

**SCUOLA DI SCIENZE**  
Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

**Chimica Industriale**

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Ottimizzazione e sviluppo di una reazione  
organocatalitica chemiodivergente tra  
ciclopropani donor-acceptor e acido tioacetico**

Tesi di laurea sperimentale

**CANDIDATO**

Pietro Viola

**RELATORE**

**Prof.ssa** Mariafrancesca Fochi

**CORRELATORE**

Denisa Bisag



### **Riassunto**

In questo elaborato è stata studiata una reazione organocatalitica chemiodivergente tra ciclopropani accettor donatori e acido tioacetico. In particolare, facendo reagire un ciclopropano donor-acceptor in condizioni di catalisi phase-transfer è stato notato che la forma della base (solida o acquosa) influenza il tipo di prodotto risultante dalla reazione. Le reazioni che portano ai due diversi prodotti sono state ottimizzate per massimizzare la resa e la selettività. Inoltre, sono stati studiati altri substrati che differiscono tra loro per la presenza di sostituenti nella frazione aromatica, testandoli nelle condizioni di reazione ottimizzate in precedenza.

### **Abstract**

In this thesis an organocatalytic chemo-divergent reaction between donor-acceptor cyclopropane and thioacetic acid was studied. In particular, the organocatalytic reaction between a donor-acceptor cyclopropane and thioacetic acid under phase-transfer conditions is influenced by the physical form of the base (solid or aqueous), leading to two types of product. The synthesis of these products has been optimized to maximize yield and selectivity. In addition, other substrates were studied, which differ for the presence of different substituents on the aromatic ring, testing them under the previously optimized reaction conditions.



# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
1.1 Ciclopropani Donor-Acceptor .....	1
1.2 Reazioni di decianazione .....	12
1.3 Catalisi a trasferimento di fase .....	14
<b>2. SCOPO DELLA TESI .....</b>	<b>17</b>
<b>3. DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....</b>	<b>21</b>
3.1 Sintesi dei substrati ciclopropanici .....	21
3.2 Sintesi dei prodotti 3a e 4a .....	23
3.3 Ottimizzazione della reazione di sintesi di 3a .....	25
3.4 Ottimizzazione della reazione di sintesi di 4a .....	38
3.5 Sintesi di 3a e 4a con tioacetato di potassio .....	45
3.6 Studio della possibile conversione tra i prodotti 3a e 4a.....	47
3.7 Reazioni con altri substrati.....	49
3.8 Reazioni con acido tiobenzoico .....	51
<b>4. CONCLUSIONI.....</b>	<b>53</b>
<b>5. PARTE SPERIMENTALE.....</b>	<b>59</b>
5.1 Materiali e metodi .....	59
5.2 Sintesi dei substrati 2 .....	59
5.3 Sintesi di 1-acetil-2-fenilciclopropano-1-carbonitrile (3a).....	61
5.4 Sintesi di S-(3,3-diciano-1-fenilpropil) etantioato (4a).....	62
5.5 Sintesi di 1-acetil-2-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrile (3b).....	63
5.6 Sintesi di S-(1-(4-bromofenil)-3,3-dicianopropil) etantioato (4b).....	64
5.7 Sintesi di 1-acetil-2-(2-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrile (3c).....	65
5.8 Sintesi di 1-acetil-2-(3-nitrofenil)ciclopropano-1-carbonitrile (3d).....	66
5.9 Sintesi di S-(3,3-diciano-1-(3-nitrofenil)propil) etantioato (4d).....	67
5.10 Sintesi di S-(3,3-diciano-1-fenilpropil) benzotioato (6a).....	68







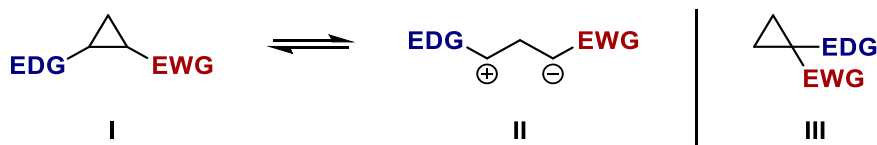


## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Ciclopropani Donor-Acceptor

I ciclopropani donor-acceptor sono una classe di composti organici costituiti da una struttura ciclica a tre termini di atomi di carbonio e caratterizzati dalla presenza di almeno due sostituenti, uno elettrone attrattore (**EWG**, electron withdrawing group) e uno elettrone donatore (**EDG**, electron donating group). Quando si parla di ciclopropani donor-acceptor solitamente si fa riferimento a strutture del tipo **I** (Figura 1), dove i sostituenti sono disposti sull'anello in modo vicinale, vale a dire legati a due atomi di carbonio adiacenti. Una sostituzione geminale del donatore e dell'accettore, come nel composto **III** (Figura 1), è di scarsa rilevanza sintetica, sebbene queste strutture mostrino importanti elementi, ad esempio, per la formazione di amminoacidi nella chimica medicinale.<sup>1</sup>

Nonostante i ciclopropani siano termodinamicamente instabili, i riarrangiamenti oppure reazioni che prevedono l'apertura dell'anello richiedono un'elevata energia di attivazione. Ciò richiede l'impiego di agenti attivanti appropriati, pertanto queste strutture presentano elevata stabilità cinetica, limitando di conseguenza la loro versatilità nella sintesi organica.<sup>2</sup> Per questo motivo lo studio dei ciclopropani donor-acceptor è di grande interesse, infatti la presenza dei gruppi **EDG** ed **EWG** facilita la scissione eterolitica del legame C–C aumentando la reattività di questi composti e promuovendone l'applicazione come intermedi per la sintesi di prodotti naturali e farmaceutici. Nello specifico, l'apertura dell'anello porta alla formazione di un composto zwitterionico 1,3-dipolare analogo al modello **II** (Figura 1), in cui, la carica positiva è stabilizzata dal sostituito elettrone donatore, mentre la carica negativa è stabilizzata dal sostituito elettrone attrattore.



*Figura 1 – Strutture generiche dei ciclopropani donor-acceptor*

<sup>1</sup> T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5505

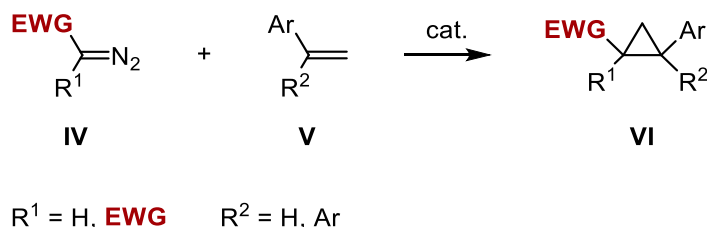
<sup>2</sup> J. Blom, A. Vidal-Albalat, J. Jørgensen, C. L. Barløse, K. S. Jessen, M. V. Iversen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11831

I gruppi elettron attrattori più comuni sono i gruppi carbonilici (chetoni, esteri, ammidi, ecc.) e il gruppo ciano (–CN), poiché riescono facilmente a stabilizzare la carica negativa delocalizzando gli elettroni nel relativo sistema  $\pi$ . È possibile trovare anche gruppi solfonilici o a base di fosforo, benché si conoscano pochi esempi. Ad oggi la maggior parte degli studi di ricerca si focalizzano su ciclopropani contenenti due sostituenti accettori in posizione geminale, che consentono una maggior attivazione del substrato.<sup>3</sup>

All'opposto, i gruppi donatori tradizionali sono quelli basati su eteroatomi (–NR<sub>2</sub>, –OR, –OSiR<sub>3</sub>, –SR), tuttavia negli ultimi anni l'uso di gruppi donatori arilici è diventato molto diffuso. I ciclopropani aril-sostituiti, infatti, sono prontamente disponibili in uno o due passaggi sintetici (da stirene o benzaldeidi usando metodi diretti) e sono in genere più stabili dei ciclopropani con gruppi donatori eteroatomici.<sup>4</sup>

I ciclopropani donor-acceptor sono ormai considerati building blocks nella sintesi organica, poiché sono convenienti e facilmente accessibili. Ciò è possibile grazie al vasto sviluppo della chimica dei carbeni e degli anelli a tre termini condotto negli ultimi decenni. Sono infatti possibili numerosi metodi per la loro sintesi, applicabili a diverse reazioni a seconda del tipo o della posizione dei gruppi attrattori e donatori che si desidera ottenere nel prodotto finale.

Uno dei metodi generalmente utilizzati per la sintesi di questi composti è la ciclopropanazione tra diazocomposti sostituiti con uno o due gruppi **EWG** (IV) e alcheni arilici (V) (Schema 1). Queste reazioni necessitano l'impiego di un metallo di transizione (Cu, Rh, Ru, Ir, Os, Co) come catalizzatore e forniscono il prodotto in alte rese.

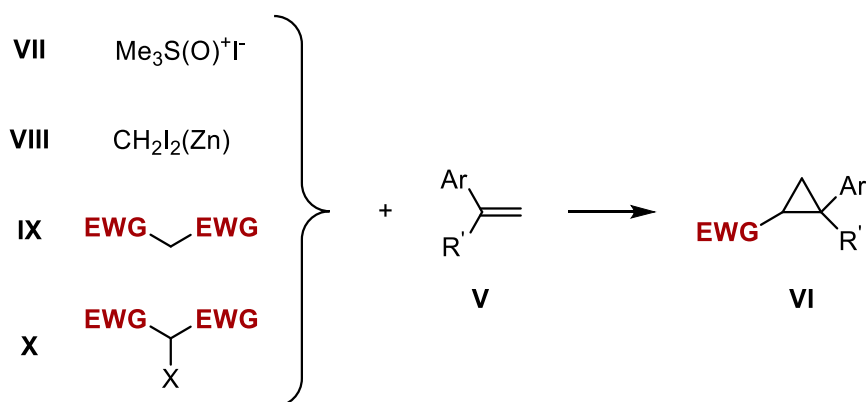


**Schema 1** – Sintesi di ciclopropani D-A tra diazocomposti e alcheni arilici

<sup>3</sup> O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Chem. Rec.* **2019**, 19, 2189

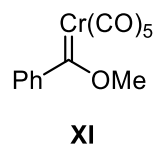
<sup>4</sup> N. R. O'Connor, J. L. Wood, B. M. Stoltz, *Isr. J. Chem.* **2016**, 56, 431

Altri metodi possibili, presentati nello Schema 2, prevedono l'utilizzo di ilidi di zolfo (**VII**), reagenti di organo-zinco (**VIII**), malonati (**IX**) o alogeno-malonati (**X**), sempre in reazioni con alcheni arilici (**V**).<sup>5</sup>



**Schema 2** – Altri metodi per la sintesi di ciclopropani D-A

Sono possibili anche procedure in cui la funzionalità **EWG** è portata dall'alchene, mentre il gruppo **EDG** è un sostituito del reagente carbenico, ad esempio nelle reazioni con carbeni di Fischer (Figura 2).<sup>5</sup>



**Figura 2** – Esempio di un carbene di Fischer

Come detto in precedenza, molte di queste metodologie richiedono l'utilizzo di metalli di transizione come catalizzatori, i quali possono rivelarsi tossici e costosi, per cui sono state sviluppate tecniche efficienti anche in condizioni più blande. Tra queste, è di particolare rilievo la reazione di addizione tra uno stirene variamente funzionalizzato e un malonato, in presenza di un agente ossidante, in particolare un composto di iodio(III) ipervalente, e un sale in grado di neutralizzare le sostanze acide che si generano durante la reazione.<sup>6</sup>

Tuttavia, l'utilizzo di quantità stechiometriche di iodio ipervalente dovrebbe essere evitato per ragioni economiche e ambientali, per cui è desiderabile lo sviluppo di un

<sup>5</sup> Y. V. Tomilov, L. G. Menchikov, R. A. Novikov, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 201

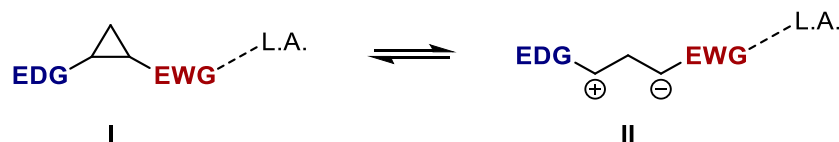
<sup>6</sup> S. Lin, M. Li, Z. Dong, F. Liang, J. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1341





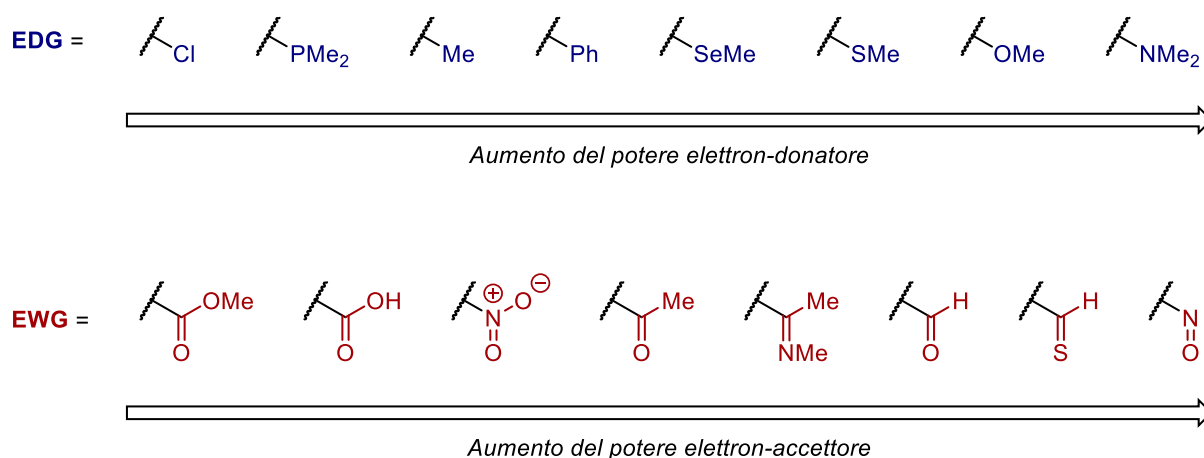
eteroatomi o areni elettron-ricchi. La carica negativa accanto al sostituito accettore è tipicamente neutralizzata da un protone o da un altro tipo di elettrofilo.

Il ruolo dell'acido di Lewis è quello di coordinare il gruppo o i gruppi attrattori in modo da aumentare ulteriormente il loro potere accettore e favorire l'apertura dell'anello principale (Schema 6).



**Schema 6** – Apertura del ciclopropano D-A con acido di Lewis

Al fine di quantificare l'effetto polarizzante dei vari sostituenti donatori e accettori, sono stati condotti studi computazionali per calcolare le barriere di attivazione di rottura dell'anello ciclopropanico, analizzando diverse combinazioni. Come previsto, si sono osservate energie di transizione più piccole con buoni sostituti donatori e accettori. Si è riusciti inoltre a definire una scala di abilità del gruppo donatore e accettore di comportarsi in tal modo, riportata in Figura 3.<sup>9</sup>

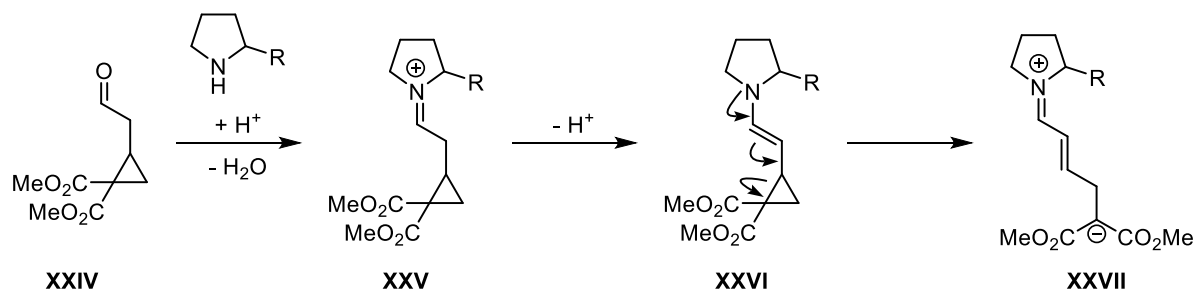


**Figura 3** – Scala del potere elettron-donatore ed elettron-accettore dei principali gruppi EDG e EWG

<sup>9</sup> M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 804



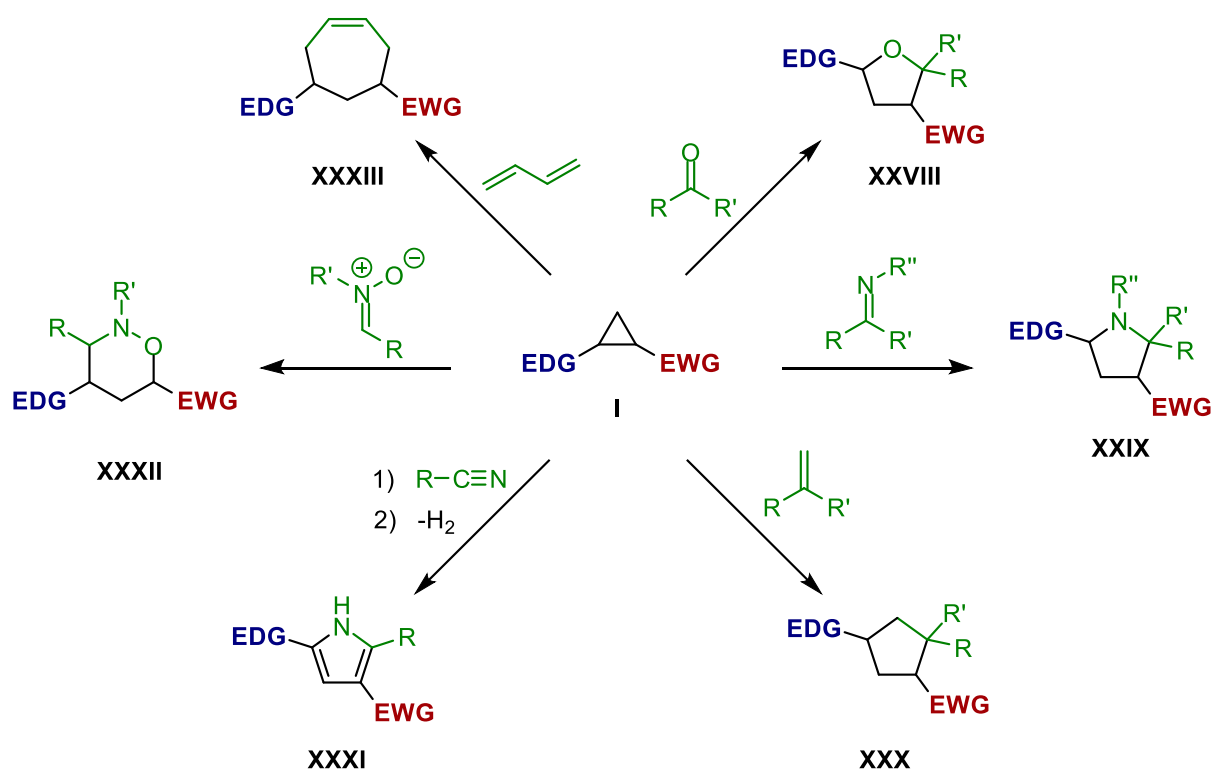
Anche la pirrolidina viene utilizzata per generare un gruppo donatore forte, ma il meccanismo è differente: come si può osservare dallo Schema 9, partendo dal ciclopropano **XXIV**, si verifica come prima cosa la formazione dello ione imminio **XXV**. Questo si converte nella relativa enammina **XXVI**, che costituisce il vero gruppo donatore del sistema, portando infine all'apertura dell'anello e la formazione di **XXVII**.<sup>2</sup>



