_2 (13.73 mmol, 2.5 eq) e 1.37 mL di acido acetico glaciale (AcOH). La soluzione viene quindi prelevata tramite una siringa e aggiunta lentamente al pallone. Il sistema viene mantenuto a 0°C ancora per circa 20 minuti, dopodichè il bagno di ghiaccio viene rimosso. La reazione viene lasciata sotto costante agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La completa conversione viene confermata mediante TLC e si procede facendo il work-up, aggiungendo alla miscela di reazione una soluzione acquosa satura di bisolfito di sodio

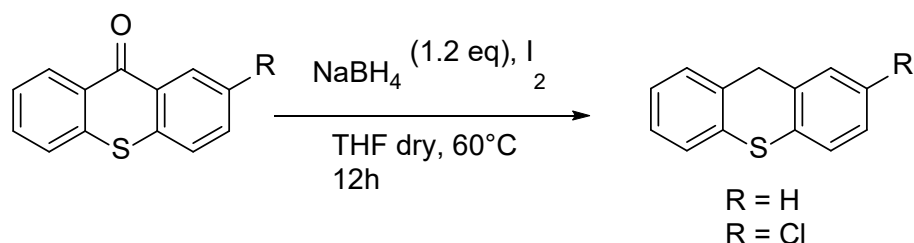
(NaHSO₃). Si lascia sotto forte agitazione per altri 30 minuti per completare la precipitazione del solido. Infine, il precipitato viene filtrato sotto vuoto su buchner e raccolto (schema 4.1.2). ^[44]

2,7-DibromoXanthene



Partendo da 1.00 g di Xanthene, 0.71 mL di Br₂ (13.73 mmol, 2.5 equiv.). Successivamente filtrato sottovuoto per ottenere il prodotto con una resa del 90% (1.68 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.26 (m, 4H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 4.02 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.6, 131.4, 130.7, 118.2, 77.3, 77.1, 76.9, 76.5, 27.3.

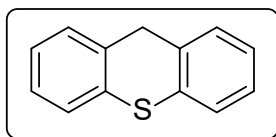
4.1.3 Sintesi del tioxantene e del 2-Cl-tioxantene



Schema 4.1.3: riduzione dei tioxantoni con NaBH₄ e I₂

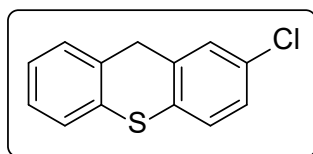
In un pallone a due colli, viene posto 1.00 g (4.71 mmol, 1 equiv.) di tioxanten-9-one. Il sistema di reazione viene equipaggiato con un refrigerante a bolle dove prima viene opportunamente fatto un ambiente inerte di N₂. Una volta instaurato l'ambiente anidro, si aggiungono 40 mL di THF anidro con l'aiuto di una siringa. Una volta aggiunto il THF, si attiva l'agitazione magnetica e si raffredda il pallone per 20 minuti immergendolo in un bagno di ghiaccio, fino a portarlo a 0°C per aggiungere il riducente. A questo punto vengono aggiunti 230 mg di NaBH₄ (1.2 equiv.) e 1.52 g di I₂ (6 mmol). Dopo le aggiunte, si toglie il bagno di ghiaccio e si scalda a refluxo a 60°C per 12h. Una volta accertata la terminazione della reazione mediante tlc, si procede facendo il work-up, spegnendo la reazione con brine. Una volta spenta la reazione, il crudo di reazione viene estratto con etil acetato (3x50 mL), raccogliendo la fase organica ed essiccandola con Na₂SO₄ anidro. Infine quest'ultima viene prima filtrata su filtro a pieghe e poi portata a secco tramite

rotavapor. Il crudo di reazione viene poi purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice. ^[45]



9-(ethylsulfonyl)-9H-xanthene

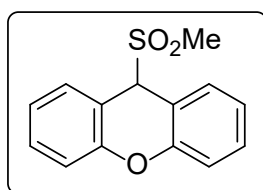
Partendo da 1 g di tioxantone, 230 mg di NaBH₄. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 88% (888.3 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 4H), 3.79 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 133.9, 127.9, 126.9, 126.6, 126.5, 77.2, 39.2.



