



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Chimica

Direttore Ch.mo Prof. Mauro Freccero

Corso di Laurea Magistrale in Chimica

Un nuovo approccio elettrochimico per la sintesi dei ciclopropani

Relatore:

Ch.mo Prof. Alessio Porta

Correlatore:

Dr.ssa Antonia Simi

Tesi di Laurea Magistrale di

Alice Serafini

Anno Accademico 2025/2026

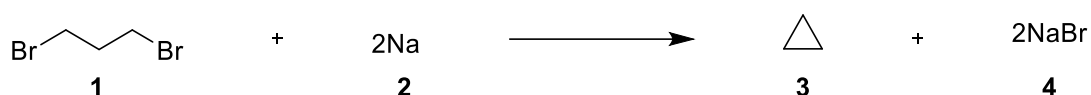
Indice

Abstract	2
1. Introduzione	12
1.1 Ciclopropano	12
1.1.2 Reattività del ciclopropano ^[10]	15
1.1.3 Il ciclopropano in chimica farmaceutica	18
1.1.4 Sintesi di ciclopropani	22
1.2 Elettrochimica	33
1.2.1 Storia ed evoluzione dell'elettrochimica ^[39]	33
1.2.2 Principi fondamentali e trasferimento di elettroni	36
1.2.4 Celle elettrochimiche e parametri operativi	38
1.2.5 Elettrosintesi: dalla corrente continua alla polarità alternata rapida 40	
1.2.6 L'elettrochimica in industria	41
1.2.7 Vantaggi dell'elettrochimica nel contesto della <i>Green Chemistry</i>	43
2. Scopo della tesi	46
3. Risultati e discussione	47
3.1 Sintesi dell'ilide di partenza	47
3.2 Analisi voltammetrica e individuazione del potenziale di lavoro	49
3.3 Esplorazione reattività	51
4. Conclusioni e prospettive future	64
5. Parte Sperimentale	66
5.1 Sintesi dei Substrati	68
5.2 Reazioni elettrochimiche	68

Abstract

Introduction

Cyclopropane (C_3H_6) stands as the simplest monocyclic hydrocarbon, initially synthesized in 1881 by August Freund through an intramolecular Wurtz-type reduction of 1,3-dibromopropane utilizing metallic sodium (Scheme). The unique status of cyclopropane within organic chemistry stems from its extraordinary ring strain energy, experimentally determined to be approximately 27.5 kcal/mol. This thermodynamic strain is governed by two complementary energetic components: angle strain (Baeyer strain) and torsional strain (Pitzer strain). Angle strain arises because the three sp^3 -hybridized carbon atoms are geometrically constrained to the vertices of an equilateral triangle, forcing the internal C–C–C bond angles to 60° , a significant deviation from the ideal tetrahedral angle of 109.5° . Simultaneously, the forced planarity of the three-membered ring locks adjacent C–H bonds into a continuous eclipsed arrangement, inducing severe steric and electrostatic repulsions above and below the molecular plane^[1-5].



Scheme 1: Historical First synthesis of cyclopropane, Freund reaction

Despite this high energy content, cyclopropane exhibits remarkable structural integrity. Theoretical chemistry rationalizes this stability through two classical bonding models. The Coulson-Moffitt bent-bond model posits that the hybrid orbitals do not point directly along the internuclear axes, but rather project outward at an angle of roughly 22° , creating "banana bonds" (Figure 6). This spatial arrangement concentrates electron density outside the internuclear

perimeter, relieving internal strain while imparting a degree of unsaturated character to the single bonds^[6-8].

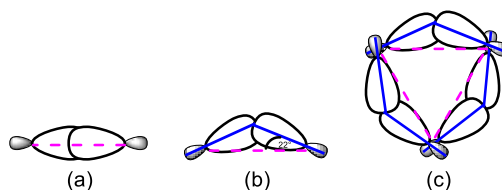


Figure 1:

Comparison between orbital interactions: (a) standard localized σ -bond, (b) orbital overlap in the cyclopropane ring, and (c) the Coulson–Moffitt "bent-bond" (banana bond) model for cyclopropane.