**Schema 9** – Meccanismo di catalisi basica via ione imminio



Per quanto riguarda le cicloaddizioni, queste sono uno strumento prezioso per accedere a sistemi ad anello a cinque, sei o sette membri altamente funzionalizzati, facendo reagire un ciclopropano D-A con un composto dipolarofilo, un composto 1,3-dipolare o un diene. Ad esempio, utilizzando aldeidi o chetoni si ottengono tetraidrofurani (**XXVIII**), con immine si ottengono pirrolidine (**XXIX**), con alcheni si ottengono carbocicli a cinque termini (**XXX**), con nitrili e un ulteriore step di deidrogenazione si ottengono pirroli (**XXXI**), con nitroni si ottengono tetraidro-1,2-ossazine (**XXXII**), con dieni si ottengono carbocicli a sette termini (**XXXIII**) (Schema 10).<sup>10</sup>



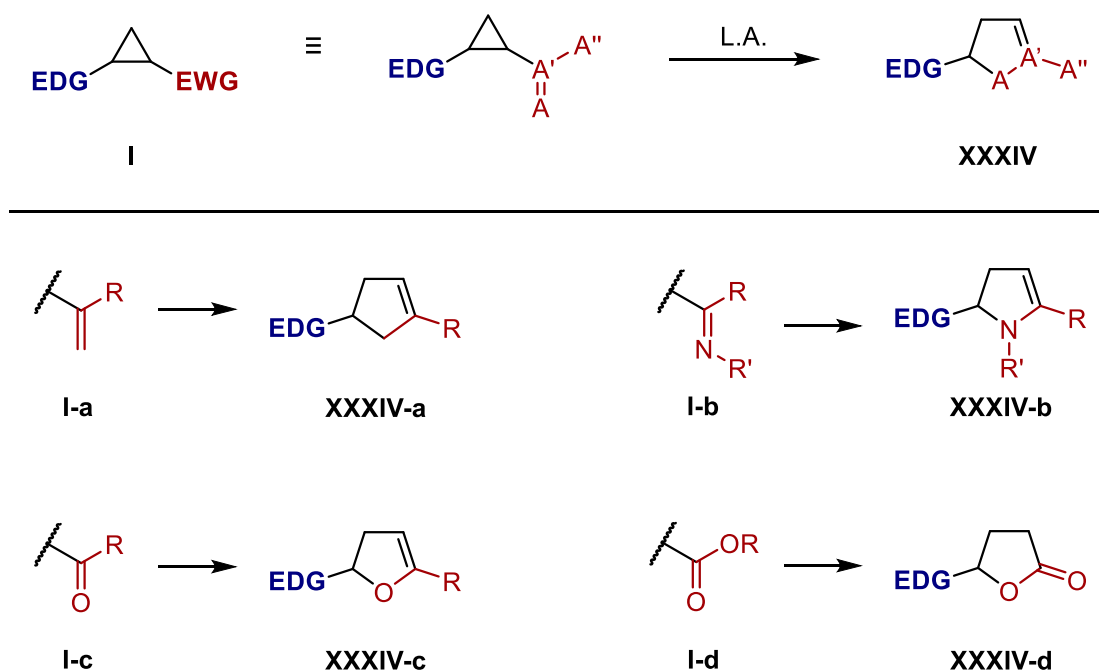
**Schema 10** – Esempi di cicloaddizioni con ciclopropani D-A

In queste reazioni si osserva un'altissima regioselettività, in quanto il centro parzialmente carico negativamente del partner di reazione attacca preferenzialmente l'atomo di carbonio del ciclopropano sostituito con il gruppo donatore. Reazioni diastereo ed enantioselettive sono possibili quando si utilizzano substrati chirali, acidi di Lewis chirali o si eseguono risoluzioni cinetiche dinamiche.<sup>1</sup>

<sup>10</sup> M. Y. Mel'nikov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 1

Un ulteriore metodo per sintetizzare composti ciclici a cinque termini da ciclopropani D-A è sfruttare la facilità con cui essi possono dare luogo a riarrangiamenti con allargamento dell'anello (Schema 11). La significativa polarizzazione del legame C–C favorisce questi processi, che in mancanza del sostituito donatore richiederebbero elevate temperature (300 - 600°C) o l'uso della fotolisi. La barriera energetica per l'isomerizzazione dipende dalla forza donatrice del gruppo EDG. Studi più recenti spesso utilizzano acidi di Lewis o Brønsted, che si coordinano con il gruppo accettore e portano a un'ulteriore attivazione del substrato. Ciò dà seguito ad un attacco intramolecolare da parte dell'accettore sull'atomo di carbonio sostituito dal donatore. In molti casi, l'influenza di un accettore molto forte è sufficiente per avviare reazioni di riarrangiamento senza alcun catalizzatore.<sup>1</sup>

A seconda del tipo di sostituito accettore si conseguiranno diversi tipi di composti ciclici, come per esempio ciclopenteni (**XXXIV-a**), diidropirroli (**XXXIV-b**) e diidrofurani (**XXXIV-c**). È interessante notare che nel caso in cui il gruppo EWG sia un estere o un acido carbossilico il prodotto di riarrangiamento sarà un lattone (**XXXIV-d**), a seguito del processo di tautomeria che si verifica con il relativo enolo.



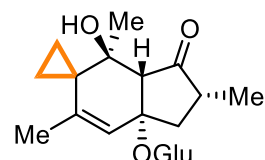
*Schema 11 – Esempi di riarrangiamento dei ciclopropani D-A*

Oltre alle accattivanti trasformazioni sintetiche che potrebbero presentare ciclopropani, questi carbocicli sono parte di strutture molecolari più grandi che possiedono un'ampia gamma di proprietà biologiche, che vanno dalle inibizioni enzimatiche, antibatteriche, antitumorali, antimicotiche e insetticide. Alcuni esempi sono rappresentati in Figura 5.<sup>11</sup>



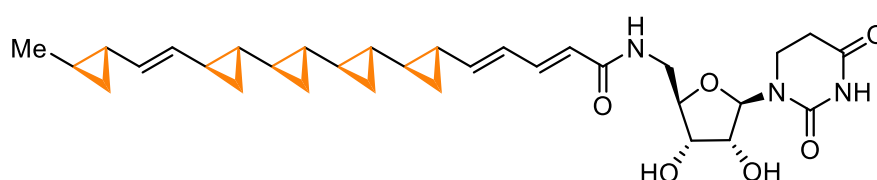
**Acido crisantemico**  
Insetticida

**XXXV**



**(+)-Ptaquiloside**  
Antitumorale

**XXXVI**



**FR-900848**  
Antimicotico

**XXXVII**

*Figura 5 – Esempi di composti biologicamente attivi contenenti strutture ciclopropaniche*

<sup>11</sup> L. Dian, I. Marek, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8415

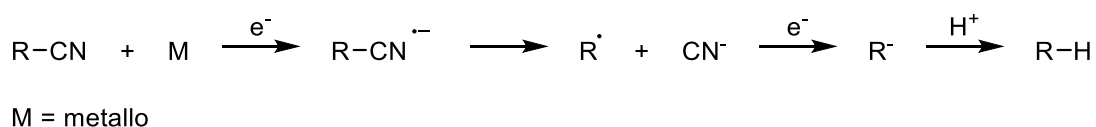
## 1.2 Reazioni di decianazione

L'uso della funzionalità nitrile ( $-\text{CN}$ ) per la formazione dei legami carbonio-carbonio occupa un'importante posizione nella chimica organica, poiché può essere considerata un equivalente dei gruppi carbossilici. Nonostante ciò, le sequenze sintetiche che coinvolgono la funzione nitrile di solito richiedono la sua conversione o rimozione, preferibilmente in modo conveniente e pulito. Questo è possibile con numerosi reagenti, i quali, a seconda della loro natura e delle condizioni sperimentali, possono dare accesso ad ammine, aldeidi, alcoli primari, immine o alcani. Quest'ultima trasformazione, descritta nello Schema 12, prende il nome di decianazione riduttiva.



### *Schema 12 – Decianazione riduttiva generica*

Sono possibili diversi metodi per la decianazione, il più famoso dei quali è la riduzione utilizzando metalli alcalini, come sodio in ammoniaca liquida o una soluzione di litio in etilammina. Queste reazioni seguono un meccanismo radicalico, con il trasferimento di due elettroni da parte del metallo e la formazione di un intermedio carbanionico (Schema 13).<sup>12</sup>



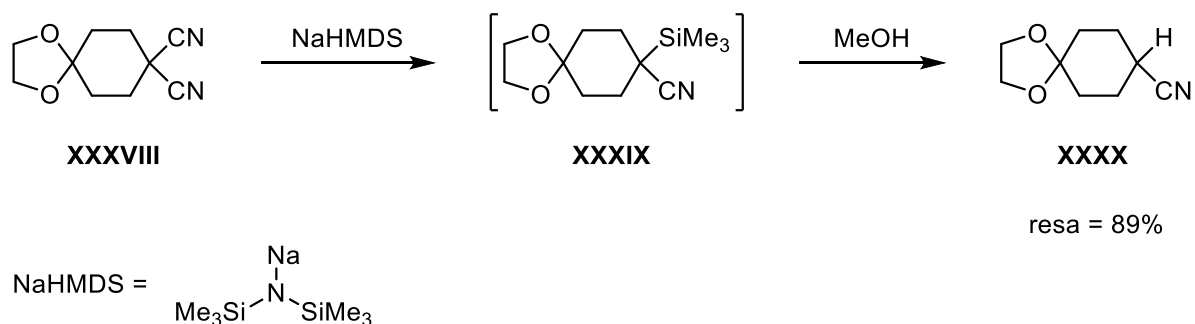
### *Schema 13 – Decianazione riduttiva con metalli alcalini*

Altri sistemi prevedono l'utilizzo di condizioni basiche o acide forti, ad esempio impiegando NaOH o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Composti con due gruppi nitrile in posizione geminale possono essere ridotti a mononitrili trattandoli con tributilstagno idruro (Bu<sub>3</sub>SnH) e azobisisobutirronitrile (AIBN) come iniziatore radicalico. Generalmente queste procedure richiedono di operare in atmosfera inerte o in condizioni di reazione severe. Questi fatti rendono lo sviluppo di condizioni blande ed economiche per la decianazione dei composti nitrilati una sfida.

---

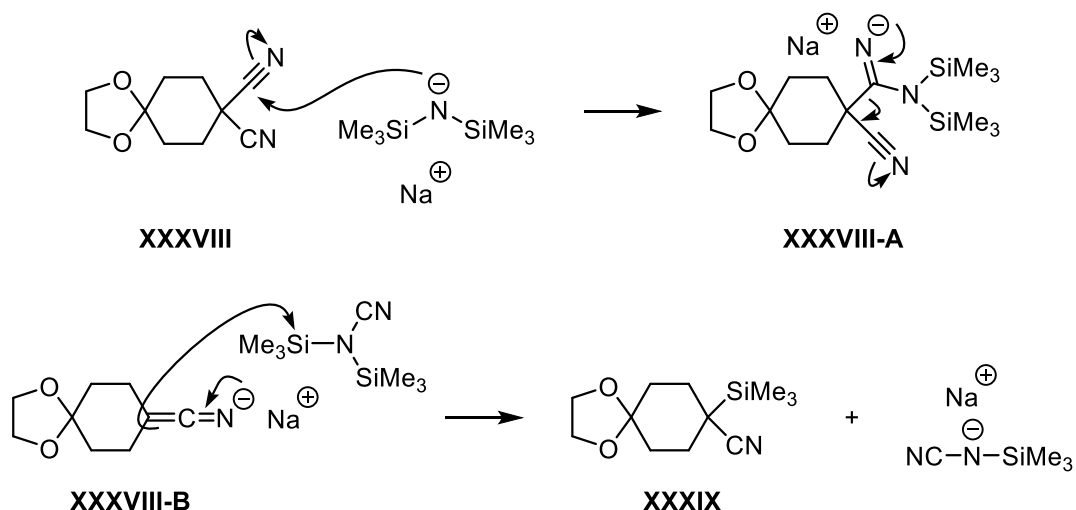
<sup>12</sup> J.-M. Mattalia, C. Marchi-Delapierre, H. Hazimeh, M. Chanon, *Arkivoc* **2006**, 4, 90

Per evitare l'uso di un forte riduttore ed avere alta efficienza e facile manipolazione, la decianazione riduttiva catalizzata da metalli di transizione ha ricevuto un crescente interesse. Gli stessi obiettivi possono essere raggiunti attraverso reazioni non riduttive, tuttavia ne esistono pochi esempi. Un gruppo di ricerca è riuscito ad operare una decianazione non riduttiva su un dinitrile geminale (**XXXVIII**) con sodio bis(trimetilsilil)ammide (NaHMDS) e metanolo (Schema 14).



**Schema 14** – Esempio di decianazione non riduttiva con NaHMDS

La formazione dell'intermedio **XXXIX** può essere razionalizzata ipotizzando un iniziale attacco del NaHMDS su un carbonio di uno dei due gruppi nitrile per formare l'anione **XXXVIII-A**. Questo si decompone nell'anione  $\alpha$ -ciano **XXXVIII-B**, liberando una molecola di bis(trimetilsilil)cianammide che prontamente dà origine a un trasferimento intermolecolare di un gruppo  $\text{SiMe}_3$  per formare l'intermedio **XXXIX** (Schema 15).<sup>13</sup>



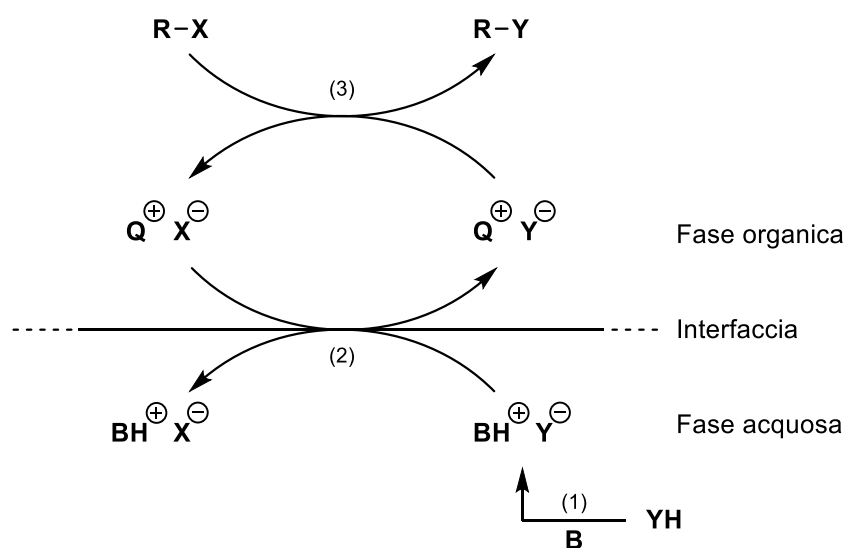
**Schema 15** – Meccanismo di formazione dell'intermedio **XXXIX**

<sup>13</sup> D. Domon, M. Iwakura, K. Tanino, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1957

### 1.3 Catalisi a trasferimento di fase

La catalisi a trasferimento di fase (abbreviata con PTC, Phase-Transfer Catalysis) è una tecnica di catalisi utilizzata nell'ambito della sintesi organica per permettere a reagenti presenti in due fasi immiscibili tra loro di interagire e consentire lo sviluppo della reazione. Per effettuare ciò si impiega un agente che permette a un reagente di attraversare l'interfaccia che separa le due fasi.<sup>14</sup>

Nello specifico, il processo della catalisi a trasferimento di fase può essere semplificato con la rappresentazione riportata nello Schema 16, in cui si ha l'iniziale deprotonazione del reagente **YH**, solubile in fase acquosa, da parte della base **B**, per formare il nucleofilo anionico **Y<sup>-</sup>**. L'intervento del catalizzatore phase-transfer **Q<sup>+</sup>X<sup>-</sup>**, solubile prevalentemente in fase organica e parzialmente in fase acquosa, consente lo scambio ionico tra **Y<sup>-</sup>** e **X<sup>-</sup>** all'interfaccia, formando la coppia ionica **Q<sup>+</sup>Y<sup>-</sup>**. Questa infine potrà reagire con il substrato **RX** formando il prodotto desiderato **RY**.<sup>15</sup>



- (1): Deprotonazione del reagente **YH**  
(2): Scambio ionico all'interfaccia  
(3): Reazione in fase organica

**Schema 16** – Meccanismo della catalisi a trasferimento di fase

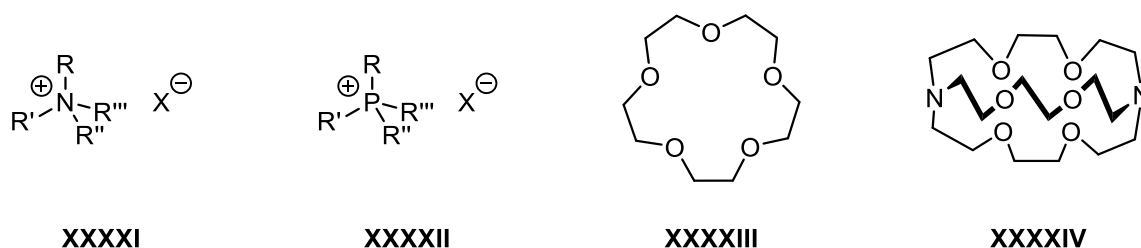
Le condizioni di reazione sono solitamente compatibili con un'ampia varietà di solventi organici, purché immiscibili con l'acqua. Questo permette di scegliere il miglior

<sup>14</sup> C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 195

<sup>15</sup> S. D. Naik, L. K. Doraiswamy, *AIChE J.* **1998**, 44, 612

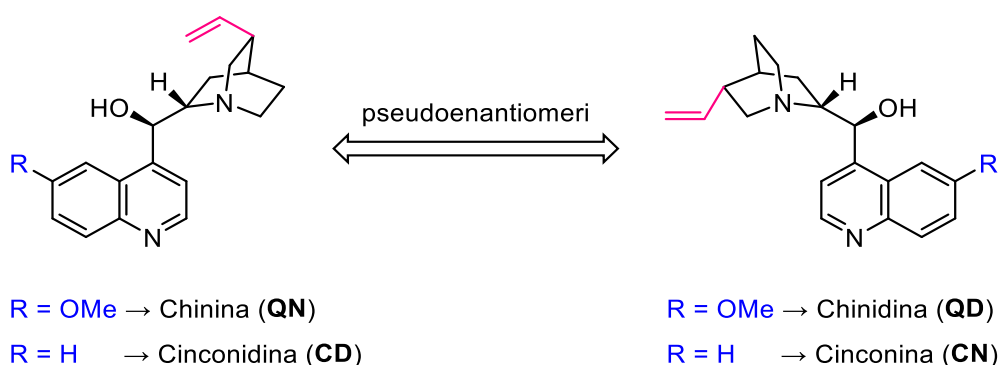
solvente per il substrato, o di utilizzare il substrato stesso come fase organica. È inoltre importante specificare che il sistema può anche essere di tipo solido-liquido, come ad esempio un sale inorganico e un solvente organico.