2-chloro-9H-thioxanthene

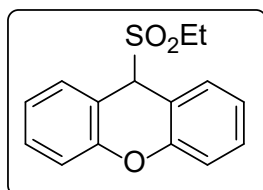
Partendo da 1 g di 2-cloro-tioxantone, 230 mg di NaBH₄. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 76% (716.9 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 3.82 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 135.3, 133.3, 132.4, 132.3, 127.9, 127.8, 127.7, 126.7, 126.6, 126.4, 38.9.

Caratterizzazione dei prodotti ottenuti



9-(methylsulfonyl)-9H-xanthene

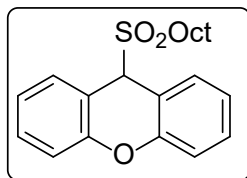
Partendo da 65.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di AS1, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 63% (32.8 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 4H), 5.28 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.6, 131.0, 130.4, 123.6, 116.5, 113.6, 76.9, 76.7, 76.5, 76.1, 65.3, 34.4.



9-(ethylsulfonyl)-9H-xanthene

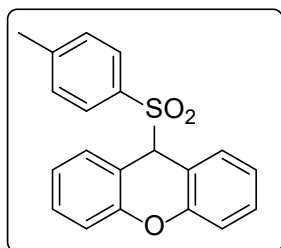
Partendo da 69.7 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di AS2, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 48% (26.3 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.48 (td, J = 7.8, 1.7

Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 131.3, 130.7, 123.9, 116.8, 77.3, 77.1, 76.9, 76.5, 65.1, 41.5, 4.9.



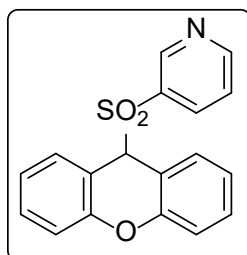
9-(octylsulfonyl)-9H-xanthene

Partendo da 102.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS3**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 42% (30.1 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 2.58 – 2.50 (t, 2H), 1.61 – 1.15 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 131.3, 130.6, 123.9, 116.8, 114.0, 77.3, 77.1, 76.9, 76.5, 65.4, 47.2, 31.5, 28.7, 28.6, 28.4, 22.4, 20.5, 13.9.



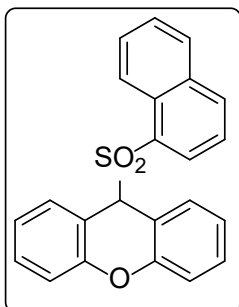
9-tosyl-9H-xanthene

Partendo da 88.4 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS5**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 82% (55.2 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (td, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 2H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 4H), 5.40 (s, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.2, 144.7, 131.7, 131.3, 130.3, 129.4, 128.7, 123.2, 116.1, 113.7, 77.3, 77.1, 76.9, 76.5, 66.9, 53.3, 21.6.



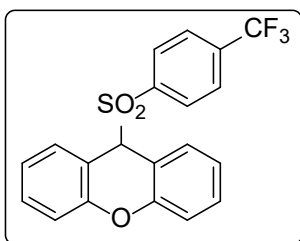
3-((9H-xanthen-9-yl) sulfonyl) pyridine

Partendo da 84.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS8**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 8:2) ottenendo il prodotto con una resa del 65% (42.0 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (m, 1H), 8.07 (m, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.25 – 7.05 (m, 4H), 6.88 (m, 2H), 5.50 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 152.0, 149.9, 136.9, 131.4, 131.1, 130.9, 129.8, 129.1, 123.6, 122.7, 116.3, 113.1, 77.1, 67.4.



