



ALLA RISCOPERTA DEL POTENZIALE SINTETICO DEI CHETONI NELLO STATO ECCITATO. CONCETTI, REAZIONI E APPLICAZIONI

Chetoni ed aldeidi, sono probabilmente i gruppi funzionali più versatili in chimica organica. Possono essere trasformati in modo semplice in diverse funzionalità, come, ad esempio, ammine, alcoli, alcheni, alcani. Nel passato il loro utilizzo nella chimica di sintesi ha sperimentato un continuo progresso. Questo anche grazie al loro impiego in reazioni aldoliche e varianti, dove il chetone o l'aldeide rappresenta il partner elettrofilo o pronucleofilo. Irraggiando queste molecole è possibile ottenere i loro corrispondenti stati eccitati, caratterizzati da una reattività completamente diversa da quella dei loro stati fondamentali. Recentemente, l'utilizzo di specie eccitate, altamente reattive come queste, ha attratto grande interesse da parte della comunità sintetica, aprendo la strada a reattività prima impensabili.

Nello stato fondamentale, aldeidi e chetoni sono dotati di grande versatilità sintetica. Questi gruppi funzionali sono senza dubbio i più usati nella chimica di sintesi [1]. Ciò è dovuto alla loro elevata reattività e versatilità. In chimica polare - dove si muovono doppietti di elettroni - aldeidi e chetoni rappresentano il fulcro di un grande numero di reazioni, tra cui riduzioni, amminazioni riduttive, addizioni di Grignard e, non meno importante, la reazione aldolica, per la costruzione di legami C-C [2]. Nonostante le diverse reattività, questi tipi di chimica sono fondamentalmente basati sul ca-

rattere elettron-deficiente del carbonio carbonilico in **1**. Ma cosa succede a questi composti quando, in seguito ad illuminazione, raggiungono uno stato eccitato? In questo caso la loro reattività cambia drasticamente (Fig. 1).

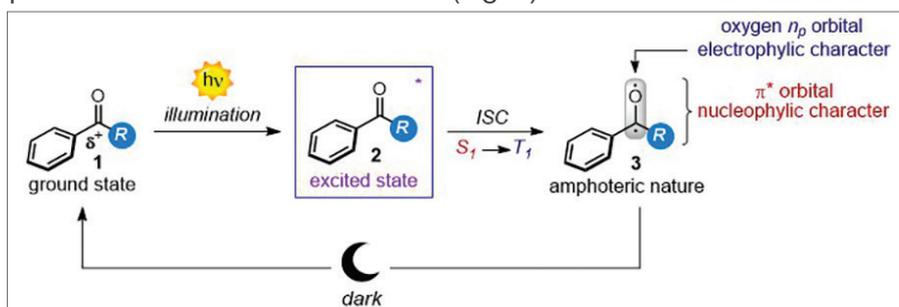
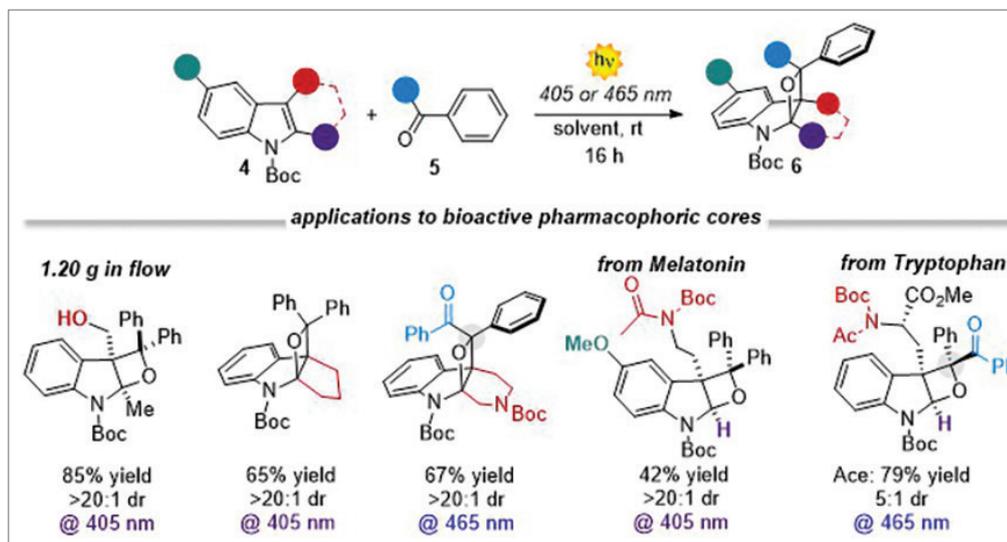