I catalizzatori phase-transfer più comunemente usati sono i sali di ammonio quaternario (**XXXXI**), ma possono essere validi anche i sali di fosfonio (**XXXXII**), gli eteri corona (es. etere 15-corona-5, **XXXXIII**) e i criptandi (es. criptando [2.2.2], **XXXXIV**) (Figura 6).



**Figura 6** – Esempi di catalizzatori phase-transfer

Una delle peculiarità che rendono la catalisi a trasferimento di fase molto sfruttata nella sintesi organica è la possibilità di adoperare una vasta gamma di catalizzatori chirali enantiopuri. Questi consentono l'accesso a sostanze enantioarricchite partendo da reagenti non-chirali, garantendo quindi il trasferimento dell'informazione chirale dal catalizzatore al prodotto.<sup>16</sup> Gran parte di questa classe di catalizzatori è ricoperta dai derivati degli alcaloidi della Cinchona. I prodotti naturali sono quattro, nominate Chinina (**QN**), Chinidina (**QD**), Cinconina (**CN**) e Cinconidina (**CD**), e si differenziano tra loro per il diverso gruppo legato all'unità chinolinica e per la loro configurazione, come mostrato in Figura 7.



**Figura 7** – Alcaloidi della Cinchona

<sup>16</sup> L. Bernardi, *La Chimica & L'Industria*, **2011**, 96

Sono raggruppati a coppie di diastereoisomeri (**QN** con **QD** e **CD** con **CN**), definiti “pseudoenantiomeri” poiché, nonostante non siano l'uno l'immagine speculare dell'altro (la posizione del gruppo vinilico è diversa), si comportano da enantiomeri nel momento in cui vengono impiegati per ottenere un prodotto chirale enantioarricchito. In altre parole, utilizzando ad esempio la Chinina come catalizzatore chirale in una reazione, si otterrà come prodotto una molecola con determinati centri stereogenici, mentre utilizzando il suo pseudoenantiomero, la Chinidina, si otterrà l'enantiomero del prodotto in questione.

Questi composti sono molto economici e facilmente funzionalizzabili, caratteristiche che ne consentono l'impiego in numerose tipologie di reazioni. L'alchilazione dell'azoto presente nell'unità biciclica, detta unità chinuclidinica, permette di ottenere facilmente catalizzatori a trasferimento di fase, caratterizzati quindi da un azoto cationico quaternario.

La PTC è stata riconosciuta come un metodo versatile per la sintesi organica sia nel mondo accademico che a livello industriale.<sup>17</sup> Ciò è dovuto ai numerosi vantaggi che questa tecnica presenta, tra cui la semplificazione dei processi di separazione a causa della natura bifasica del sistema. Inoltre il rilascio controllato del reagente nella fase contenente il substrato limita lo sviluppo di reazioni parassite, rendendo i processi di reazione PTC più selettivi rispetto alle reazioni omogenee. Queste caratteristiche, unite al basso costo e alla biodegradabilità dei catalizzatori, rendono le reazioni a trasferimento di fase alternative “green” a reazioni con processi omogenei.<sup>18</sup>

---

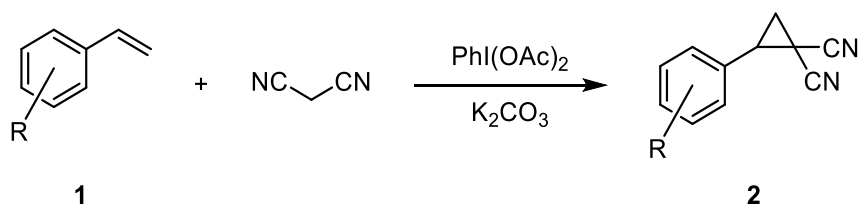
<sup>17</sup> B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 73, 518

<sup>18</sup> M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1399



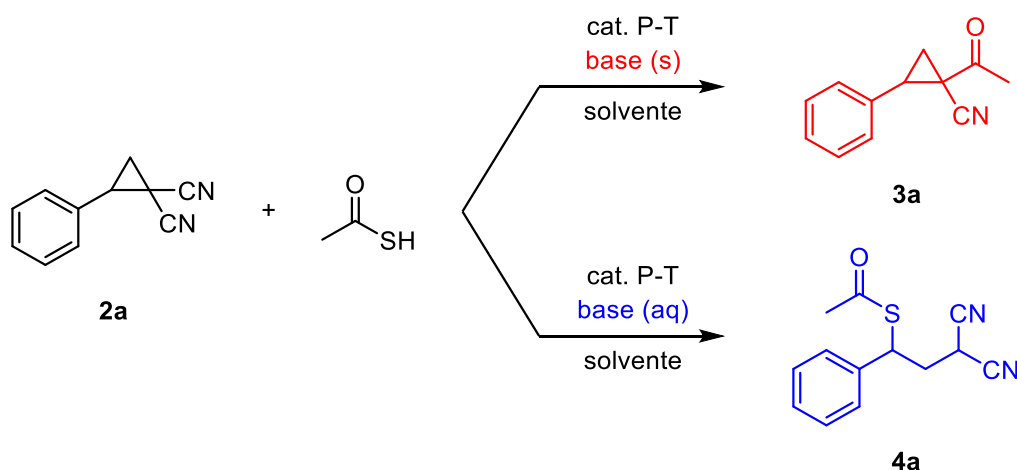
## 2. SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo progetto è inizialmente quello di sintetizzare diversi ciclopropani donor-acceptor che presentino due gruppi ciano come componente accettore e un gruppo aromatico variamente sostituito come componente donatore. Questo viene effettuato tramite una reazione tra uno stirene (**1**), semplice o funzionalizzato, e malononitrile, i quali, in presenza di un composto di iodio ipervalente come agente ossidante e potassio carbonato come base, portano al prodotto di interesse **2**, come mostrato nello Schema 17.



*Schema 17 – Reazione di sintesi dei ciclopropani D-A*

Successivamente si vuole verificare la chemodivergenza della reazione tra il ciclopropano **2a** e acido tioacetico, in presenza di una base inorganica e un catalizzatore a trasferimento di fase. È infatti possibile ottenere due diversi prodotti a seconda delle condizioni di reazione impiegate: nel caso in cui la base sia in forma solida è possibile ottenere il prodotto di decianazione del substrato (**3a**), in cui uno dei due gruppi -CN presenti viene sostituito da un gruppo -COCH<sub>3</sub>; se al contrario la base viene introdotta in soluzione acquosa, il prodotto favorito risulta essere quello derivante dall'addizione del gruppo tioacetato e conseguente apertura dell'anello ciclopropanico (**4a**) (Schema 18).

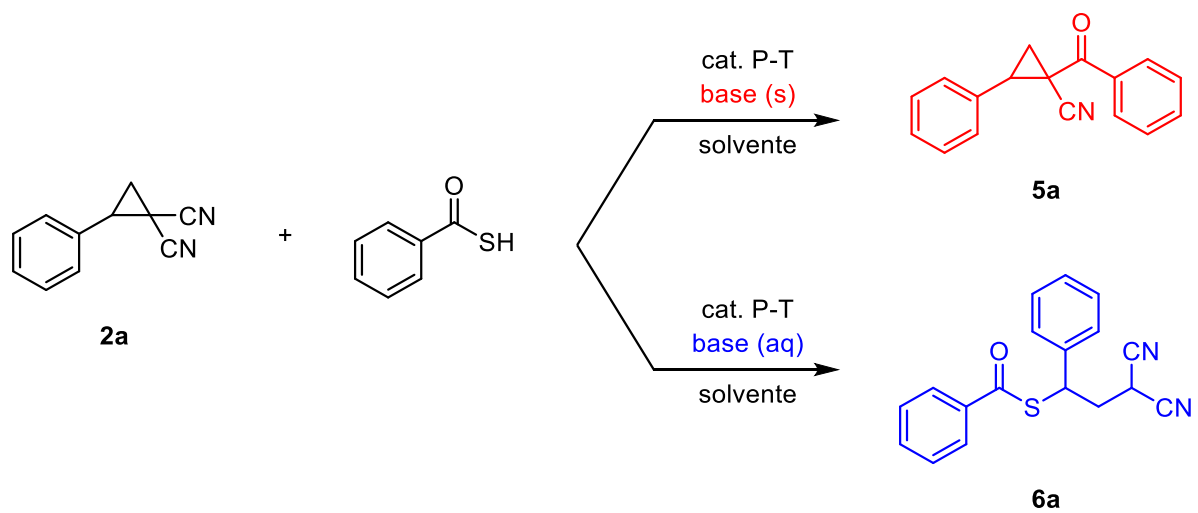


**Schema 18** – Chemiodivergenza della reazione tra **2a** e acido tioacetico

L'obiettivo seguente è quello di trovare le condizioni ottimali per la sintesi di ciascuno dei prodotti **3a** e **4a**. A questo proposito si dovranno condurre diverse prove modificando ad uno ad uno i vari parametri della reazione, tra cui il tipo e la quantità di catalizzatore, di base e di solvente, la temperatura, il tempo di reazione, la modalità di aggiunta dei reagenti e la loro quantità relativa.

Una volta completata l'ottimizzazione, si vuole osservare l'effetto che i diversi gruppi presenti sull'anello aromatico del ciclopropano hanno sulle rese della reazione di decianazione e della reazione di addizione, impiegando i substrati ciclopropanici **2** sintetizzati inizialmente e sfruttando le condizioni messe a punto per ciascuna tipologia di reazione.

In modo analogo si vuole studiare anche la reazione tra **2a** e acido tiobenzoico in entrambe le condizioni di ottimizzazione (Schema 19).



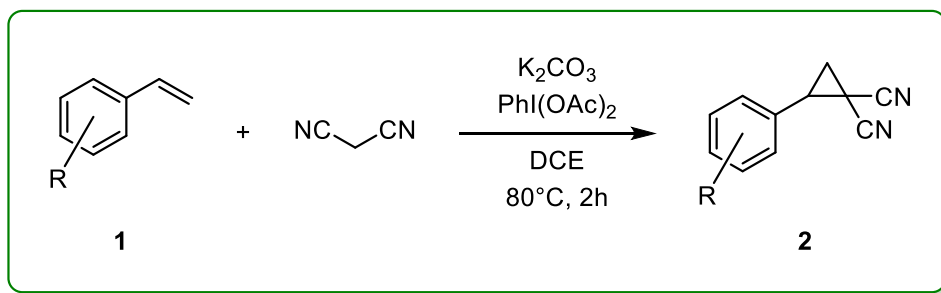
*Schema 19 – Reazioni tra 2a e acido tiobenzoico*



### 3. DISCUSSIONE DEI RISULTATI

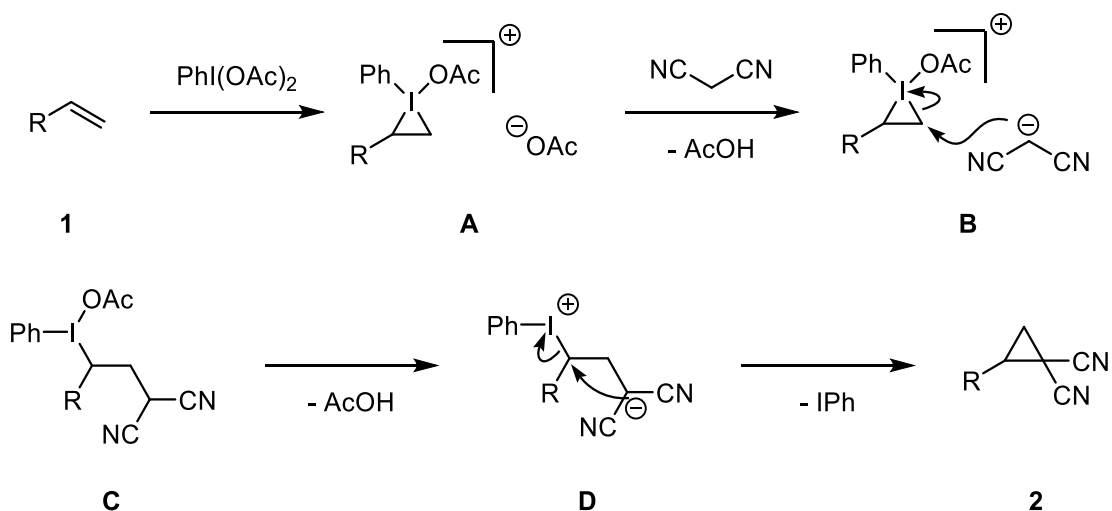
#### 3.1 Sintesi dei substrati ciclopropanici

Per la sintesi dei substrati si sono fatti reagire vari stireni diversamente funzionalizzati con malononitrile, in presenza di potassio carbonato come base e (diacetossiiodo)benzene come agente ossidante; si è utilizzato 1,2-dicloroetano come solvente e la reazione è stata condotta a 80°C a refluxo per 2 ore (Schema 20).



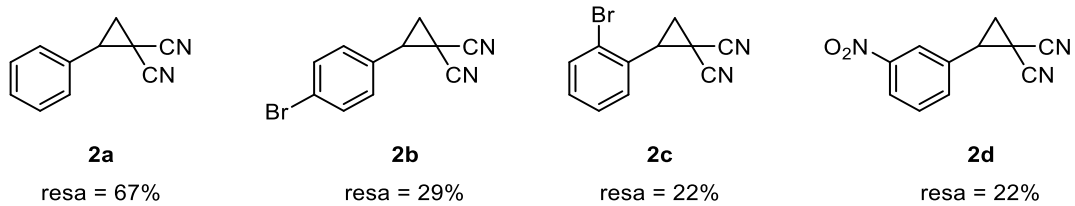
**Schema 20** – Reazione modello per la sintesi dei substrati 2

Il meccanismo esatto non è noto, ma alcuni esperimenti hanno portato a formulare l'ipotesi dello Schema 21. Inizialmente avviene un'addizione elettrofila tra il PhI(OAc)<sub>2</sub> e l'alchene **1** generando un ciclo a 3 termini (**A**). In seguito lo ione acetato deprotona il carbonio α del malononitrile (**B**), permettendo a quest'ultimo di effettuare un attacco nucleofilo e aprire il ciclo, ottenendo il λ<sup>3</sup>-iodano **C**. L'eliminazione della seconda molecola di acido acetico porta alla formazione del composto zwitterionico **D** che, eliminando una molecola di iodobenzene, fornisce il prodotto finale (**2**). Il ruolo della base è quello di neutralizzare l'acido acetico generato durante la reazione.<sup>6</sup>



**Schema 21** – Meccanismo di ciclopropanazione ipotizzato

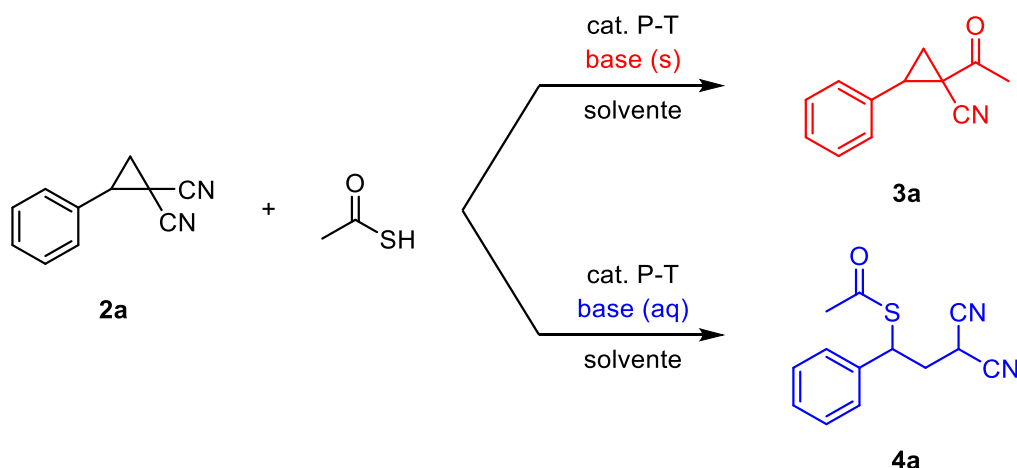
Con questa reazione si sono riusciti a sintetizzare con successo i substrati **2a**, **2b**, **2c** e **2d** (Figura 8).



**Figura 8** – *Substrati sintetizzati con successo*

### 3.2 Sintesi dei prodotti 3a e 4a

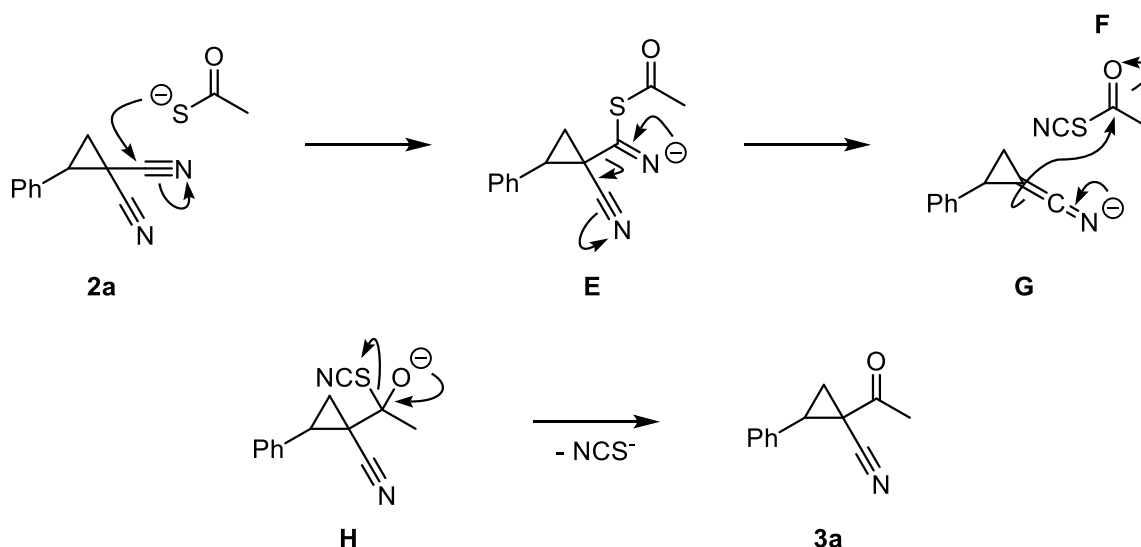
La reattività del substrato è stata analizzata in una reazione con acido tioacetico in presenza di un catalizzatore phase-transfer e di una base inorganica. Quest'ultima può essere introdotta sia in fase solida che in soluzione acquosa, e proprio da ciò si è osservato che la reazione porta alla formazione di due differenti prodotti a seconda delle condizioni utilizzate, come mostrato nello Schema 22.