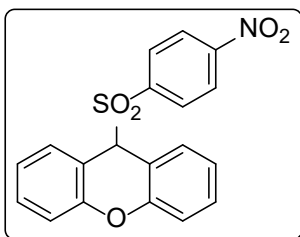
9-(naphthalen-1-ylsulfonyl)-9H-xanthene

Partendo da 99.2 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS9**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 88% (65.5 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (m, 1H), 7.76 – 7.45 (m, 6H), 7.35 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 131.8, 131.3, 130.4, 129.1, 129.1, 127.9, 127.7, 127.1, 123.8, 123.3, 116.1, 113.6, 77.3, 77.1, 76.9, 76.5, 67.2.



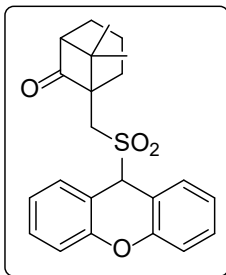
9-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-9H-xanthene

Partendo da 102.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS7**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 64% (50.0 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 138.3, 131.3, 130.8, 130.0, 125.1, 125.0, 123.5, 116.3, 113.1, 77.3, 76.9, 76.5, 67.3.



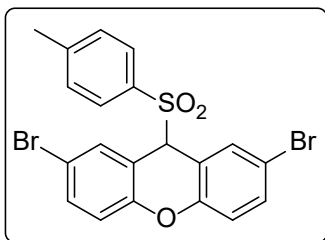
9-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-9H-xanthene

Partendo da 97.7 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS6**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 43% (31.6 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.1, 131.4, 131.0, 130.9, 123.7, 122.9, 116.4, 112.8, 77.3, 77.1, 76.9, 76.4, 67.4, 29.6.



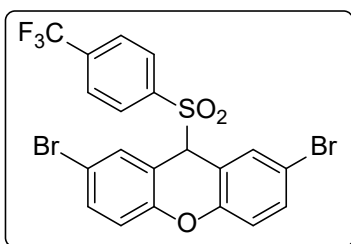
1-(((9H-xanthen-9-yl)sulfonyl)methyl)-7,7-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-6-one

Partendo da 110.6 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS4**, 36.4 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **1**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 40% (31.7 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.36 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 3.24 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.44 – 1.25 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 214.5, 131.5, 130.8, 130.6, 123.6, 123.6, 117.1, 116.7, 114.6, 113.6, 67.1, 58.8, 48.0, 44.4, 42.4, 42.4, 26.8, 25.1, 19.7, 19.5.



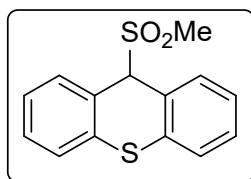
2,7-dibromo-9-tosyl-9H-xanthene

Partendo da 88.4 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS5**, 68 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **2**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 48% (47.4 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.20 – 7.01 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 4H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.1, 145.4, 133.5, 133.5, 131.2, 129.9, 129.5, 129.4, 129.2, 128.9, 127.6, 118.0, 115.6, 115.2, 65.9, 21.6.



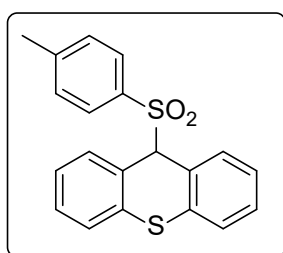
2,7-dibromo-9-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-9H-xanthene

Partendo da 102.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS7**, 68 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **2**. Purificazione via cromatografia su colonna (Hex/EtOAc 9:1) ottenendo il prodotto con una resa del 38% (41.7 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.85 (m, 2H), 7.84-7.68 (m, 2H), 7.65-7.40 (m, 4H), 6.86-6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 140.5, 138.9, 133.9, 133.6, 132.7, 132.0, 130.2, 129.8, 129.2, 128.1, 126.5, 126.4, 118.4, 118.1, 116.0, 114.6, 66.3.