Fig. 1 - Versatilità sintetica di chetoni ed aldeidi dallo stato fondamentale a quello eccitato (R = H, alchile, arile). S_1 = singoletto, T_1 = tripletto, ISC = inter-system crossing

Al dott. Luca Dell'Amico la Divisione di Chimica Organica ha conferito la Medaglia Giacomo Ciamician 2019.



e indoli, per la costruzione di policicli complessi, semplicemente impiegando luce visibile (>400 nm) e senza la necessità di impiegare fotocatalizzatori. Successivamente, è stato inoltre studiato l'effetto dell'introduzione di un gruppo metile in posizione *orto* dell'anello aromatico del chetone (7, Fig. 3a). In questo caso, mentre nella chimica polare la reattività resta la medesima, nello stato eccitato si

Fig. 2 - Esempi selezionati della reazione con luce visibile di Paternò-Büchi per la dearomatizzazione di indoli

A seguito dell'assorbimento della luce il composto **1** raggiunge uno stato eccitato (singoletto S_1) che decade rapidamente al tripletto (T_1) **3** [3]. In questa forma, il carattere elettron-povero del sistema **1** è completamente invertito a favore di un sistema anfotero, in cui è l'ossigeno ad avere un parziale carattere elettrofilico, mentre il biradicale ha un carattere nucleofilo [4]. Il biradicale **3**, può tornare rapidamente allo stato fondamentale **1**, ma, in presenza di partner competenti, è possibile intrappolarlo, dando vita a sistemi complessi [5].

Questo tipo di reattività è nota come reazione di Paternò-Büchi e dà origine ad importanti strutture ossetaniche [5]. L'introduzione di ossetani in molecole biologicamente attive, come ad esempio indoli **4**, è particolarmente rilevante, vista la presenza di questi nuclei in diversi farmaci e composti bioattivi di origine naturale [6]. Per la prima volta siamo stati in grado di introdurre ossetani in nuclei indolici di diversa natura ed in modo regio- e diastereoselettivo con alte rese (Fig. 2) [6]. Questo processo fotochimico consente l'utilizzo di semplici composti organici planari, come chetoni