Complementary to this approach, the Walsh molecular orbital model describes the system through three occupied MOs (**Figure 2**). Here, the high-energy degenerate e_S and e_A orbitals—frequently termed "pseudo- π " orbitals—extend tangentially along the periphery of the ring. This peripheral electron cloud confers a distinctly nucleophilic character upon the cyclopropane scaffold, allowing it to mimic the reactivity of olefins when exposed to electrophilic reagents, radical species, or transition-metal catalysts^[9-16].

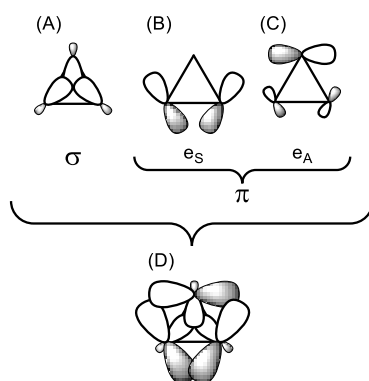


Figure 2. Schematic representation of the occupied molecular orbitals (MOs) in the cyclopropane core according to the Walsh model, highlighting the degenerate, tangential "quasi- π " occupied orbitals (e_S and e_A).

In medicinal chemistry, the three-membered ring represents a versatile structural element. Its inherent three-dimensional rigidity restricts free conformational rotation, locking active pharmacophores into defined spatial

orientations. This geometric constraint minimizes entropy loss upon binding to biological receptors, enhancing both binding affinity and metabolic stability. A prominent example is Cibenzoline (Figure 4), a Class I antiarrhythmic agent whose therapeutic action relies on blocking fast sodium channels in cardiac membranes^[17-22].

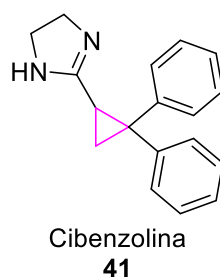
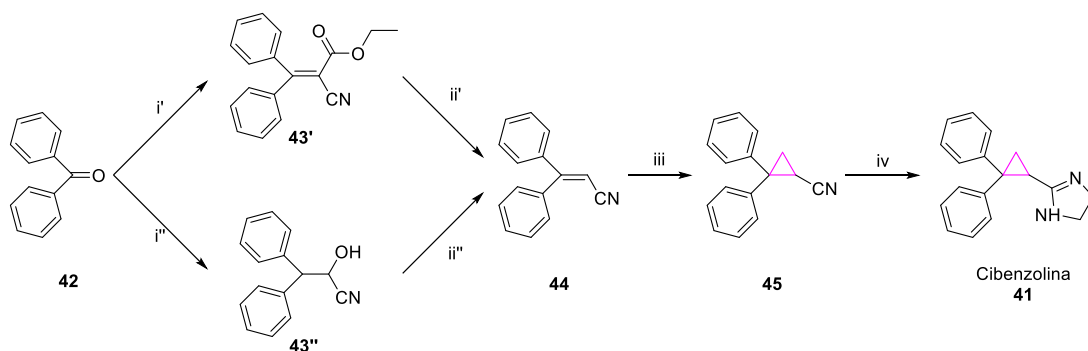


Figure 4: Chemical Structure of Cibenzoline

Despite the widespread utility of cyclopropanes in active pharmaceutical ingredients, classical synthetic methodologies suffer from major operational and environmental drawbacks. Historical routes toward Cibenzoline (Scheme 4) require severe thermal conditions, stoichiometric toxic reagents such as mercury salts, or pyrophoric bases like sodium hydride (NaH).



Scheme 1: synthesis of cibenzoline [22]; (i') $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$, $\text{HOAc}=\text{C}_6\text{H}_6$, b-alanine at reflux, 90h; (i'') CH_3CN , $n\text{-BuLi}$, dry THF, 80C, 2h; (ii') NaCl , H_2O , DMSO, 160–170C, 4h; (ii'') SOCl_2 , dry pyridine, dry DCM, 0C to rt, 3h; (iii) $\text{Me}_3\text{S(O)I}$, NaH, DMSO, rt, 24h; (iv) sulfur, ethylenediamine, reflux, 4h; (v) (diacetoxyiodo) benzene, K_2CO_3 , DMSO, rt, 48h

However, these challenges are not unique to Cibenzoline, but rather reflect a broader limitation in traditional cyclopropanation chemistry. Traditional cyclopropanation methodologies, such as the Simmon-Smith reaction or metal-

catalyzed processes using diazo precursors, generate substantial waste and present severe toxicity and explosion hazards upon scale-up^[29].