*Schema 22 – Reazioni tra ciclopropano 2a e acido tioacetico che portano a due differenti prodotti*

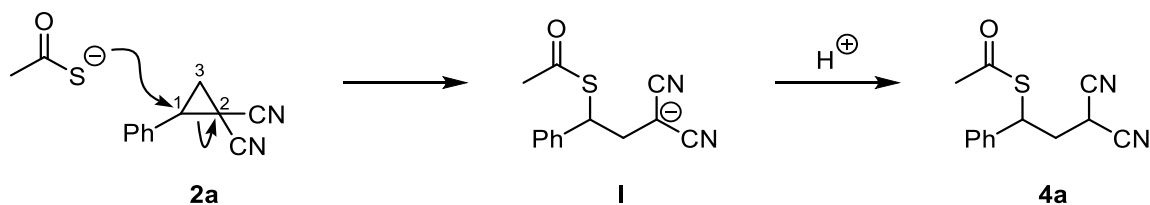
Si nota in particolare che il prodotto derivante dalla reazione condotta con la base in forma solida sia un ciclopropano analogo al substrato di partenza, dove uno dei due gruppi  $-CN$  è stato sostituito da un gruppo  $-COCH_3$ , mentre, nel secondo caso, avviene un'addizione da parte dell'anione tioacetato con conseguente apertura dell'anello. A causa della presenza di due fasi eterogenee, una organica in cui sono presenti i reagenti e una solida o acquosa in cui è presente la base, è necessario l'utilizzo di un catalizzatore phase-transfer per permettere l'interazione tra la base e l'acido tioacetico.

Il meccanismo ipotizzato (Schema 23) prevede, dopo l'iniziale deprotonazione dell'acido tioacetico da parte della base, l'attacco da parte dello ione tioacetato sul carbonio di uno dei due nitrili, formando il composto **E**. L'uscita del tiocianato **F** porta alla formazione dell'anione **G**, che a sua volta torna a legarsi a **F** sul carbonio carbonilico. Infine dal composto anionico **H** avviene l'eliminazione del gruppo tiocianato, generando il prodotto finale (**3a**).



**Schema 23** – Ipotesi del meccanismo di formazione del prodotto **3a**

Per quanto riguarda la reazione che porta al prodotto **4a**, si è ipotizzato un meccanismo differente (Schema 24): la forte polarizzazione del legame C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> nel substrato **2a**, dovuta alla presenza di un gruppo EDG (-Ph) e due gruppi EWG (-CN), rende il C<sup>1</sup> molto elettrofilo e in grado di subire un attacco nucleofilo dal tioacetato, formando l'anione **I**. Successivamente si ha la neutralizzazione dell'anione **I** da parte di un H<sup>+</sup>, derivante dalla deprotonazione iniziale dell'acido tioacetico, portando all'ottenimento del prodotto **4a**.



**Schema 24** – Ipotesi del meccanismo di formazione del prodotto **4a**



### 3.3 Ottimizzazione della reazione di sintesi di 3a

Una volta identificati i prodotti derivanti dalla reazione tra **2a** e acido tioacetico si è passati all'ottimizzazione delle condizioni di reazione per massimizzare la resa del prodotto **3a** e la selettività rispetto al prodotto **4a**.

I valori di resa (resa % STD) sono stati determinati addizionando 0,10 mmol di uno standard (*m*-dinitrobenzene, Figura 9) all'interno dell'ambiente di reazione prima di effettuare l'analisi <sup>1</sup>H NMR, in modo tale che nello spettro, l'integrale di un segnale caratteristico del prodotto rapportato all'integrale di un segnale caratteristico dello standard riporti il valore della resa. In modo analogo si è calcolata la selettività, rapportando i valori integrali di un segnale caratteristico dei prodotti **3a** e **4a**. Talvolta, quando il segnale del prodotto non era integrabile o quando si è voluto verificare il valore ottenuto tramite questo metodo, si è purificato il prodotto tramite cromatografia su colonna e si è pesato per determinarne la resa (resa % pesata).

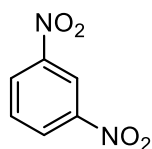
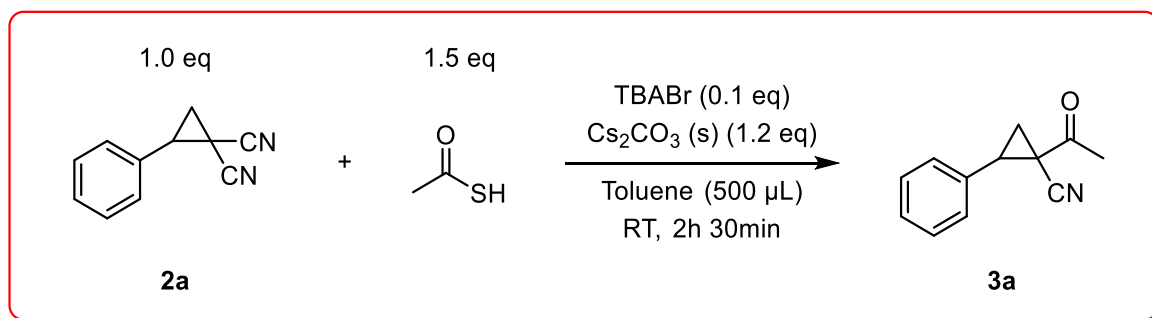


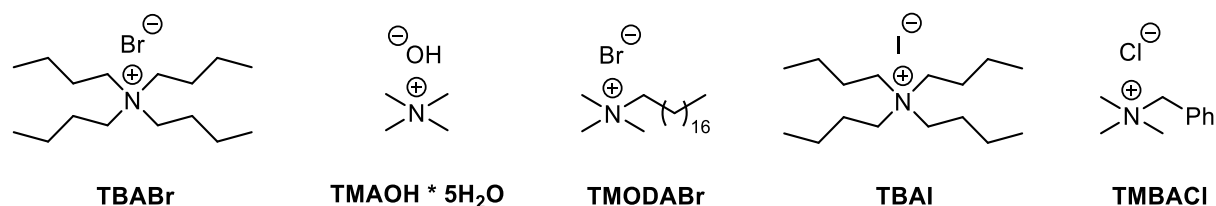
Figura 9 – *m*-dinitrobenzene

La reazione modello dalla quale si è partiti per l'ottimizzazione (Schema 25) prevede un leggero eccesso di acido tioacetico (1,5 equivalenti) rispetto a **2a** (1 equivalente), in presenza di tetrabutylammonio bromuro (**TBABr**, Figura 10) come catalizzatore phase-transfer, cesio carbonato come base e toluene come solvente; la reazione è stata condotta a temperatura ambiente fino ad osservare tramite TLC la completa conversione del reagente limitante (**2a**), verificatasi dopo 2 ore e 30 minuti.

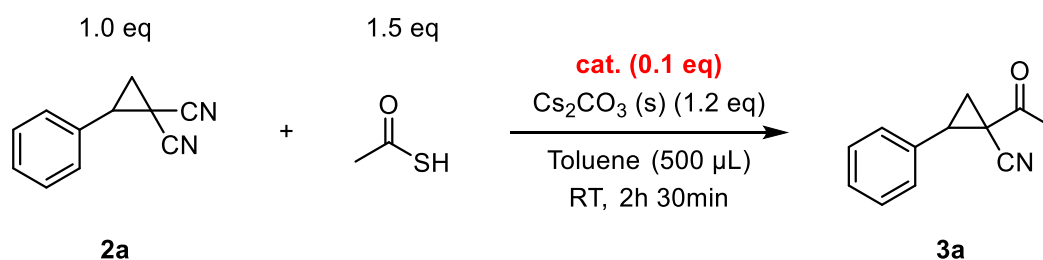


Schema 25 – Reazione modello per la sintesi di **3a**

Mantenendo invariate le condizioni, si è proceduto allo screening dei catalizzatori (Figura 10), i cui valori di resa e selettività (rapporto molare tra **3a** e **4a**) sono riportati in Tabella 1.



**Figura 10** – Catalizzatori phase-transfer utilizzati



Prova <sup>[a]</sup>	Catalizzatore	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	TBABr	32	27	11:1
2	/	2	/	> 20:1
3 <sup>[b]</sup>	TMAOH · 5H <sub>2</sub> O	0	/	/
4	TBAI	34	/	17:1
5	TMODABr	46	/	14:1
6	TMBACl	10	/	> 20:1
7	TMAOH · 5H <sub>2</sub> O	4	/	14:1

**Tabella 1** – Screening catalizzatori

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,10 mmol), acido tioacetico (0,15 mmol), cat. (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mmol), Toluene (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore

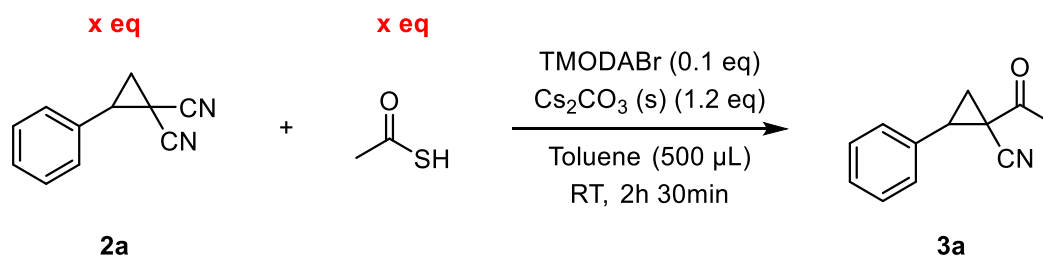
<sup>[b]</sup> Non si è utilizzata la base

Dai dati della prova 5 risulta che il catalizzatore che porta a una resa di **3a** più elevata (46%) sia il trimetilottadecilammonio bromuro (**TMODABr**); questo è stato quindi utilizzato nelle prove successive.





Successivamente sono state effettuate prove in cui il reagente **2a** è stato aggiunto in eccesso rispetto all'acido tioacetico, come mostrato nella Tabella 4.



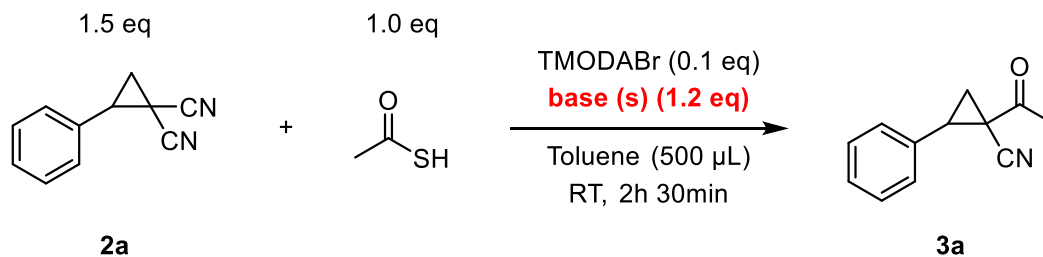
Prova <sup>[a]</sup>	Eq. 2a	Eq. acido tioacetico	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	1	1,5	46	/	14:1
2	1,5	1	52	/	> 20:1
3	2,5	1	42	/	> 20:1

**Tabella 4** – Prove con eccesso di **2a**

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (quantità variabile), acido tioacetico (quantità variabile), TMODABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mmol), Toluene (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore

Sorprendentemente nella prova 2 si è osservato sia un aumento di resa (52%) sia un aumento di selettività (> 20:1) quando vengono impiegati 1,5 equivalenti di **2a** e 1 equivalente di acido tioacetico, per cui questa condizione è stata mantenuta per le prove successive. Inoltre, come è possibile osservare nella prova 3, aumentando ulteriormente l'eccesso di **2a** non si è ottenuto alcun incremento in termini di resa.

In seguito è stato effettuato uno screening delle basi, utilizzando principalmente carbonati e fosfati, come riportato in Tabella 5.



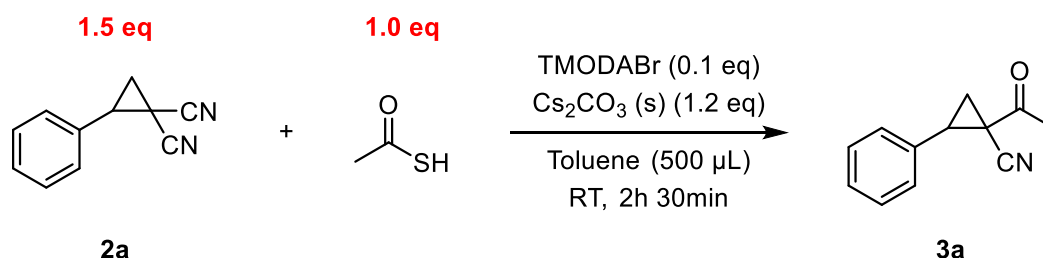
Prova <sup>[a]</sup>	Base (s)	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	C/A
1	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	52	/	> 20:1
2	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	19	/	> 20:1
3	<b>KHCO<sub>3</sub></b>	7	/	> 20:1
4	<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	14	/	> 20:1
5	<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	0	/	/
6	<b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>	29	/	> 20:1
7	<b>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O</b>	7	/	> 20:1
8	<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	0	/	/
9	<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	0	/	/
10	<b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O</b>	0	/	/

**Tabella 5** – Screening basi

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,15 mmol), acido tioacetico (0,10 mmol), **TMODABr** (0,01 mmol), base (0,12 mmol), **Toluene** (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore

Cambiando la base i risultati ottenuti in termini di resa sono stati tutti peggiori, per cui la migliore rimane il carbonato di cesio. Si può osservare inoltre che al diminuire della basicità la resa del prodotto **3a** tende a calare.

A questo punto si è voluto studiare l'effetto dovuto all'aggiunta graduale dei reagenti, in particolare si è effettuata una prova in cui il reagente **2a** si è aggiunto in 5 porzioni da 0,3 equivalenti (1,5 equivalenti in totale) ogni 30 minuti, e un'altra prova in cui l'acido tioacetico si è aggiunto in 5 porzioni da 0,2 equivalenti (1 equivalente in totale) sempre ogni mezz'ora. Il tempo di reazione per ciascuna prova è stato di due ore e mezza.

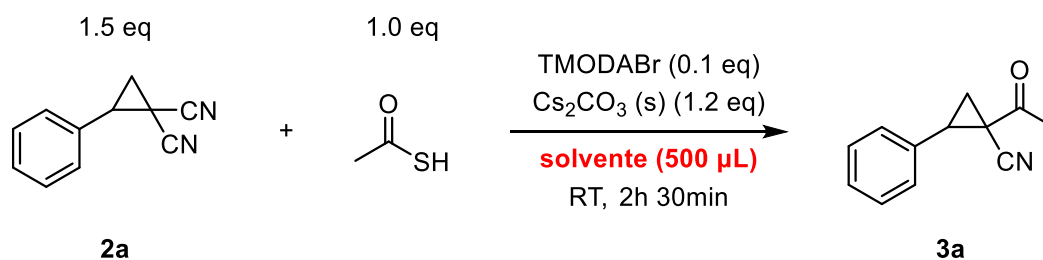


Prova <sup>[a]</sup>	Eq. 2a	Eq. acido tioacetico	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	1,5	1	52	/	> 20:1
2	0,3 eq ogni 30 min (tot 1,5 eq)	1	32	/	> 20:1
3	1,5	0,2 eq ogni 30 min (tot 1 eq)	30	/	> 20:1

**Tabella 6** – Prove di aggiunte graduali dei reagenti

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,15 mmol), acido tioacetico (0,10 mmol), TMOABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mmol), Toluene (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore

I dati raccolti in Tabella 6 non mostrano un incremento di resa, quindi si sono mantenute le condizioni precedenti per il successivo screening dei solventi. In questa seguente analisi i solventi impiegati sono stati, oltre al **toluene** già utilizzato fino ad ora, diclorometano (**DCM**), acetato di etile (**EtOAc**), etere etilico (**Et<sub>2</sub>O**), metil *t*-butil etere (**MTBE**), tetraidrofurano (**THF**) e 2-metiltetraidrofurano (**2-Me-THF**). Nella Tabella 7 sono raccolti i risultati ottenuti.



Prova <sup>[a]</sup>	Solvente	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	Toluene	52	/	> 20:1
2	DCM	50	47	> 20:1
3	EtOAc	39	31	> 20:1
4	Et <sub>2</sub> O	28	23	> 20:1
5	MTBE	43	40	> 20:1
6	THF	69	61	> 20:1
7	2-Me-THF	46	39	> 20:1

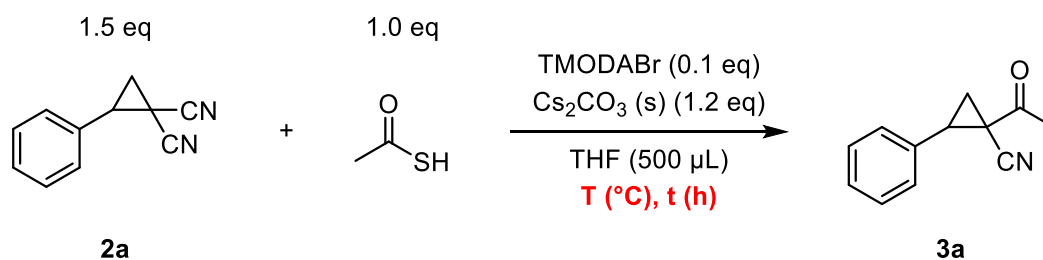
**Tabella 7** – Screening solventi

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,15 mmol), acido tioacetico (0,10 mmol), TMODABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mmol), solvante (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore

Mentre la selettività tra **3a** e **4a** non viene influenzata dal solvente e rimane massima (> 20:1), si osserva che nella prova 6 la resa aumenta utilizzando THF (resa STD = 69%, resa pesata = 61%). Questo solvente è stato perciò utilizzato nelle prove descritte in seguito.

È stata quindi valutata l'influenza della temperatura. Nello specifico, è stata ripetuta la prova già eseguita in precedenza, nella quale la reazione è stata mantenuta a temperatura ambiente per una notte (circa 19 h), utilizzando però le condizioni ottimizzate fino a questo punto (prova 2). Nella prova 3 si è aumentata la temperatura fino a 60°C, mantenendo il tempo di reazione a 2 ore e 30 minuti. Infine si è effettuata una prova a 0°C (prova 4) utilizzando un tempo di reazione a 19 h. I dati sono riportati in Tabella 8.