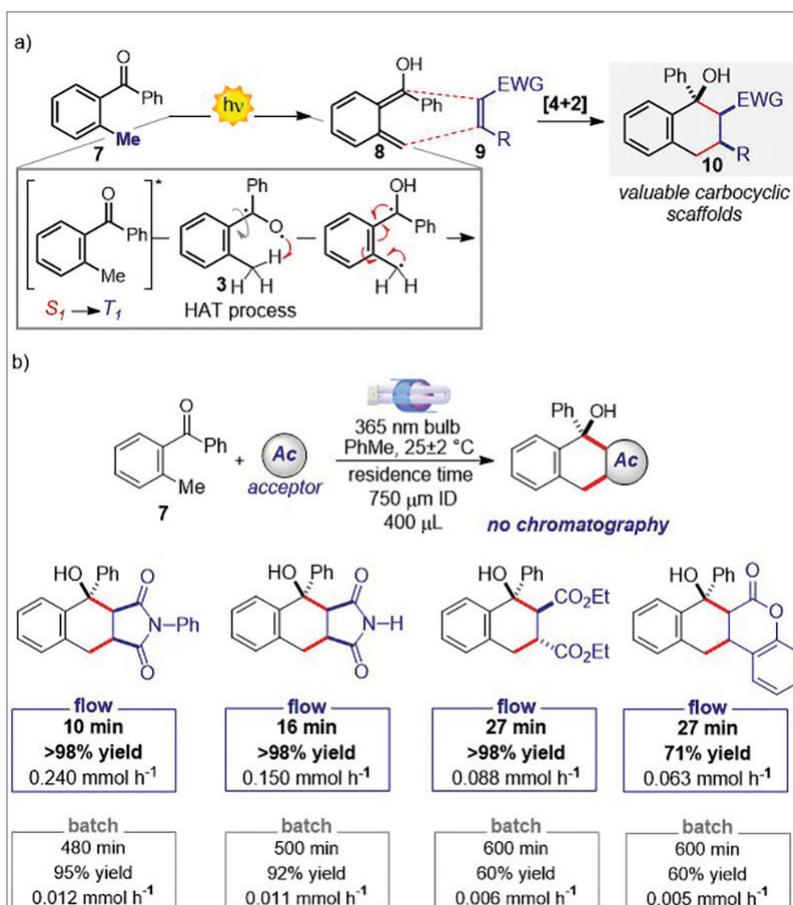


Fig. 3 - a) Meccanismo di formazione di fotoenoli a partire da chetoni aromatici e reattività con dienofili elettron-poveri; b) generalità della reazione foto-microfluidica di fotoenoli con diversi accettori

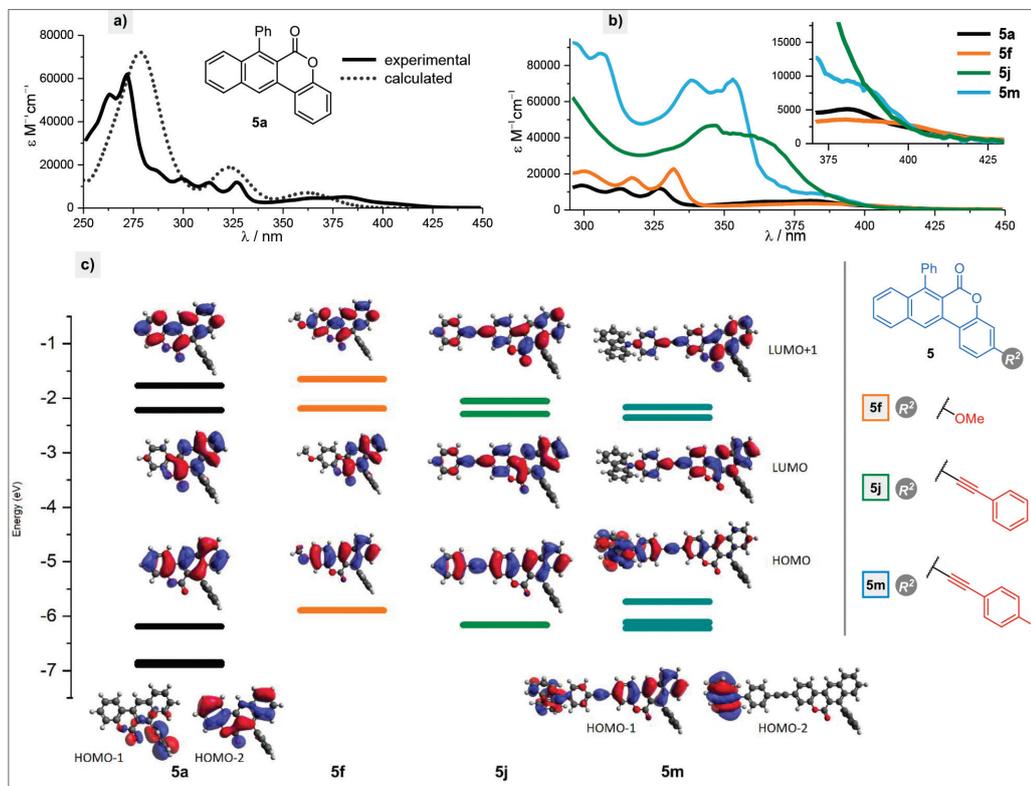


Fig. 4 - Effetto di diversi sostituenti sulle proprietà fisicochimiche dei fotocatalizzatori naftocromenonici

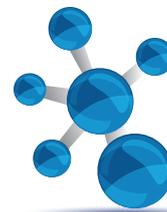
osserva una reattività completamente diversa da quella discussa precedentemente. Dopo eccitazione e formazione del biradicale di tipo **3**, il sistema evolve tramite un processo di trasferimento di idrogeno (HAT) al fotoenolo **8**. Questo diene è estremamente reattivo e capace di reagire in cicloaddizioni [4+2] o addizioni di Michael [7]. Questo tipo di reattività ha attratto recentemente grande interesse da parte di alcuni gruppi di ricerca, vista la rilevanza delle strutture che si possono ottenere in modo semplice utilizzando una luce a 365 nm. Il nostro lavoro ha riguardato lo sviluppo di una procedura generale e versatile per l'accesso a diversi prodotti di reazione su larga scala [8].