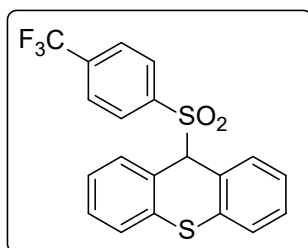
9-(methylsulfonyl)-9H-thioxanthene

Partendo da 65.6 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS1**, 39.7 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **3**. Purificazione mediante precipitazione da MeCN/Acetone e successiva filtrazione, ottenendo il prodotto con una resa del 43% (). **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 6.63 - 6.50 (m, 4H), 5.26 (s, 1H), 1.82 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 132.7, 132.5, 129.2, 126.5, 126.4, 125.1, 70.6, 40.4.



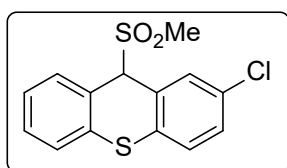
9-tosyl-9H-thioxanthene

Partendo da 88.4 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS5**, 39.7 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **3**. Purificazione mediante precipitazione da Acetone e successiva filtrazione, ottenendo il prodotto con una resa del 59% (). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.15 (m, 6H), 7.09 - 7.00 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 133.5, 132.7, 129.7, 129.1, 128.9, 126.1, 125.6, 124.5, 77.1, 74.5, 21.6.



9-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-9H-thioxanthene

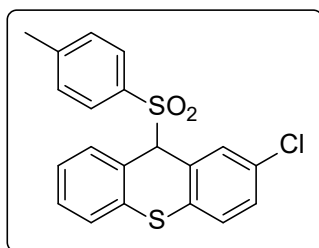
Partendo da 102.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS7**, 39.7 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **3**. Purificazione mediante precipitazione da Acetone e successiva filtrazione, ottenendo il prodotto con una resa del 47% (). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.35 - 7.18 (m, 6H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.56 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 136.3, 135.9, 135.4, 135.0, 133.4, 132.9, 130.3, 129.3, 126.4, 125.7, 125.4, 125.4, 123.9, 77.3, 77.1, 76.9, 76.5, 74.9.



2-chloro-9-(methylsulfonyl)-9H-thioxanthene

Partendo da 102.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS1**, 46.5 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **3-Cl**. Purificazione mediante precipitazione da Acetone e successiva filtrazione, ottenendo il prodotto con una resa del 51% (31.7 mg). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.35 (m, 6H), 6.13 (s, 1H), 2.80 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz,

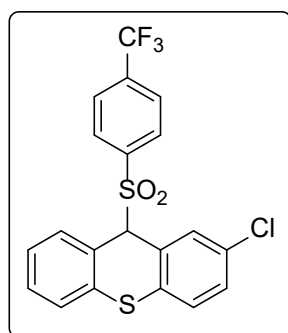
CDCl₃) δ 132.6, 132.1, 132.0, 131.7, 130.8, 129.4, 129.1, 128.9, 128.1, 126.9, 126.5, 124.6, 70.1, 36.0.



2-chloro-9-tosyl-9H-thioxanthene

Partendo da 88.4 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS5**, 46.5 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **3-Cl**. Purificazione mediante precipitazione da Acetone e successiva filtrazione, ottenendo il prodotto con una resa del 40% (31 mg). ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.85 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.71 - 7.23 (m, 9H), 6.36 (s, 1H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 134.3, 133.9, 132.8, 132.7, 132.2, 132.1, 130.5, 130.3, 129.3, 127.6, 121.5, 71.5, 21.2.



2-chloro-9-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-9H-thioxanthene

Partendo da 102.5 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv.) di **AS7**, 46.5 mg (0.2 mmol, 1 equiv.) di **3-Cl**. Purificazione mediante precipitazione da Acetone e successiva filtrazione, ottenendo il prodotto con una resa del 42% (37 mg). ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.55 - 7.23 (m, 9H), 7.13 - 7.05 (d, 8.2 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 133.1, 132.7, 132.5, 132.2, 130.2, 129.5, 129.3, 128.2, 128.0, 126.6, 126.4, 125.7, 123.9, 71.4.