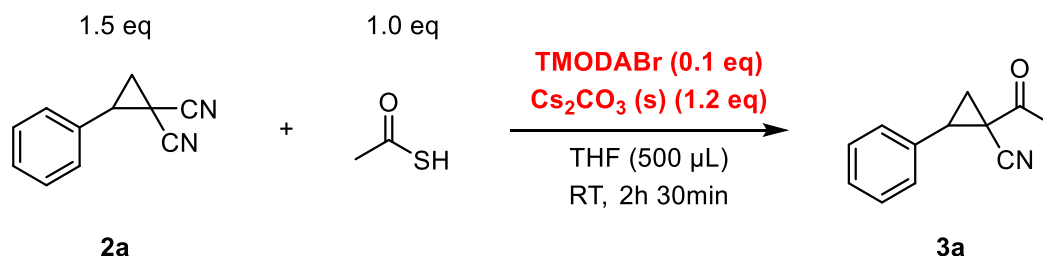
Prova <sup>[a]</sup>	T (°C)	t (h)	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	RT	2,5	69	61	> 20:1
2	RT	19	/	25	> 20:1
3	60	2,5	/	23	> 20:1
4	0	19	60	/	> 20:1

**Tabella 8** – Prove di variazione della temperatura e del tempo di reazione

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,15 mmol), acido tioacetico (0,10 mmol), TMODABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mmol), THF (500 µL), temperatura e tempo variabili

Aumentando il tempo e la temperatura non si osservano miglioramenti a livello di resa, mentre abbassando la temperatura a 0°C si ottiene una resa simile (60%) a quella ottenuta a temperatura ambiente (69%). Il risultato ottenuto a temperatura ambiente risulta essere sempre il migliore.

Volendo valutare l'eventuale disattivazione della superficie del catalizzatore e della base si è provato ad aggiungere questi composti in due porzioni durante l'arco di tempo della reazione, aggiungendo 0,05 equivalenti di catalizzatore e 0,6 equivalenti di base all'inizio e ripetendo l'aggiunta dopo 2 ore. I risultati riportati in Tabella 9 escludono questo tipo di disattivazione.



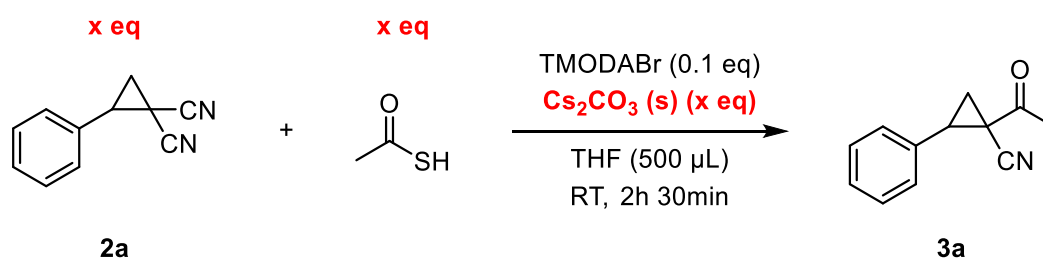
Prova <sup>[a]</sup>	Eq TMODABr	Eq Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	0,1	1,2	69	61	> 20:1
2	0,05 eq subito + 0,05 eq dopo 2 h	0,6 eq subito + 0,6 eq dopo 2 h	59	/	> 20:1

**Tabella 9** – Prova di aggiunta graduale di catalizzatore e base

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,15 mmol), acido tioacetico (0,10 mmol), TMODABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mmol), THF (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore



Come ultime prove sono state studiate diverse combinazioni in cui si opera principalmente sul numero di equivalenti dei reagenti o della base, e sulla loro modalità di aggiunta (Tabella 11).



Prova <sup>[a]</sup>	Eq 2a	Eq acido tioacetico	Eq Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t (h)	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	3a/4a
1	1,5	1	1,2	2,5	69	61	> 20:1
2	1	1,5	1,2	2,5	Decomposizione		
3	1,5 eq subito + 1,5 eq dopo 2 ore	1	1,2	2,5	66	/	/
4	1,5	1 eq subito + 1 eq dopo 2 ore	1,2	2,5	Decomposizione		
5	1,5	1	1,2 eq subito + 1,2 eq dopo 2 ore	2,5	61	/	> 20:1
6	1,5 eq subito + 1,5 eq dopo 2 ore	1	1,2	4	66	47	> 20:1

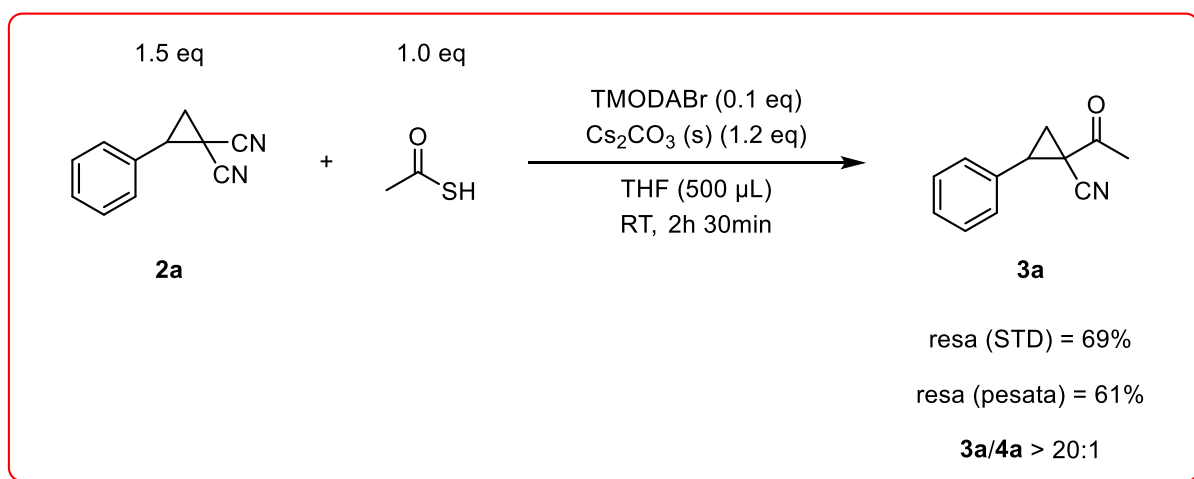
**Tabella 11** – Prove di variazione degli equivalenti dei reagenti e della base

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (quantità variabile), acido tioacetico (quantità variabile), TMODABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (quantità variabile), THF (500 µL), reazione a temperatura ambiente per 2,5 ore

Per prima cosa si è passati da un eccesso di **2a** ad un eccesso di acido tioacetico, ovvero impiegandone rispettivamente 1 equivalente e 1,5 equivalenti (prova 2). Questo esperimento, ripetuto due volte, ha portato in entrambi i casi a decomposizione del substrato e del prodotto. In seguito si sono eseguite tre prove, in ciascuna delle quali, dopo 2 ore si è raddoppiata prima la quantità di **2a** (prova 3), poi quella dell'acido tioacetico (prova 4) e infine quella del cesio carbonato (prova 5). Negli esperimenti 3 e 5 non si sono ottenuti progressi, mentre nel 4, ripetuto due volte, non si è osservata la formazione del prodotto desiderato. Infine, poiché si è pensato che la quantità di **2a** aggiunta a reazione in corso non avesse abbastanza tempo per reagire e quindi

portare ad un aumento di resa, l'esperimento 3 è stato riprodotto aumentando il tempo di reazione a 4 ore (prova 6).

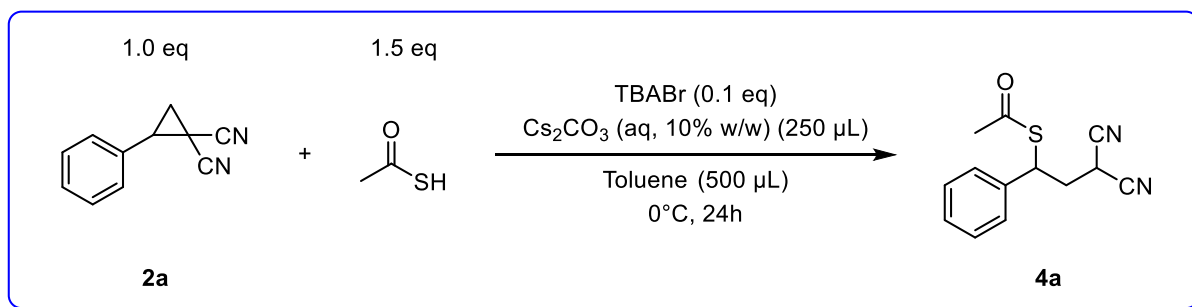
Dopo questa serie di analisi si è concluso che le condizioni migliori per la sintesi di **3a** prevedano l'impiego di 1,5 equivalenti di **2a**, 1 equivalente di acido tioacetico, 0,1 equivalenti di trimetilottadecilammonio bromuro, 1,2 equivalenti di carbonato di cesio, 500  $\mu\text{L}$  di tetraidrofurano ogni 0,1 moli di reagente limitante, il tutto lasciato reagire a temperatura ambiente per 2 ore e 30 minuti (Schema 26).



**Schema 26** – Condizioni ottimizzate per la reazione di sintesi di **3a**

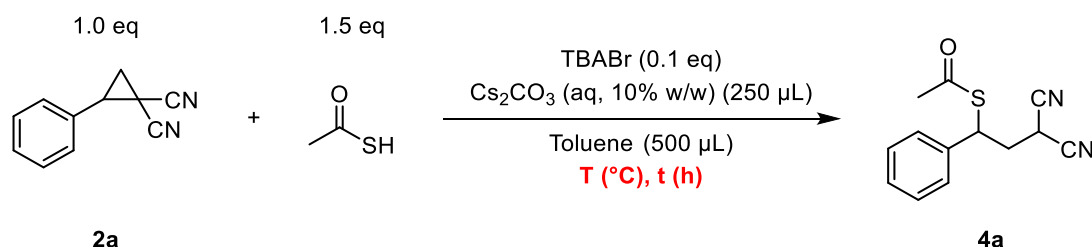
### 3.4 Ottimizzazione della reazione di sintesi di 4a

Per quanto riguarda l'ottimizzazione della sintesi di **4a** si è iniziato dalla reazione modello presentata nello Schema 27, in cui si sono fatti reagire 1,0 equivalenti di **2a** e 1,5 equivalenti di acido tioacetico in presenza di 0,1 equivalenti di tetrabutylammonio bromuro (**TBABr**, Figura 10), 250  $\mu\text{L}$  di una soluzione acquosa di carbonato di cesio al 10% in peso e 500  $\mu\text{L}$  di toluene, il tutto lasciato reagire a  $0^\circ\text{C}$  per 24 ore.



*Schema 27 – Reazione modello per la sintesi di 4a*

Inizialmente si è provato a variare la temperatura, conducendo reazioni a 0°C, a temperatura ambiente, a 45°C e a -20°C. In special modo la reazione a -20°C è stata ripetuta aumentando il tempo a 48 ore, ipotizzando che la velocità di reazione fosse troppo lenta per permettere la formazione del prodotto in 24 ore.



Prova <sup>[a]</sup>	T (°C)	t (h)	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	4a/3a
1	0	24	43	/	> 20:1
2	RT	2,5	26	24	> 20:1
3	45	2,5	Formazione di <b>3a</b> (42%)		
4	-20	24	5	/	> 20:1
5	-20	48	6	/	> 20:1

**Tabella 12** – Prove a diverse temperature

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,10 mmol), acido tioacetico (0,15 mmol), TBABr (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq 10% w/w (250 µL), Toluene (500 µL), temperatura e tempo variabili

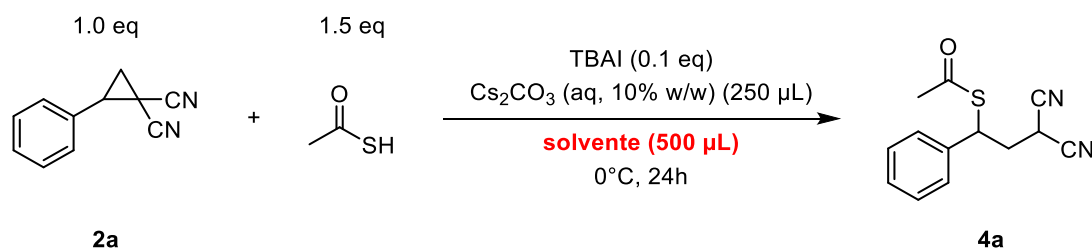
Dai risultati mostrati in Tabella 12 si osserva che a temperature relativamente alte non è favorita la formazione del prodotto **4a**, infatti nella prova 3 a 45°C si forma esclusivamente il prodotto **3a**. D'altra parte a temperature troppo basse la reazione non ha sufficiente energia per procedere e le rese sono molto basse. La temperatura ottimale risulta quindi essere 0°C.







In seguito si è compiuto uno screening dei solventi (Tabella 15). Quelli che hanno fornito risultati migliori sono stati ulteriormente testati in prove in cui il tempo di reazione è stato aumentato a 48 ore.



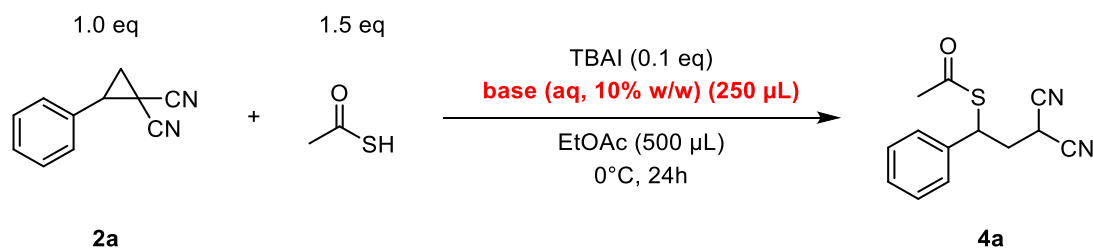
Prova <sup>[a]</sup>	Solvente	t (h)	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	4a/3a
1	Toluene	24	44	/	> 20:1
2	DCM	24	31	/	1:1
3	THF	24	Formazione di 3a (36%)		
4	MTBE	24	25	/	4:1
5	2-Me-THF	24	46	20	2:1
6	Et <sub>2</sub> O	24	34	/	> 20:1
7	EtOAc	24	46	38	> 20:1
8	Toluene	48	34	/	4:1
9	2-Me-THF	48	49	45	3:1
10	EtOAc	48	57	53	6:1

**Tabella 15** – Screening solventi

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,10 mmol), acido tioacetico (0,15 mmol), TBAI (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq 10% w/w (250 µL), solvente (500 µL), reazione a 0°C per 24 ore

Da questa analisi si è riscontrato un miglioramento dal punto di vista della resa nella prova 17 (resa NMR = **57%**, resa pesata = **53%**), condotta per 48 ore e nella quale viene impiegato etil acetato come solvente. Queste condizioni sono quindi state mantenute per le successive prove, nonostante il rapporto **4a/3a** sia diminuito (**6:1**).

Nella prossima analisi è stato sostituito il cesio carbonato con potassio carbonato (prova 2, Tabella 16), osservando che quest'ultima base favorisce la formazione del prodotto **3a** con una resa del **40%**.

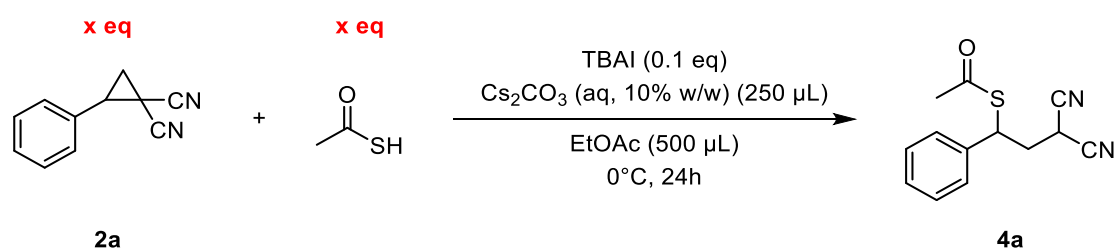


Prova <sup>[a]</sup>	Base (aq)	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	4a/3a
1	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% w)</b>	57	53	6:1
2	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% w)</b>	Formazione di <b>3a</b> (40%)		

**Tabella 16** – Prove con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (0,10 mmol), acido tioacetico (0,15 mmol), TBAI (0,01 mmol), base aq 10% w/w (250  $\mu\text{L}$ ), EtOAc (500  $\mu\text{L}$ ), reazione a 0°C per 24 ore

Infine si è provato a operare in condizioni di eccesso di **2a** rispetto all'acido tioacetico, come mostrato nella prova 2 di Tabella 17, senza però conseguire miglioramenti nella resa del prodotto **4a**.



Prova <sup>[a]</sup>	Eq. 2a	Eq. acido tioacetico	Resa % (STD)	Resa % (pesata)	4a/3a
1	1	1,5	57	53	6:1
2	1,5	1	37	/	1:1

**Tabella 17** – Prove di variazione degli equivalenti dei reagenti

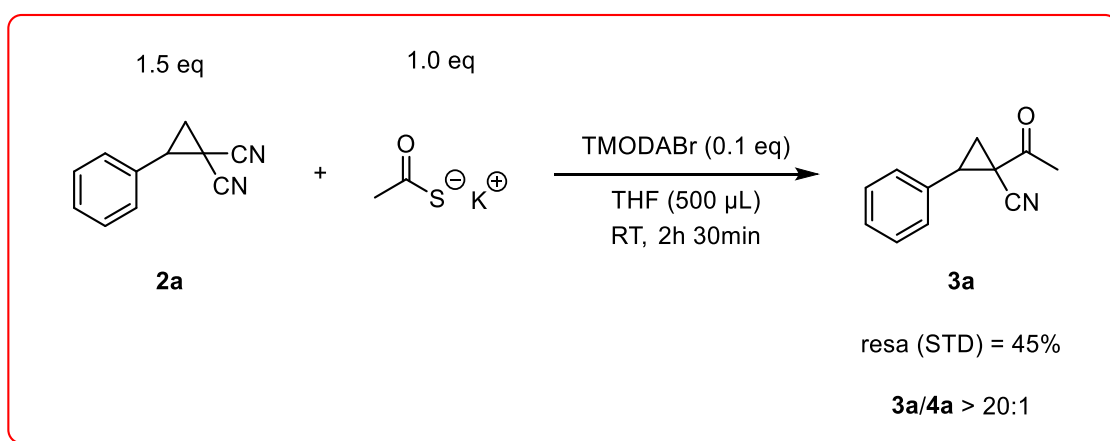
<sup>[a]</sup> Condizioni di reazione generali: **2a** (quantità variabile), acido tioacetico (quantità variabile), TBAI (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq 10% w/w (250  $\mu\text{L}$ ), EtOAc (500  $\mu\text{L}$ ), reazione a 0°C per 24 ore



### 3.5 Sintesi di 3a e 4a con tioacetato di potassio

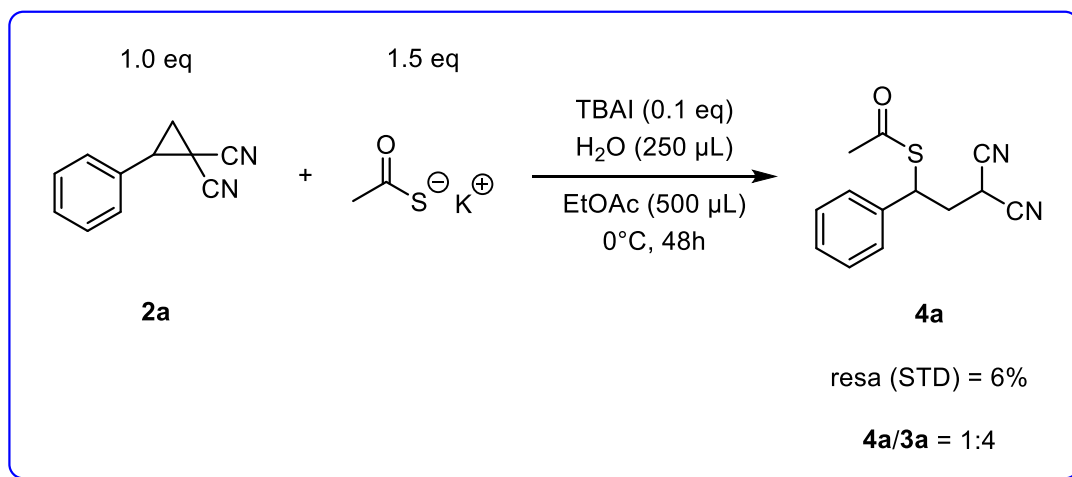
Una volta definite le condizioni ottimali per la sintesi di **3a** (Schema 26) e **4a** (Schema 28), si è provato a ottenere questi composti partendo da tioacetato di potassio, ovvero la base coniugata dell'acido tioacetico, e **2a**. Avendo a disposizione la forma deprotonata dell'acido tioacetico, vale a dire la forma attiva, non è necessario l'utilizzo della base ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ).