Le varie reazioni sono state efficacemente implementate in un reattore fotochimico microfluidico (diametro interno ID < 1 mm), che ha mostrato prestazioni di reazione altamente migliori. I tempi di reazione sono passati da diverse ore (8 h in media) a pochi minuti, mentre la produttività è aumentata anche di 20 volte, come mostrato in Fig. 3b. Questi miglioramenti sono dovuti ad un maggiore e

più uniforme irraggiamento della soluzione di reazione e ad un ridotto cammino di decomposizione dei prodotti di reazione che, una volta generati, vengono rapidamente esclusi dall'ambiente di reazione, evitando ulteriore irraggiamento. In seguito, è stato possibile estendere la procedura microfluidica sviluppata anche ad accettori capaci di assorbire la luce - come cumarine. In questo caso, mentre la reazione in batch porta a estensiva degradazione dei prodotti e a prodotti indesiderati di dimerizzazione, la procedura in flusso

ha permesso l'accesso a nuovi scaffold tetraciclici con alte rese e produttività. Questi prodotti sono stati poi trasformati mediante reazioni di eliminazione e aromatizzazione in nuclei naftocromenonici [9]. Questi nuovi composti sono stati studiati con successo quali fotocatalizzatori organici (Fig. 4). In particolare, i diversi composti sono stati comparati in base alle loro proprietà fisico-chimiche, delineando un accurato studio di strutture-proprietà che ha poi permesso di utilizzare questi nuovi fotocatalizzatori per applicazioni sintetiche di diversa natura [9]. Particolarmente rilevante in questo senso è stato il loro impiego per la costruzione di nuclei eterociclici di rilevanza biofarmaceutica. Per la prima volta è stato possibile, grazie all'ampia finestra redox di questi composti, utilizzarli sia in reazioni di quenching riduttivo che ossidativo, con enormi vantaggi di versatilità.

Per concludere, l'utilizzo di composti carbonilici e, in particolare di chetoni nello stato eccitato, ha aperto nuovi scenari meccanicistici. Il potenziale sintetico di questi composti eccitati è paragonabile



a quello delle loro controparti allo stato fondamentale. E ancora molta della loro reattività resta da esplorare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Li, Z. Chen *et al.*, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 3752.
- [2] G. Casiraghi, L. Battistini *et al.*, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 3076.
- [3] M. D'Auria, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2019, **18**, 2297
- [4] C. Michelin, N. Hoffmann, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 12046.
- [5] L. Dell'Amico, A. Vega-Penaloza *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 3313.
- [6] J. Mateos, L. Dell'Amico *et al.*, *Chem. Sci.*, 2020, doi: **10.1039/D0SC01569E**.
- [7] L. Dell'Amico, V. Fernández-Alvarez *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 3304.
- [8] J. Mateos, L. Dell'Amico *et al.*, *Chem. Commun.*, 2018, **50**, 6820.
- [9] J. Mateos, L. Dell'Amico *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 1302.

Disclosing the Synthetic Potential of Light-Excited Ketones. Concepts, Reactions and Applications

Ketones and aldehydes are arguably the most versatile functional groups in organic chemistry. They can easily evolve into diverse functionalities including amines, alcohols, alkenes or alkanes. Over the past, their utilization in synthesis has witnessed a continuous growth. This also thanks to their utilisation in aldol- and aldol-type reactions, where the ketone or aldehyde is involved as the electrophilic or pronucleophilic partner. By shining light on these molecules, it is possible to obtain their corresponding excited states, which are characterized by unprecedented and completely different reactivity with respect to the ground states. Recently, significant attention has been paid towards the investigation and use of these highly reactive excited state intermediates into synthetic organic chemistry.

VETRINA SCI

Polo SCI - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, colletto da un lato in tinta, dall'altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.



Distintivo SCI - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.

La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00.

La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10,00.



Francobollo IYC 2011 - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf

Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



Foulard e Cravatta - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como (www.mantero.com) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta. Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede,
06 8549691/8553968,

o inviare un messaggio a simone.fanfoni@soc.chim.it