5 CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi ha dimostrato con successo l'efficacia e la versatilità dell'impiego della luce visibile come risorsa sostenibile ed ecocompatibile per la funzionalizzazione diretta di scaffold eterociclici di grande interesse sintetico. Sfruttando la capacità degli arilazosolfoni di agire simultaneamente come precursori radicalici fotoattivi e cromofori ausiliari, è stato possibile concepire e validare una metodologia sintetica idonea per la solfonilazione C(sp³)-H di diversi nuclei xantenici e tioxantenici. Tale approccio si distingue per le sue condizioni di reazione operative miti, per la regioselettività verso la posizione benzilica e per la totale assenza di metalli di transizione o fotocatalizzatori esterni (catalyst-free), rispondendo ai principi cardine della *Green Chemistry*. La valutazione sistematica del campo di applicazione della reazione (scope), ha evidenziato come l'efficienza della reazione sia regolata dal bilancio tra le proprietà elettroniche e l'ingombro sterico, sia dei reagenti solfonilici che delle matrici eterocicliche impiegate. La tolleranza nei confronti di una vasta gamma di gruppi funzionali e verso i derivati alogenati dello xantene e del tioxantene, testimonia l'ottima robustezza del processo, capace di procedere anche in presenza di substrati caratterizzati da una marcata disattivazione elettronica o da un ostacolo sterico. In prospettiva, le conoscenze teoriche e le evidenze sperimentali consolidate nel corso di questo lavoro di tesi pongono le basi per l'ulteriore estensione di questa strategia fotochimica verso l'esplorazione di core eterociclici ancora più complessi e diversificati. Inoltre, le nuove molecole solfonilate sintetizzate non costituiscono unicamente il traguardo di questo percorso di sviluppo metodologico, ma rappresentano preziosi e versatili mattoni molecolari (building blocks) pronti per accedere a successive derivatizzazioni, aprendo la strada all'ottenimento di strutture di grande interesse nella chimica farmaceutica e nella scienza dei materiali organici avanzati.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Srivastava, V.; Singh, P. K.; Tiwari, S.; Singh, P. P. Visible light photocatalysis in the synthesis of pharmaceutically relevant heterocyclic scaffolds. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9 (5), 1485–1507.
- [2] Srivastava, V.; Singh, P. K.; Singh, P. P. Recent advances of visible-light photocatalysis in the functionalization of organic compounds. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2022**, 50, 100488.
- [3] Di Terlizzi, L.; Nicchio, L.; Protti, S.; Fagnoni, M. Visible photons as ideal reagents for the activation of coloured organic compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, 53 (10), 4926–4975.
- [4] Qiu, D.; Lian, C.; Mao, J.; Fagnoni, M.; Protti, S. Dyedauxiliary Group Strategy for the α -Functionalization of Ketones via Direct Visible-Light Irradiation of Arylazo Sulfones. *Org. Lett.* **2020**, 22 (19), 7716–7720.
- [5] A. Al-Mulla. *Der Pharma Chemica*, **2017**, 9, 141-147.
- [6] M. Maia, D. I. S. P. Resende, F. Durães, M. M. M. Pinto, E. Sousa, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 210, 113085.
- [7] Pevtsov, D. N.; Razumov, V. F. Theoretical Analysis of Delayed Fluorescence in the Framework of the Three-Level Jablonski Diagram. *High Energy Chem.* **2025**, 59 (6), 593-599.
- [8] Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nature Chem.* **2010**, 2 (7), 527–532.
- [9] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312.
- [10] Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (1), 102–113.
- [11] Hari, D. P.; König, B. The Photoredox Catalysis of Eosin Y. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (51), 6688–6699.