Come mostrato nello Schema 29, la sintesi di **3a** è avvenuta con successo, seppur con una resa del 45% e quindi non superiore a quella ottenuta utilizzando acido tioacetico e cesio carbonato. La selettività rimane massima, con un rapporto di **3a/4a** > 20:1.



*Schema 29 – Sintesi di 3a con tioacetato di potassio*

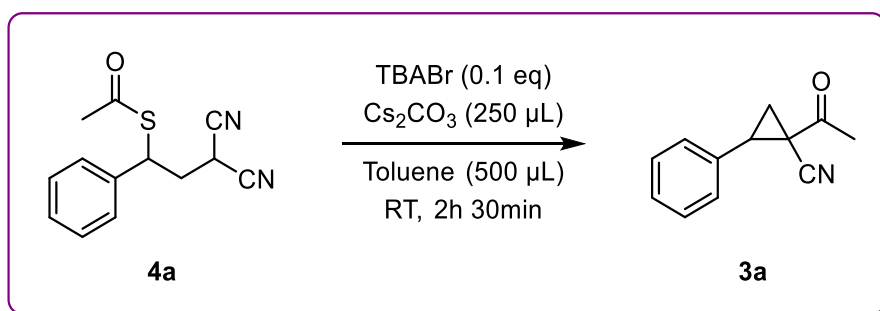
Per quanto riguarda la sintesi di **4a**, si è riprodotto il sistema convenzionale aggiungendo acqua alla reazione. I risultati non sono stati positivi, infatti i dati rappresentati nello Schema 30 mostrano l'ottenimento di una resa del 6% e un rapporto **4a/3a** = 1:4. Si può quindi dedurre che in queste condizioni risulta favorita la formazione del prodotto **3a**.



**Schema 30** – Sintesi di **4a** con tioacetato di potassio

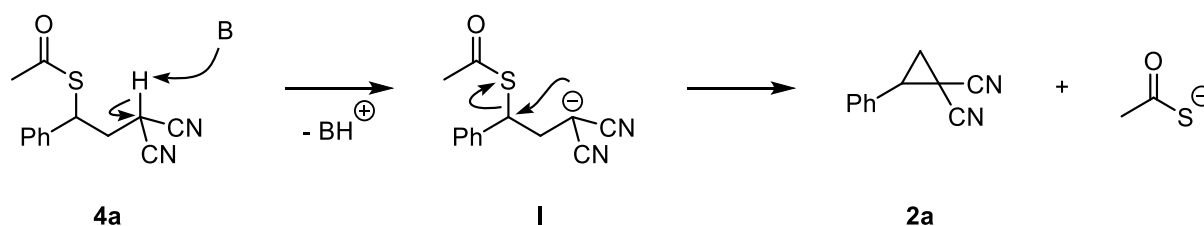
### 3.6 Studio della possibile conversione tra i prodotti 3a e 4a

Per cercare di dare una spiegazione ad alcuni dati ottenuti nel corso dell'ottimizzazione della sintesi di **4a**, in cui si è osservata prevalentemente la formazione di **3a**, si è voluto verificare l'eventuale conversione di **4a** in **3a**. Per appurare questa ipotesi si è isolato **4a** e lo si è posto nelle condizioni di reazione descritte nello Schema 31.



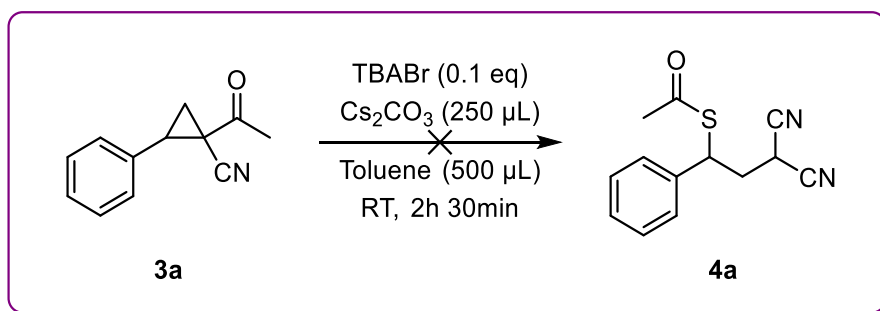
**Schema 31** – Prova di conversione di **4a** in **3a**

Al termine della reazione si è analizzato il grezzo tramite spettroscopia <sup>1</sup>H NMR ed effettivamente si è osservata la totale scomparsa di **4a** e la formazione di **3a**, confermando l'ipotesi iniziale. Una possibile spiegazione di questo fatto presume che la reazione sia all'equilibrio, e che quindi il composto **4a** segua un meccanismo inverso rispetto a quello riportato nello Schema 24, ripristinando il substrato **2a**. Nello specifico, la base deprotona il carbonio in posizione α rispetto ai due gruppi nitrile per formare l'intermedio anionico **I**, che successivamente decompone sviluppando **2a** e uno ione tioacetato (Schema 32). A questo punto il prodotto **3a** viene generato seguendo il meccanismo raffigurato nello Schema 23.



**Schema 32** – Ipotesi del meccanismo di ripristino del substrato **2a** a partire da **4a**

Allo stesso modo si è voluto controllare se potesse avvenire il processo contrario, ovvero la conversione di **3a** in **4a**. Si è quindi posto il prodotto **3a** nelle condizioni riportate nello Schema 33 e si è eseguita un'analisi  $^1\text{H}$  NMR. I risultati non dimostrano la formazione del composto **4a**, per cui si può affermare che il prodotto **3a** è termodinamicamente favorito.



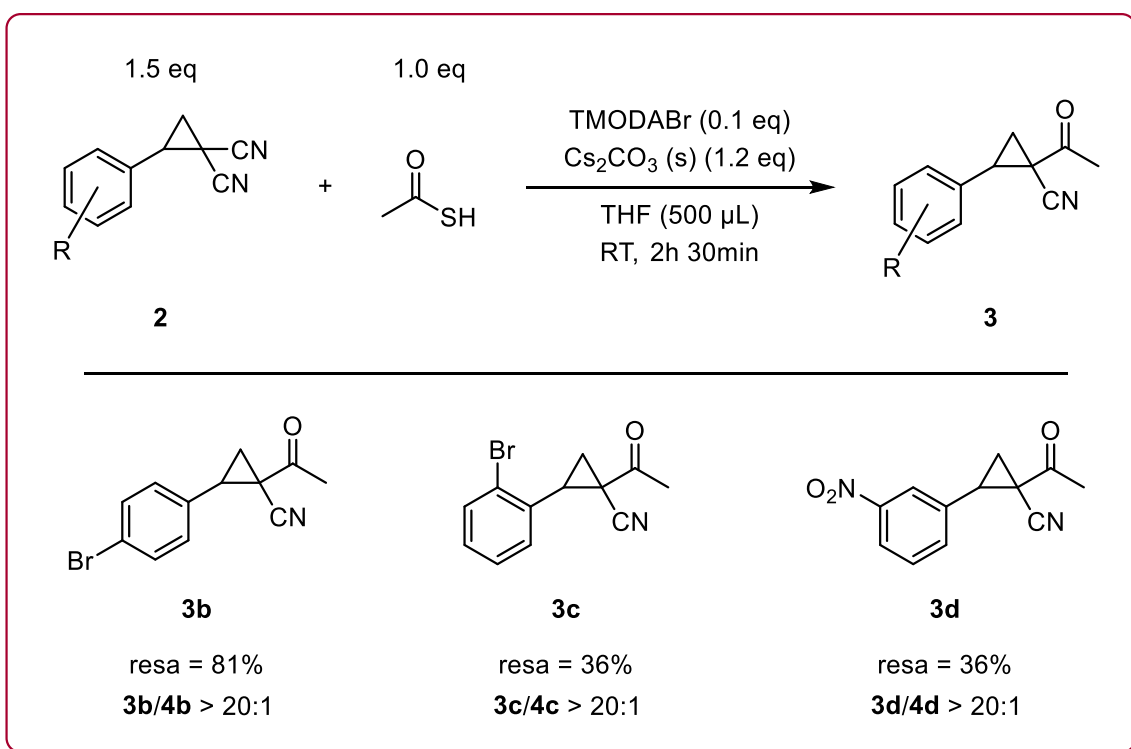
**Schema 33** – Prova di conversione di **3a** in **4a**



### 3.7 Reazioni con altri substrati

Una volta definite le condizioni ottimali per la sintesi di **3a** e **4a**, le due tipologie di reazione sono state ulteriormente esaminate impiegando i substrati **2** sintetizzati precedentemente, in modo da studiare l'effetto della variazione del gruppo donatore del ciclopropano.

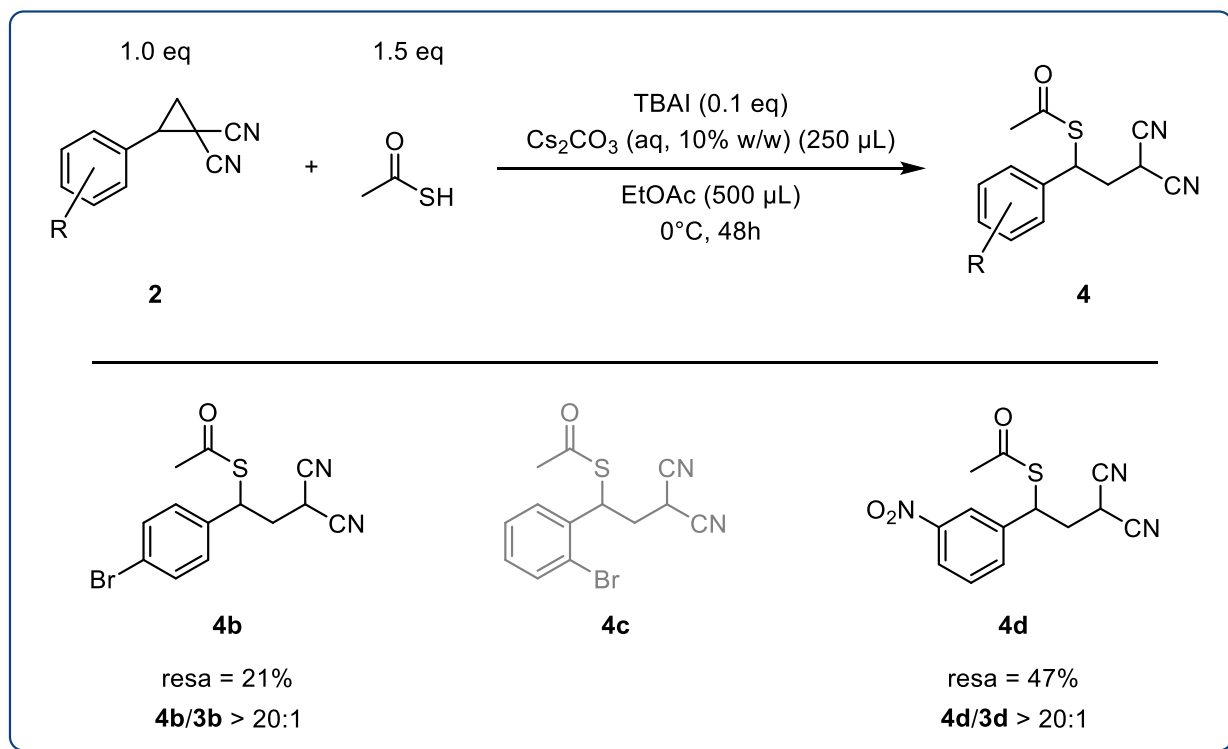
Per quanto riguarda i prodotti di decianazione, i substrati **2b**, **2c** e **2d** sono stati fatti reagire con acido tioacetico, aggiungendo il catalizzatore a trasferimento di fase **TMODABr**, e il carbonato di cesio in forma solida come base (Schema 34).



**Schema 34** – Reazioni di sintesi dei prodotti **3b**, **3c** e **3d**

Tutti e tre i prodotti sono stati sintetizzati con successo, in particolare la resa ottenuta per il prodotto **3b** è stata dell'81%, mentre quella dei prodotti **3c** e **3d** è stata per entrambi pari a 36%. Dallo spettro <sup>1</sup>H NMR del grezzo di ciascuna reazione non si è osservata la presenza del relativo prodotto aperto, per cui si può affermare che la selettività sia maggiore di 20:1.

In maniera analoga si è proceduto alla sintesi dei prodotti di addizione dell'acido tioacetico sui substrati **2b**, **2c** e **2d**. In queste prove si è operato con le condizioni di reazione ottimizzate per la sintesi di **4a**, riportate nello Schema 28, in cui si impiega **TBAI** come catalizzatore phase-transfer e una soluzione acquosa al 10% in peso di carbonato di cesio, come descritto nello Schema 35.



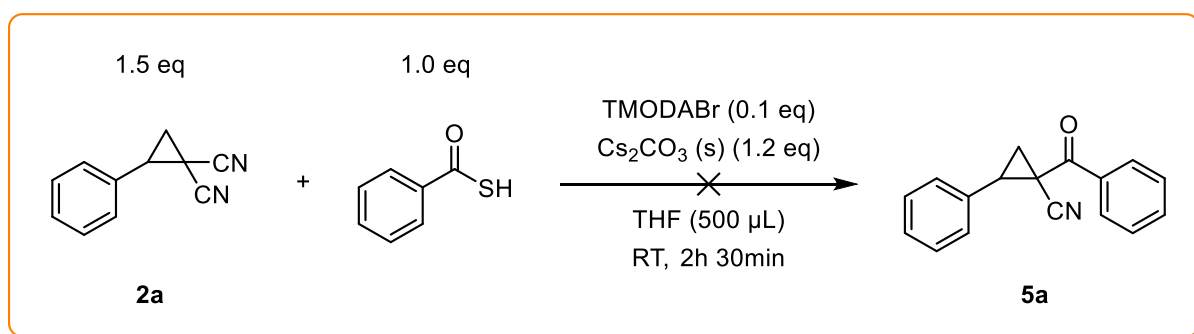
**Schema 35** – Reazioni di sintesi dei prodotti **4b**, **4c** e **4d**

I prodotti **4b** e **4d** sono stati ottenuti con rese rispettivamente del 21% e del 47%, senza osservare la presenza dei relativi prodotti chiusi **3b** e **3d**, mentre la sintesi del prodotto **4c** ha portato a risultati negativi. Una possibile spiegazione di questo fatto può essere giustificata considerando che l'atomo bromo, essendo particolarmente ingombrante e presente in posizione *orto* nel substrato **2c**, impedisca l'attacco nucleofilo da parte dello ione tioacetato.

### 3.8 Reazioni con acido tiobenzico

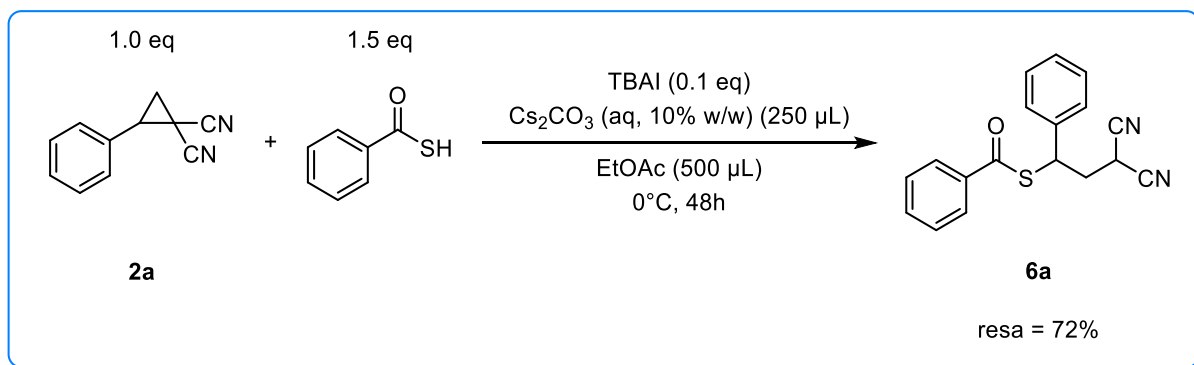
In seguito, operando con le condizioni ottimali per la sintesi di **3a** e **4a**, sono state effettuate prove di reazione tra il ciclopropano **2a** e acido tiobenzico, ipotizzando di ottenere i prodotti **5a**, utilizzando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in forma solida (Schema 36), e **6a**, utilizzando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in soluzione acquosa (Schema 37).

La prova di sintesi di **5a** ha portato a risultati negativi, infatti dallo spettro del grezzo di reazione non si è osservato alcun segnale caratteristico del prodotto.