While hypervalent iodine reagents such as phenyliodonium ylides were introduced as milder carbene surrogates, their application is severely limited by intrinsic chemical instability, prone decomposition, and safety hazards, alongside light-penetration constraints in photochemical setups.^[30-38]

To overcome the degradation and safety issues associated with these reagents, organic electrochemistry offers a robust and sustainable alternative by using the electron as clean reagent.^[39]

Heterogeneous charge transfer at the electrode interface enables precise control over chemical transformations. Anodic oxidation allows for the controlled generation of radical cations, cations, or high-valent intermediates via direct or mediated electron removal, whereas cathodic reduction provides seamless access to active anionic or metallic species *in situ*.

Furthermore, electrosynthetic strategies directly satisfy Green Chemistry principles by eliminating toxic chemicals and improving atom economy. Consequently, combining electrochemical activation with hypervalent iodine species provides a more safe, controlled, and scalable methodology to access cyclopropanes^[40-49].

Aim of the Work

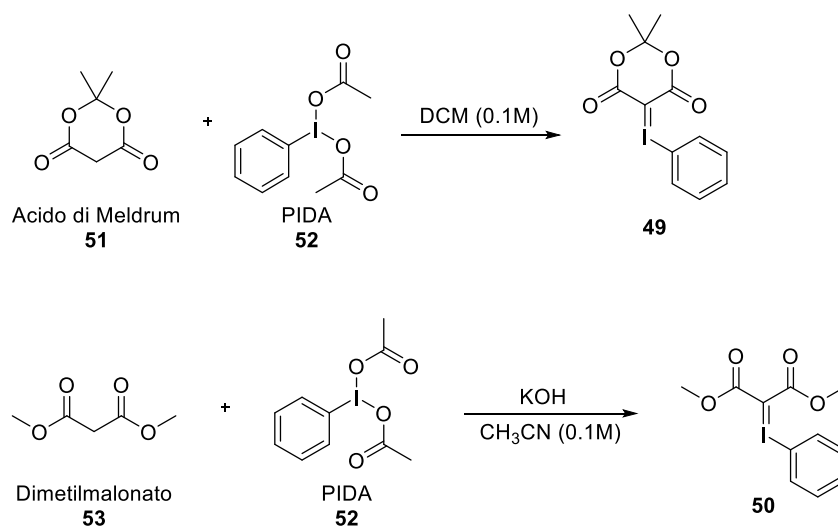
Building upon the theoretical foundations of cyclopropane chemistry and green electrosynthesis, the primary objective of this experimental thesis is to develop a novel, sustainable electrochemical cyclopropanation protocol. By replacing explosive diazo precursors, pyrophoric bases, and toxic heavy metals with electrons as clean reagents, this study aims to establish a mild, eco-compatible route toward strained carbocyclic architectures.

A central aim of this investigation is to evaluate the synthetic scope and limitations of hypervalent iodine(III) ylides as carbenoid surrogates under electrochemical conditions, probing their reactivity across a structurally diverse

panel of unsaturated substrates. Ultimately, this methodology is applied to the key step of a convergent retrosynthetic route toward Cibenzoline, a Class I antiarrhythmic pharmaceutical. To achieve these goals, the experimental strategy was structured into four integrated phases: the preparation and handling of reactive iodonium ylide precursors; diagnostic voltammetric characterization to establish operating redox windows; the systematic screening of substrate scope to assess functional group tolerance; and the electrochemical optimization of 1,1-diphenylethylene cyclopropanation to secure the spirocyclic dicarboxylic precursor required for Cibenzoline assembly.