- [12] Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing chain processes in visible light photoredox catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (10), 5426–5434.
- [13] Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Decatungstate anion for photocatalyzed “window ledge” reactions. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (40), 5021–5032.
- [14] R. C. da Silva, B. R. M. M. Gonçalves, J. T. et al., Dual role of benzophenone enables a fast and scalable C-4 selective alkylation of pyridines in flow, *Chem. Sci.*, **2022**, 13, 12527–12534.
- [15] Crespi, S.; Fagnoni, M. Generation of Alkyl Radicals: From the Tyranny of Tin to the Photon Democracy. *Chem. Rev.* 2020, 120 (17), 9790–9833.
- [16] Ramkumar, N.; Raiskuma, A. P.; Bauman, L.; Belyakov, S.; Traskovskis, K.; Veliks, J. Monofluoromethyl Radical Mediated Halogen-Atom Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, 147, 25950–25959.
- [17] Wan, T.; Capaldo, L.; Ravelli, D.; Vitullo, W.; de Zwart, F. J.; de Bruin, B.; Noël, T. Photoinduced Halogen-Atom Transfer by N-Heterocyclic Carbene-Ligated Boryl Radicals for C(sp³)–C(sp³) Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 991–999.
- [18] Lu, Z.; Yoon, T. P. Visible Light Photocatalysis of [2+2] Cycloadditions by Energy Transfer Activation of Carbonyl Triplets. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (7), 1832–1835.
- [19] Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Álvarez-Fernández, A.; Melchiorre, P. Photochemical activity of a key donor–acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes. *Nature Chem.* **2013**, 5 (9), 750–756.
- [20] Chawla, R.; Singh, A. K.; Dutta, P. K. Arylazo sulfones: multifaceted photochemical reagents and beyond. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22 (5), 869–893.
- [21] Di Terlizzi, L.; Martinelli, A.; Merli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Arylazo Sulfones as Nonionic Visible-Light Photoacid Generators. *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (10), 6313–6321.
- [22] Nitti, A.; Martinelli, A.; Batteux, F.; Protti, S.; Fagnoni, M.; Pasini, D. Blue light driven free-radical polymerization using arylazo sulfones as initiators. *Polym. Chem.* **2021**, 12 (39), 5747–5751.
- [23] Dhillon, S. K.; Porter, S. L.; Rizk, N.; Sheng, Y.; McKaig, T.; Burnett, K.; White, B.; Nesbitt, H.; Matin, R. N.; McHale, A. P.; Callan, B.; Callan, J. F. Rose Bengal–

Amphiphilic Peptide Conjugate for Enhanced Photodynamic Therapy of Malignant Melanoma. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (3), 1328–1336.

[24] Niu, G.; Liu, W.; Zhou, B.; Xiao, H.; Zhang, H.; Wu, J.; Ge, J.; Wang, P. Deep-Red and Near-Infrared Xanthene Dyes for Rapid Live Cell Imaging. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (17), 7393–7399.

[25] Martins, J. S.; Bartolomeu, A. A.; dos Santos, W. H.; da Silva Filho, L. C.; de Oliveira, E. F.; Lavarda, F. C.; Cuin, A.; Legnani, C.; Maciel, I. O.; Fragneaud, B.; Quirino, W. G. New Class of Organic Hole-Transporting Materials Based on Xanthene Derivatives for Organic Electronic Applications. *J. Phys. Chem.* **2017**, 121 (24), 12999–13007.

[26] El-Sawy, E. R.; Bassyouni, F. A.; Abu-Bakr, S. M.; Roshdy, S. M.; Abd-Alla, H. I. Synthesis and biological activity of some new 9H-xanthene derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17 (23), 8011–8019.

[27] Ion, L.; Ion, A. C.; Popescu, I. V. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel xanthene derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 701–708.

[28] Kumar, S.; Saini, A.; Sandhu, J. S. Recent advances in the chemistry of xanthenes: Synthesis and biological activities. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23 (14), 3841–3860.