**Schema 36** – Sintesi di **5a**

Il prodotto **6a**, al contrario, è stato sintetizzato con successo, con una resa del 72%

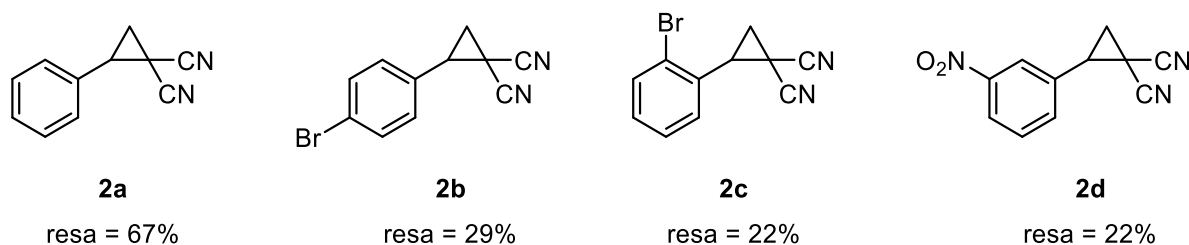


**Schema 37** – Sintesi di **6a**



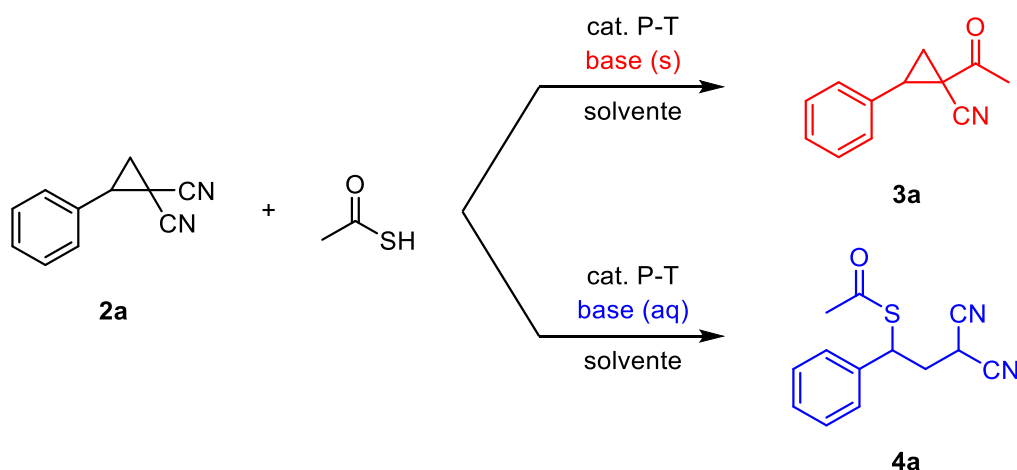
#### 4. CONCLUSIONI

Si sono sintetizzati con successo 4 differenti substrati (**2**), con resa soddisfacente solamente per il ciclopropano **2a**, mentre per i substrati **2b**, **2c** e **2d** le rese ottenute si aggirano tra il 20% e il 30% (Schema 38).



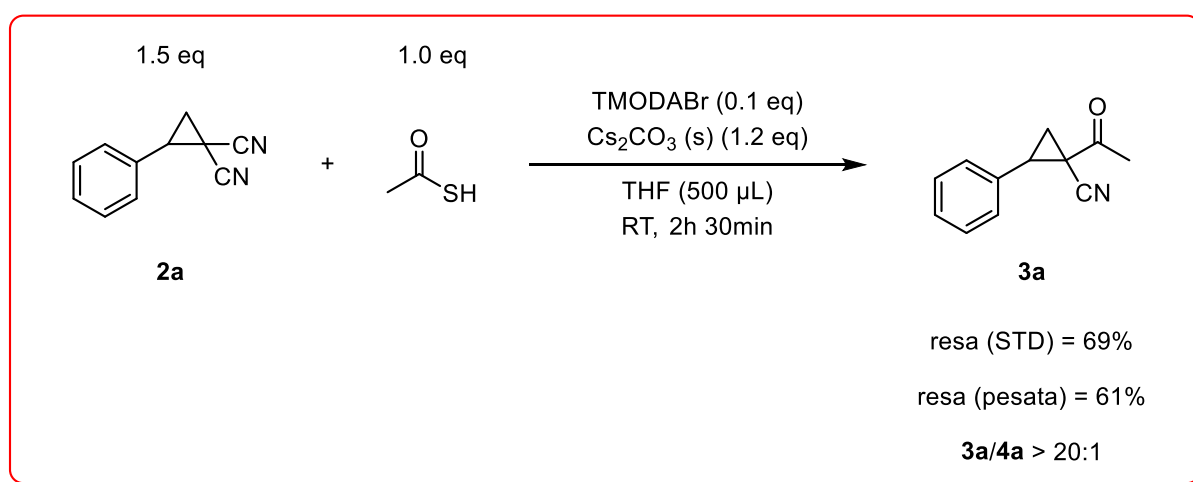
*Schema 38 – Substrati ciclopropanici sintetizzati*

La reattività del substrato **2a** è stata quindi approfondita nella reazione con acido tioacetico in presenza di un catalizzatore phase-transfer e una base inorganica, verificando la chemiodivergenza della reazione (Schema 39). In particolare si è osservato che, se la base inorganica, necessaria per la deprotonazione dell'acido tioacetico, viene impiegata in forma solida, il prodotto favorito deriva dalla decianazione del reagente e conseguente sostituzione con un gruppo  $-\text{COCH}_3$  (**3a**); se all'opposto si utilizza una soluzione acquosa della base, si otterrà prevalentemente il prodotto di addizione del gruppo tioacetato (**4a**).



*Schema 39 – Chemiodivergenza della reazione tra **2a** e acido tioacetico*

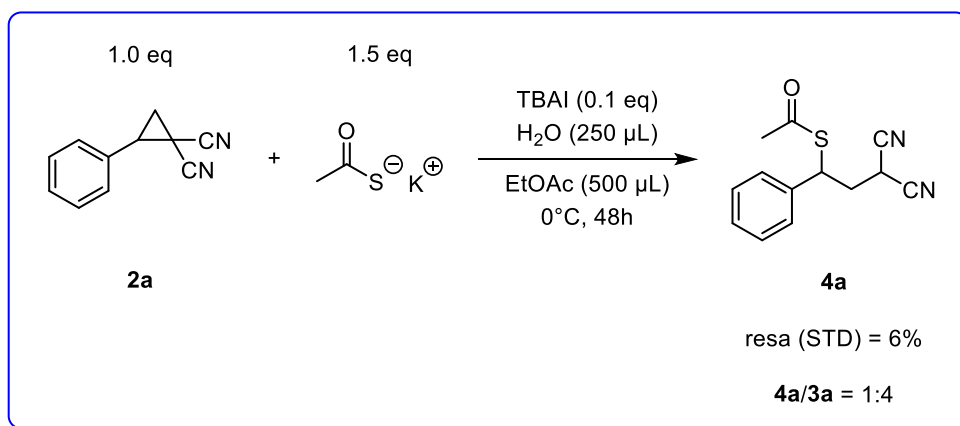
Su ciascun percorso di reazione è stata effettuata una procedura di ottimizzazione per massimizzare la resa e la selettività di un prodotto rispetto all'altro. Per quanto riguarda la sintesi di **3a**, le condizioni di reazione migliori, descritte nello Schema 40, prevedono l'impiego di 1,5 equivalenti di substrato **2a**, 1 equivalente di acido tioacetico, 0,1 equivalenti di trimetilottadecilammonio bromuro (**TMODABr**), 1,2 equivalenti di carbonato di cesio in forma solida, 500  $\mu\text{L}$  di tetraidrofurano ogni 0,1 mmol di reagente limitante, lasciando reagire sotto agitazione per 2 ore e 30 minuti a temperatura ambiente. Utilizzando queste condizioni, il prodotto **3a** è stato ottenuto con una resa piu' che soddisfacente (resa STD = 69%, resa pesata = 61%) e con una elevata selettività (**3a/4a** > 20:1).



**Schema 40** – Reazione ottimizzata per la sintesi di **3a**

Allo stesso modo si sono identificate le condizioni migliori per la sintesi di **4a**, rappresentate nello Schema 41, in cui vengono introdotti 1 equivalente di substrato **2a**, 1,5 equivalenti di acido tioacetico, 0,1 equivalenti di tetrabutylammonio bromuro, 250  $\mu\text{L}$  di una soluzione acquosa di cesio carbonato al 10% in peso e 500  $\mu\text{L}$  di acetato di etile per ogni 0,10 mmol di reagente limitante, mantenendo la reazione a 0°C per 48 ore. La resa ottenuta con il metodo dello standard interno è stata del 57%, mentre pesando il prodotto purificato si è arrivati al 53%, quindi il risultato può essere ritenuto soddisfacente. Anche in questo caso la selettività è stata massima (**4a/3a** > 20:1), poiché non si è osservata la presenza di **3a**.

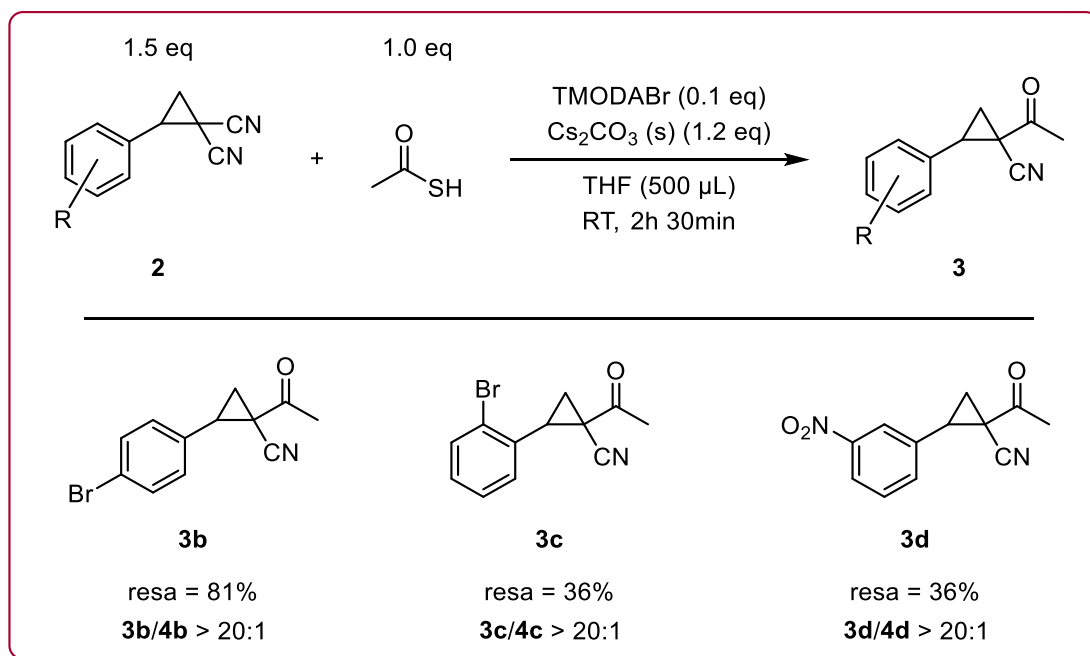




**Schema 43** – Sintesi di **4a** con tioacetato di potassio

In seguito si è verificata la conversione del prodotto **4a** in **3a**, mentre il processo inverso non è stato osservato, per cui si è giunti alla conclusione che **3a** sia il prodotto termodinamicamente favorito della reazione.

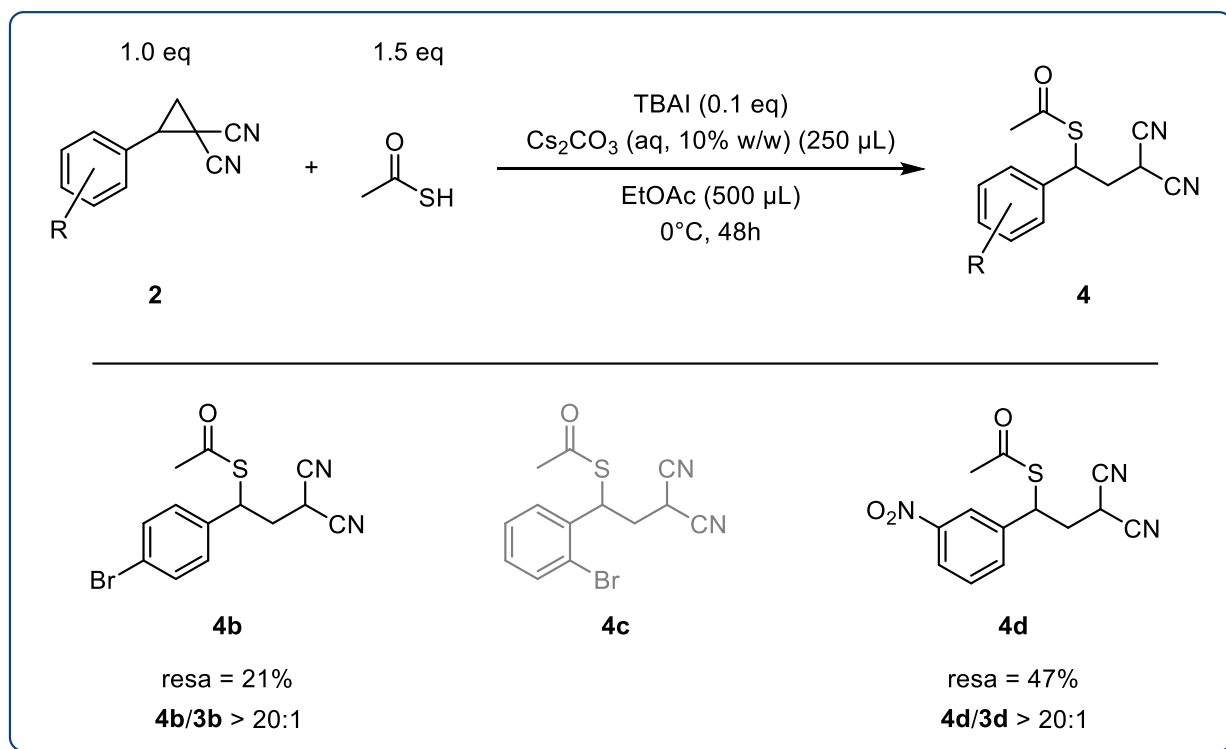
L'impiego dei substrati **2b**, **2c** e **2d**, sintetizzati inizialmente, nella reazione con acido tioacetico per la sintesi dei relativi prodotti **3**, ha portato a risultati discostanti. Dallo Schema 44 si può infatti osservare che la resa di **3b** è stata dell'81%, mentre i prodotti **3c** e **3d** sono stati ottenuti entrambi con resa del 36%. Per ciascun prodotto la selettività rispetto al relativo prodotto **4** è stata massima.



**Schema 44** – Risultati della sintesi dei prodotti **3b**, **3c** e **3d**

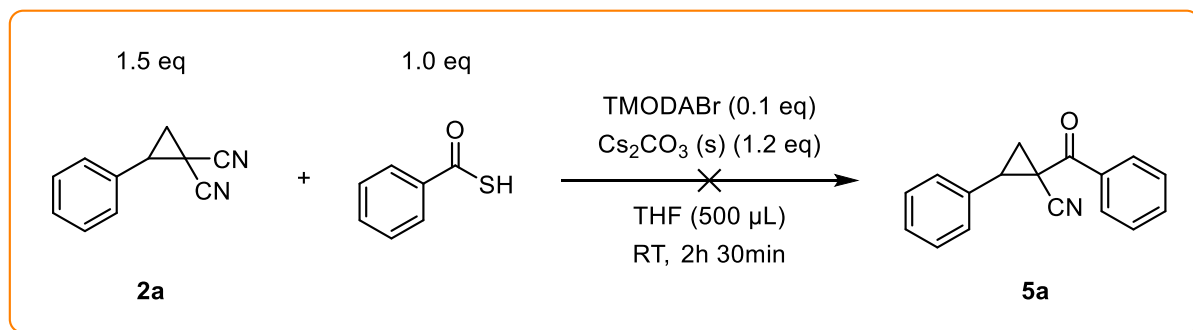


Nella sintesi dei prodotti di addizione (Schema 45), sono stati sintetizzati positivamente i prodotti **4b**, con resa del 21%, e **4d**, con resa del 47%. L'insuccesso nella sintesi di **4c** può essere dovuto alla presenza dell'atomo di bromo, particolarmente ingombrante, in posizione orto abbia impedito l'attacco dello ione tioacetato.



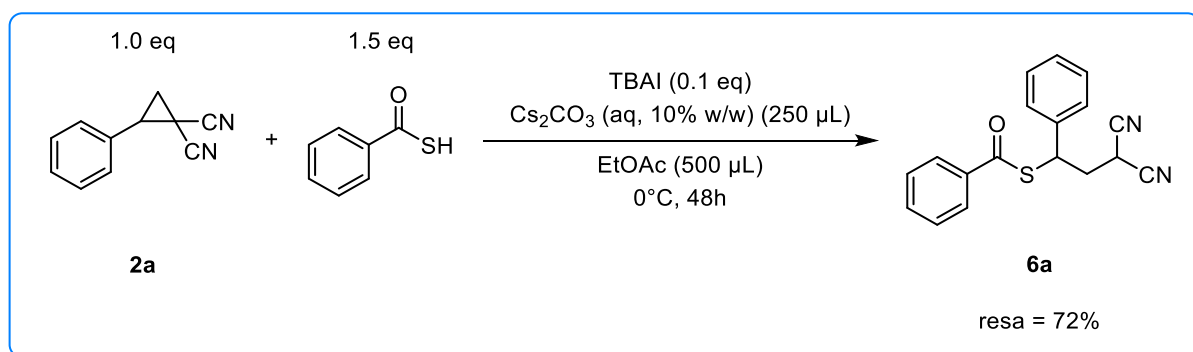
**Schema 45** – Risultati della sintesi dei prodotti **4b**, **4c** e **4d**

Infine, si è studiata la reattività di **2a** con acido tiobenzico. La prova di sintesi di **5a**, condotta nelle stesse condizioni della sintesi di **3a**, non ha portato all'ottenimento del prodotto desiderato, osservando in particolare la degradazione dei reagenti (Schema 46).



**Schema 46** – Prova di sintesi di **5a**

Il prodotto **6a**, all'opposto, è stato ottenuto sorprendentemente con ottima resa, pari al 72%, conducendo la reazione nelle stesse condizioni ottimizzate per la sintesi di **4a** (Schema 47).



**Schema 47** – Risultati della sintesi di **6a**

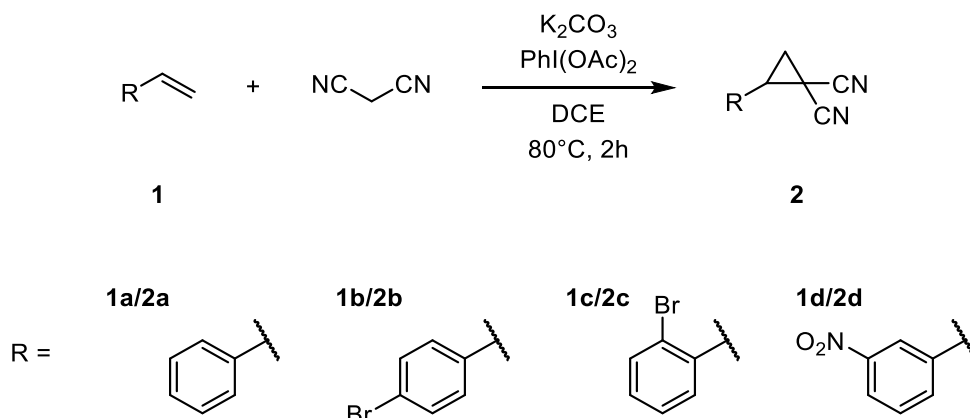
In futuro si potrà sviluppare ulteriormente il progetto verificando i meccanismi di reazione effettivi nella formazione di **3a** e **4a**. Si potrà inoltre sintetizzare altri substrati **2** e testarli nelle reazioni con acido tioacetico. Allo stesso modo si potrà variare anche il componente nucleofilo.