Result and Discussion

The experimental study began with the synthesis of iodonium ylides **49** (Meldrum's acid-derived) and **50** (dimethyl malonate-derived) using PIDA (**52**). Due to their thermal and photochemical instability, ylides were stored cold and protected from light.



*Schema 2: Reazioni per la sintesi delle ilidi **49** e **50** che verranno utilizzate in seguito per le reazioni di ciclopropanazione elettrochimica*

Voltammetry (CV) of ylide **49** in TBAPF₆/acetonitrile revealed an irreversible cathodic reduction peak at -0.15 V vs Ag/AgCl, corresponding to the one-electron reduction of the hypervalent iodine center.

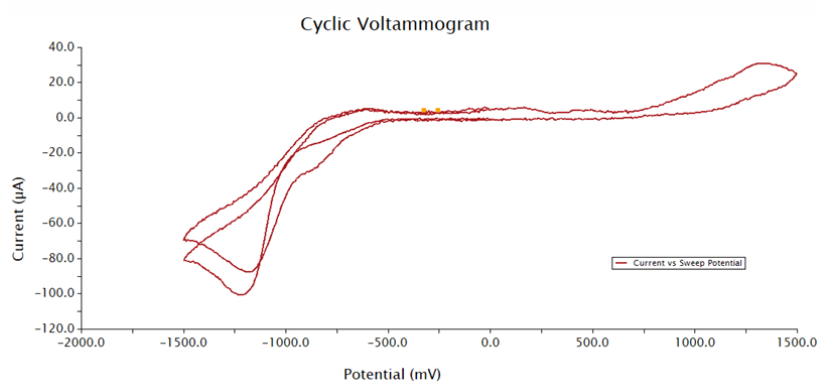


Figura 2: Voltammogramma ciclico del bianco: sistema solvente/elettrolita di supporto

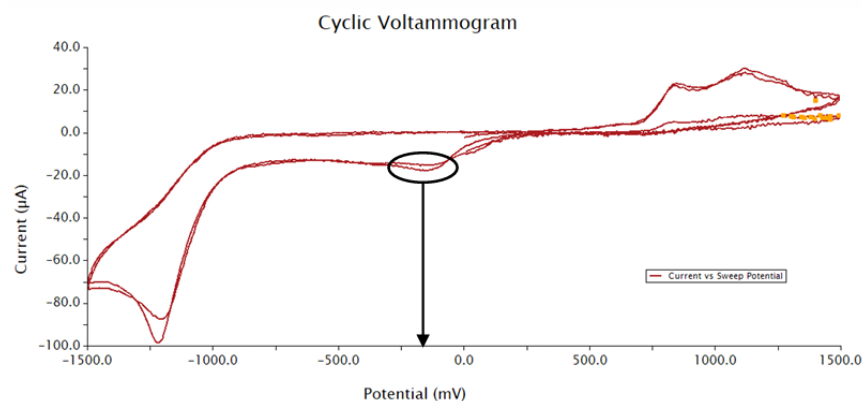


Figura 3: Voltammogramma dell'ilide registrato nelle medesime condizioni del solvente/elettrolita

Electrosynthesis Cyclopropanation demonstrated a strong dependence on olefin structure:

- Terminal Aliphatic Alkenes: 4-Phenyl-1-butene underwent smooth cyclopropanation, affording adduct **61** in 70% isolated yield.(figure 9)
- Conjugated and Cyclic Olefins: Styrene yielded cyclopropane **59** in 50% yield, could partially delocalize the electron density (figure 9)
- Cyclic Olefins: Cycloheptene and cyclooctene have given cyclopropanation with a yield between 20 and 30 %, this probably due to the tension of the ring
- Boundaries: Highly substituted or heteroatom-bearing olefins failed to react or degraded.(Figure 10)