[29] Cao, H.; Tang, X.; Tang, H.; Yuan, Y.; Wu, J. Photoinduced intermolecular hydrogen atom transfer reactions in organic synthesis. *Chem Catal.* **2021**, 1 (3), 523–598.

[30] Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C–H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (2), 1875–1924.

[31] Statkow, P. R.; Pratt, D. A. Polarity-Matching in Hydrogen Atom Transfer Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (36), 16210–16223.

[32] Tu, J.-L.; Huang, B. Direct C(sp³)–H functionalization with aryl and alkyl radicals as intermolecular hydrogen atom transfer (HAT) agents. *Chem. Commun.* **2024**, 60 (77), 11450–11465.

- [33] Capurro, P.; Ricciardiello, V.; Lova, P.; Lambruschini, C.; Protti, S.; Basso, A. Visible-Light-Driven Solventylation Strategy for Olefin Functionalization. *ACS Omega*. **2022**, 7 (51), 48564–48571.
- [34] E. N. C. Silva. Sulfones in Medicinal Chemistry: Recent Advances, *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (15), 10515–10550
- [35] Shirakawa, T.; Yamasaki, K.; Hori, K.; Nozaki, K.; Takami, H. Copper- and Nickel-Catalyzed Sulfonylation of Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (5), 1360–1361
- [36] Shang, R.; Fu, Y.; Liu, L. Transition-Metal-Catalyzed Sulfonylation: Challenges and Harsh Conditions. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (16), 8086–8107.
- [37] Davies, D. W.; MacMillan, D. W. C., et al. Direct C(sp³)–H Functionalization and Radical Approaches in Organic Synthesis. *Nature* **2019**, 575 (7782), 325–337
- [38] Das, S.; Roy, S.; Bhowmik, A.; Sarkar, W.; Mondal, I.; Mishra, A.; Saha, S. J.; Karmakar, S.; Deb, I. A radical–radical cross-coupling reaction of xanthene with sulfonyl hydrazides: facile access to xanthen-9-sulfone derivatives. *Chem. Commun.* **2022**, 58 (17), 2902–2905.
- [39] Yang, Y.-Z.; Wu, Y.-C.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Electrochemical dehydrogenative cross-coupling of xanthenes with ketones. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (55), 7585–7588.
- [40] Pan, Y.; Qi, Z.; Li, W.; Huang, J.; Huang, Y.; An, Z.; Liu, Y. Electrooxidation-induced arylsulfonylation of xanthene derivatives with DABSO as an SO₂ surrogate. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, 23 (23), 5081–5085.
- [41] Kamijo, S.; Hirota, M.; Tao, K.; Watanabe, M.; Murafuji, T. Photoinduced Sulfonylation of Cyclic Ethers. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (41), 5551–5554.
- [42] Li, X.-Q.; Liao, Q.-Q.; Lai, J.; Liao, Y.-Y. Visible-Light-Mediated Sulfonylation of Anilines with Sulfonyl Fluorides. *Front. Chem.* **2023**, 11, 1267223.
- [43] Nicchio, L.; Pompilio, G.; Fagnoni, M.; Neuville, L.; Masson, G.; Protti, S. Visible-Light-Promoted, (Photo)catalyst-Free Synthesis of 3-Sulfonyl-Azaspiro[4.5]trienones via Arylazo Sulfones. *Eur. J. Org. Chem.* **2026**, 29.

[44] Bogie, P. M.; Holloway, L. R.; Lyon, Y.; Onishi, N. C.; Beran, G. J. O.; Julian, R. R.; Hooley, R. J. A Springloaded Metal–Ligand Mesocate Allows Access to Trapped Intermediates of Self-Assembly. *Inorg. Chem.* **2018**, 57 (7), 4155–4163.

[45] Parghi, K. D.; Hariyani, P. V.; Modha, J. J.; Brahmhatt, D. I. Iodine-promoted reduction of carbonyl compounds: a green and efficient access to methylene-bridged compounds. *Green Chem.* **2019**, 21 (20), 5530–5534.