## 5. PARTE SPERIMENTALE

### 5.1 Materiali e metodi

Sono stati usati reagenti e solventi di uso commerciale o disponibili in laboratorio. Per verificare la purezza dei prodotti ottenuti e l'avvenimento della reazione sono stati effettuati spettri  $^1\text{H}$  NMR mediante lo spettrometro Varian Mercury 300, 400, 600.

### 5.2 Sintesi dei substrati 2



Per ciascuna reazione, condotta in un pallone da 250 mL, si sono aggiunti nell'ordine 20 mL di 1,2-dicloroetano e 5 mmol di reagente **1**:

**1a)** stirene (575  $\mu\text{L}$ );

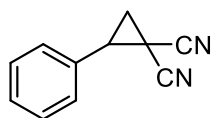
**1b)** 4-bromostirene (670  $\mu\text{L}$ );

**1c)** 2-bromostirene (645  $\mu\text{L}$ );

**1d)** 3-nitrostirene (735  $\mu\text{L}$ ).

In seguito si è aggiunto malononitrile (6 mmol, 0.40 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11 mmol, 1.52 g) e (diacetossiodo)benzene (11 mmol, 3.55 g). La miscela è stata posta sotto agitazione e a riflusso ( $80^\circ\text{C}$ ) per 2 ore. Dopo aver osservato l'effettivo avanzamento della reazione tramite TLC, si è lasciato raffreddare il pallone fino a temperatura ambiente. Quindi si è aggiunta acqua e si è posta la miscela in un imbuto separatore. La fase acquosa è stata lavata 3 volte con diclorometano, mentre le fasi organiche riunite sono state lavate 3 volte con acqua. Dopo anidificazione con  $\text{MgSO}_4$ , la soluzione è stata filtrata e seccata in vuoto. Il prodotto è stato purificato tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente 5:1 *n*-esano/acetato di etile).

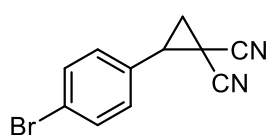
## 2-fenilciclopropano-1,1-dicarbonitrile (2a)



Seguendo la procedura sopra descritta, partendo dallo stirene **1a** si è ottenuto il prodotto **2a** sotto forma di solido giallo con una resa del 67%.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 2H).

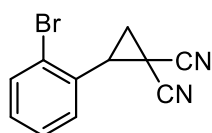
## 2-(4-bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (2b)



Seguendo la procedura sopra descritta, partendo dallo stirene **1b** si è ottenuto il prodotto **2b** sotto forma di solido giallo con una resa del 29%.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 2H).

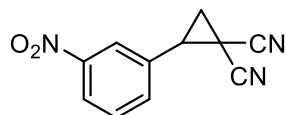
## 2-(2-bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (2c)



Seguendo la procedura sopra descritta, partendo dallo stirene **1c** si è ottenuto il prodotto **2c** sotto forma di solido giallo con una resa del 22%.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.69 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5, 1H), 3.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.27 (dq, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 2H).

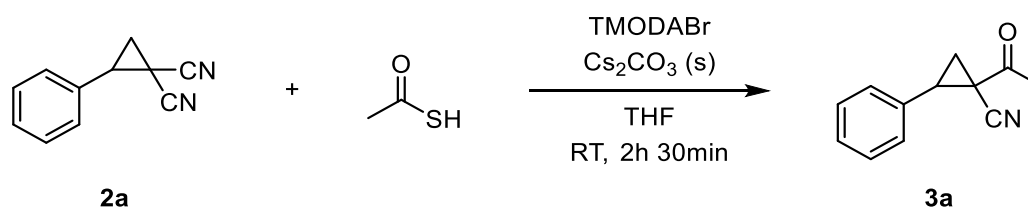
## 2-(3-nitrofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (2d)



Seguendo la procedura sopra descritta, partendo dallo stirene **1d**, si è ottenuto il prodotto **2d** sotto forma di solido giallo con una resa del 22%.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.34 – 8.24 (m, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 2H).

### 5.3 Sintesi di 1-acetil-2-fenilciclopropano-1-carbonitrile (3a)

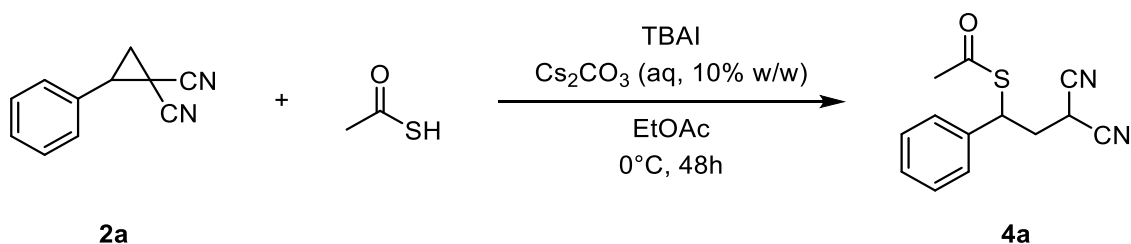


In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-fenilciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2a**, 0.15 mmol, 25.2 mg), trimetilottadecilammonio bromuro (0.01 mmol, 3.9 mg) e carbonato di cesio (0.12 mmol, 39.1 mg). Dopo aver solubilizzato il substrato in 500  $\mu$ L di THF, si è aggiunto acido tioacetico (0.10 mmol, 7.6  $\mu$ L). La reazione è stata posta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 2 ore e 30 minuti. Al termine della reazione si è aggiunto *m*-dinitrobenzene (0.10 mmol, 16.8 mg) come standard interno per consentire l'analisi quantitativa del prodotto tramite spettroscopia <sup>1</sup>H NMR. Questa è stata effettuata dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice eluendo con diclorometano. Il valore di resa del prodotto **3a** ottenuto da questo metodo è stato del 69%, mentre la selettività rispetto al prodotto **4a** è risultata essere > 20:1. Infine si è eseguita una colonna cromatografica su gel di silice, impiegando come eluente una miscela 3:1 diclorometano/*n*-esano, per ottenere 11.3 mg di prodotto **3a** sotto forma di solido ceroso (resa = 61%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 8.4, 4.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 198.56, 133.11, 128.80 (2C), 128.59, 128.17 (2C), 118.32, 38.35, 30.25, 29.44, 24.73.

#### 5.4 Sintesi di S-(3,3-diciano-1-fenilpropil) etantioato (4a)

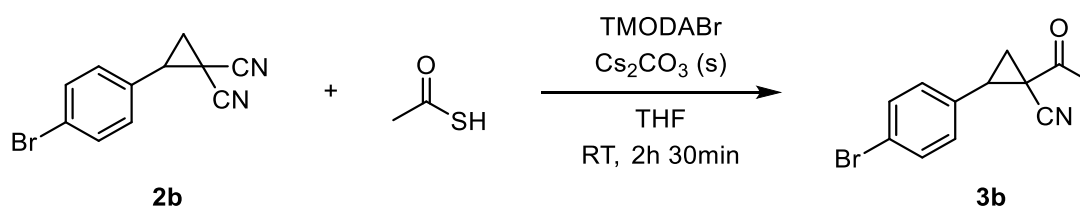


In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-fenilciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2a**, 0.10 mmol, 16.8 mg), tetrabutylammonio ioduro (0.01 mmol, 3.7 mg), acido tioacetico (0.15 mmol, 10.6  $\mu$ L), 250  $\mu$ L di una soluzione acquosa di cesio carbonato al 10% in peso e 500  $\mu$ L di etil acetato. Il vial è stato quindi sigillato con parafilm, immerso in un contenitore isolante contenente ghiaccio e posto sotto agitazione per 48 ore. Dopo aver aggiunto *m*-dinitrobenzene (0.10 mmol, 16.8 mg) e aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, si è eseguita l'analisi <sup>1</sup>H NMR per determinare la resa del prodotto **4a** (57%) e la selettività rispetto al prodotto **3a** (6:1). La successiva purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente: 3:1 diclorometano/*n*-esano) ha portato all'ottenimento di 12.9 mg di prodotto **4a** sotto forma di solido bianco (resa = 53%).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.73 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.8, 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 13.8, 9.4, 6.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 193.45, 136.99, 129.54 (2C), 128.98, 127.60 (2C), 111.90, 111.55, 44.79, 37.12, 30.40, 20.92.

## 5.5 Sintesi di 1-acetil-2-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrile (**3b**)

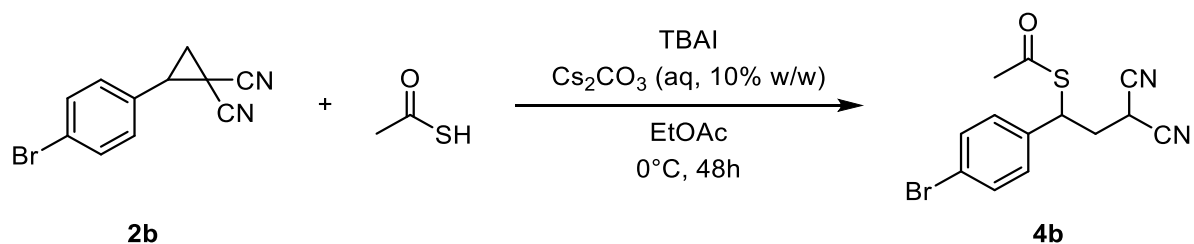


In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-(4-bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2b**, 0.30 mmol, 74.2 mg), trimetilottadecilammonio bromuro (0.02 mmol, 7.8 mg) e carbonato di cesio (0.24 mmol, 78.2 mg). Dopo aver solubilizzato il substrato in 1000  $\mu$ L di THF, si è aggiunto acido tioacetico (0.20 mmol, 15.2  $\mu$ L). La reazione è stata posta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 2 ore e 30 minuti. Dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, eluendo con diclorometano, si è eseguita una colonna cromatografica su gel di silice, impiegando come eluente una miscela 2:1 diclorometano/*n*-esano, ottenendo 42.8 mg di prodotto **3b** sotto forma di polvere bianca (resa = 81%).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17 (dd,  $J$  = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.03 (dd,  $J$  = 9.1, 5.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 198.22, 132.23, 131.97 (2C), 129.80 (2C), 122.73, 118.07, 37.35, 30.05, 29.44, 24.70.

## 5.6 Sintesi di S-(1-(4-bromofenil)-3,3-dicianopropil) etantioato (**4b**)



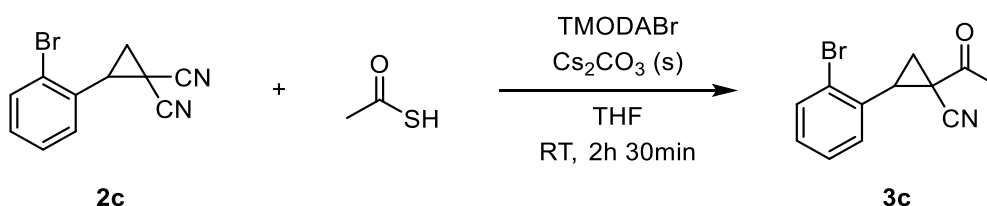
In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-(4-bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2b**, 0.20 mmol, 49.4 mg), tetrabutylammonio ioduro (0.02 mmol, 7.4 mg), acido tioacetico (0.30 mmol, 21.2  $\mu$ L), 500  $\mu$ L di una soluzione acquosa di cesio carbonato al 10% in peso e 1000  $\mu$ L di etil acetato. Il vial è stato quindi sigillato con parafilm, immerso in un contenitore isolante contenente ghiaccio e posto sotto agitazione per 48 ore. Dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, si è eseguita un'ulteriore purificazione con colonna cromatografica su gel di silice (eluente: 2:1 diclorometano/*n*-esano). Si sono ottenuti 13.2 mg di prodotto **4b** sotto forma di solido bianco (resa = 21%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.52 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.70 (dd,  $J$  = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 2.69 (ddd,  $J$  = 13.9, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.56 (ddd,  $J$  = 13.9, 8.9, 6.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 193.05, 136.39, 132.66 (2C), 129.26 (2C), 122.98, 111.70, 111.43, 44.22, 36.72, 30.44, 20.94.



## 5.7 Sintesi di 1-acetil-2-(2-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrile (**3c**)

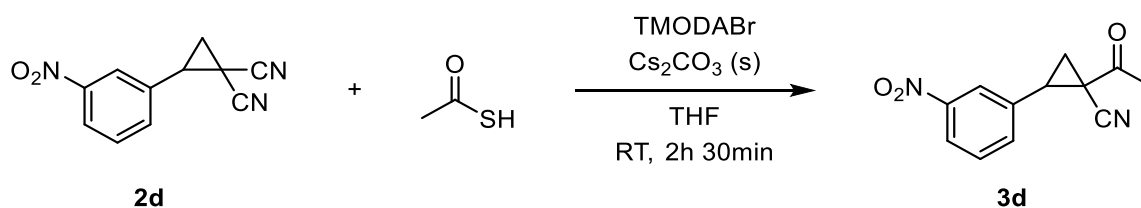


In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-(2-bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2c**, 0.15 mmol, 37.1 mg), trimetilottadecilammonio bromuro (0.01 mmol, 3.9 mg) e carbonato di cesio (0.12 mmol, 39.1 mg). Dopo aver solubilizzato il substrato in 500  $\mu$ L di THF, si è aggiunto acido tioacetico (0.10 mmol, 7.6  $\mu$ L). La reazione è stata posta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 2 ore e 30 minuti. Dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, eluendo con diclorometano, si è eseguita una colonna cromatografica su gel di silice, impiegando come eluente una miscela 3:1 diclorometano/*n*-esano, ottenendo 14.3 mg di prodotto **3c** sotto forma di solido bianco (resa = 36%).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.65 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (dt,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.08 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.26 (dd,  $J$  = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J$  = 8.5, 5.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 198.55, 133.54, 133.01, 130.26, 129.24, 127.78, 126.99, 117.99, 39.42, 29.26, 29.25, 24.27.

## 5.8 Sintesi di 1-acetil-2-(3-nitrofenil)ciclopropano-1-carbonitrile (**3d**)

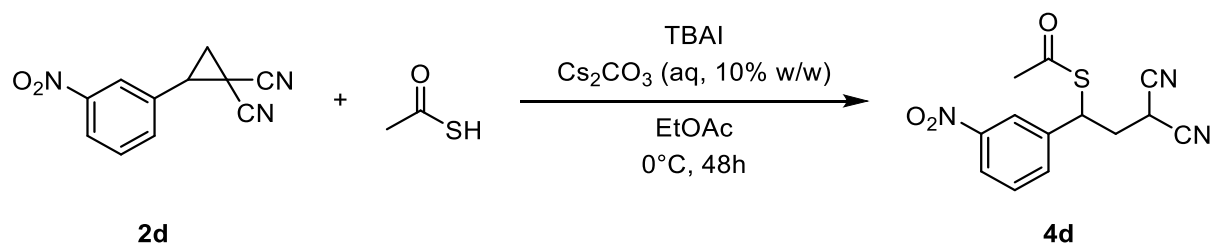


In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-(3-nitrofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2d**, 0.15 mmol, 32.0 mg), trimetilottadecilammonio bromuro (0.01 mmol, 3.9 mg) e carbonato di cesio (0.12 mmol, 39.1 mg). Dopo aver solubilizzato il substrato in 500  $\mu$ L di THF, si è aggiunto acido tioacetico (0.10 mmol, 7.6  $\mu$ L). La reazione è stata posta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 2 ore e 30 minuti. Dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, eluendo con diclorometano, si è eseguita una colonna cromatografica su gel di silice, impiegando come eluente una miscela 4:1 *n*-esano/acetato di etile, ottenendo 12.3 mg di prodotto **3d** sotto forma di (resa = 36%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.26 – 8.20 (m, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 3.22 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (dd,  $J$  = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J$  = 8.2, 5.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 197.78, 148.44, 135.47, 134.04, 129.92, 123.58, 123.51, 117.65, 36.38, 29.93, 29.49, 24.64.

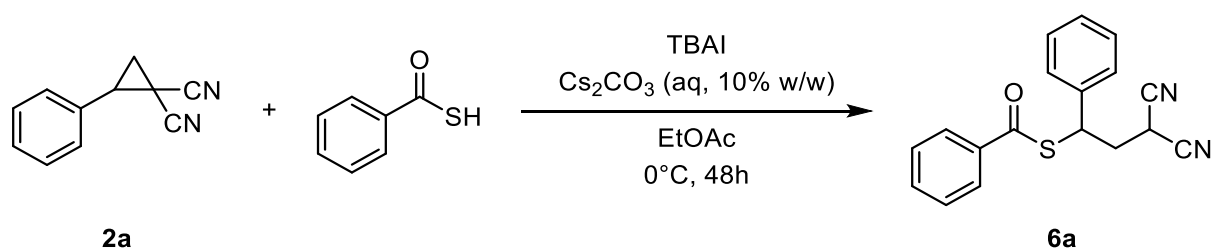
## 5.9 Sintesi di S-(3,3-diciano-1-(3-nitrofenil)propil) etantioato (4d)



In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-(3-nitrofenil)ciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2d**, 0.10 mmol, 21.3 mg), tetrabutylammonio ioduro (0.01 mmol, 3.7 mg), acido tioacetico (0.15 mmol, 10.6  $\mu\text{L}$ ), 250  $\mu\text{L}$  di una soluzione acquosa di cesio carbonato al 10% in peso e 500  $\mu\text{L}$  di etil acetato. Il vial è stato quindi sigillato con parafilm, immerso in un contenitore isolante contenente ghiaccio e posto sotto agitazione per 48 ore. Dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, si è eseguita un'ulteriore purificazione con colonna cromatografica su gel di silice (eluente: 2:1 *n*-esano/acetato di etile). Si sono ottenuti 13.6 mg di prodotto **4d** sotto forma di solido bianco (resa = 47%).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.26 – 8.18 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 4.87 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

### 5.10 Sintesi di S-(3,3-diciano-1-fenilpropil) benzotioato (6a)



In un vial con tappo a vite si sono aggiunti 2-fenilciclopropano-1,1-dicarbonitrile (**2a**, 0.10 mmol, 16.8 mg), tetrabutylammonio ioduro (0.01 mmol, 3.7 mg), acido tiobenzoico (0.15 mmol, 18.0  $\mu\text{L}$ ), 250  $\mu\text{L}$  di una soluzione acquosa di cesio carbonato al 10% in peso e 500  $\mu\text{L}$  di etil acetato. Il vial è stato quindi sigillato con parafilm, immerso in un contenitore isolante contenente ghiaccio e posto sotto agitazione per 48 ore. Dopo aver filtrato il grezzo di reazione tramite plug su silice, si è eseguita un'ulteriore purificazione con colonna cromatografica su gel di silice (eluente: 2:1 diclorometano/*n*-esano). Si sono ottenuti 22.0 mg di prodotto **6a** sotto forma di solido giallo (resa = 72%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.31 (m, 7H), 4.97 (dd,  $J$  = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 2.86 (ddd,  $J$  = 13.8, 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.69 (ddd,  $J$  = 13.8, 9.4, 6.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 189.60, 137.03, 135.98, 134.11, 129.59 (2C), 129.06, 128.84 (2C), 127.80 (2C), 127.45 (2C), 112.01, 111.66, 44.78, 37.36, 21.02.