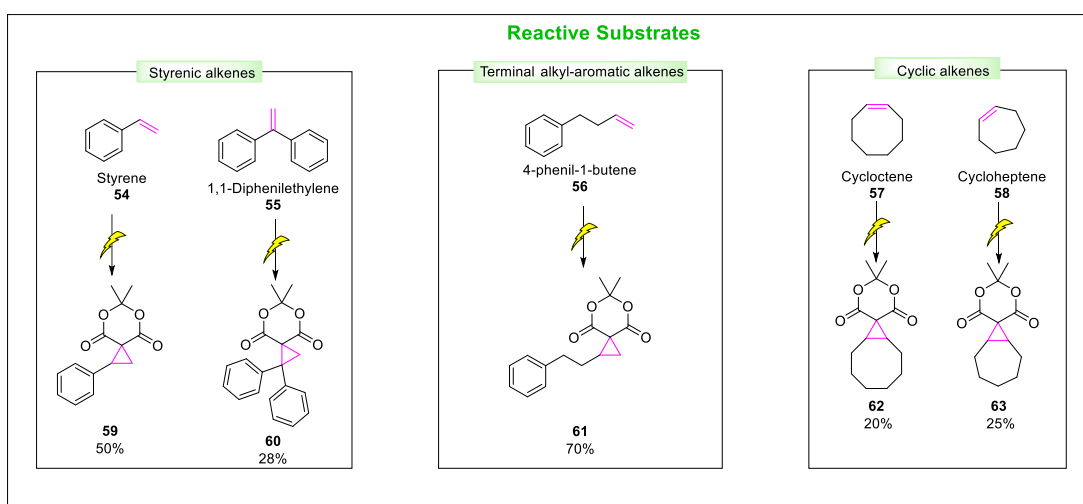


Figure 4: Substrate scope, including reacted alkenes, their respective spirocyclic cyclopropane products, and isolated yields.

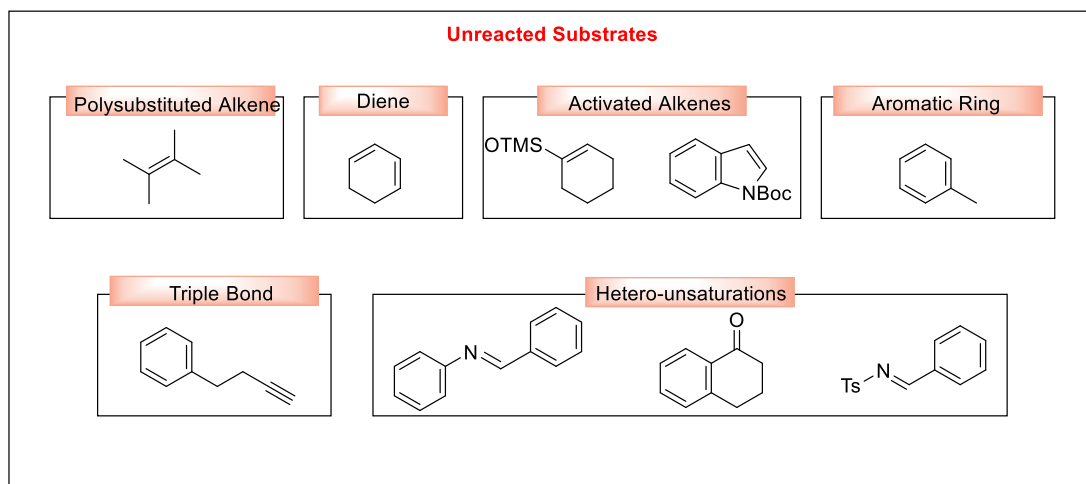
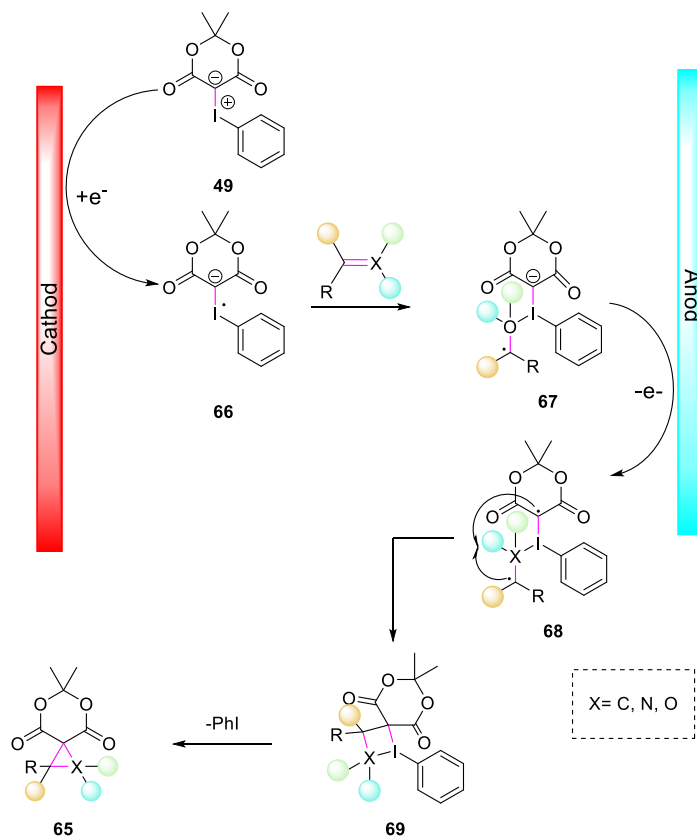


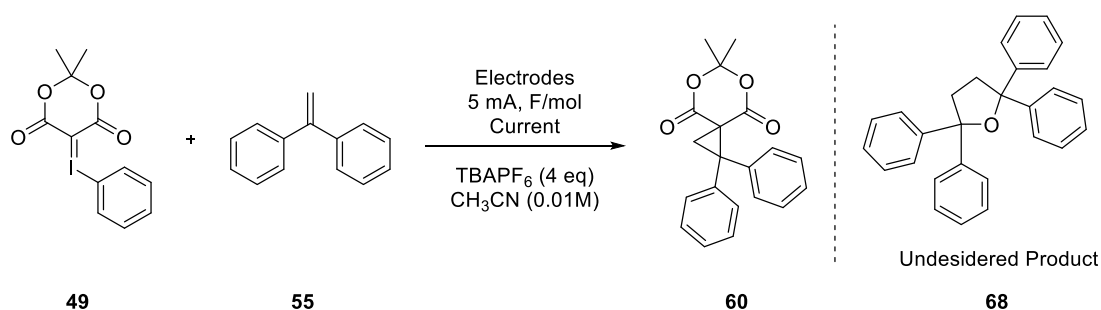
Figure 5: Unreactive Substrates

Electrolyte screening identified TBAPF₆ as optimal. Mechanistically, cathodic reduction yields radical anion **66**, which adds to the alkene; subsequent anodic oxidation and elimination of iodobenzene (PhI) trigger intramolecular cyclization to yield spiro-adduct **65** (Scheme 27).



Scheme 3: Proposed mechanism for the electrochemical cyclopropanation between ylide **49** and an olefin.

The protocol was applied to the key step of Cibenzoline synthesis using 1,1-diphenylethylene (**55**), prepared via Wittig olefination. While Direct Current (DC) conditions led to furan byproduct **68** due to oxygen contamination, degasification of the solution under an inert atmosphere, combined with Alternating Current (AC), successfully suppressed this undesired pathway. Specifically, alternating electrode polarity prevented the over-oxidation of the double-bond, enabling efficient ylide trapping and securing the desired spirocyclic dicarboxylic intermediate **60** required for cibenzoline synthesis. (Scheme 34).



*Scheme 4: Reaction between iodonium ylide **49** and 1,1-diphenylethylene for the synthesis of key intermediate **60**, required for Cibenzoline assembly.*

Conclusions and Future Outlook

This research successfully demonstrates the viability of organic electrochemistry as a green, efficient methodology for cyclopropanation, exploiting hypervalent iodonium ylides as versatile carbenoid surrogates. The investigation established a comprehensive reactivity profile across diverse olefinic substrates, highlighting excellent performance with terminal aliphatic double bonds while delineating the steric and electronic boundaries associated with internal or heavily substituted systems.

A major milestone of this work was overcoming the oxidative side-reactivity of 1,1-diphenylethylene. By implementing an Alternating Current (AC) protocol under an inert atmosphere, competitive over-oxidation pathways were

effectively suppressed, enabling the isolation of the spirocyclic dicarboxylic intermediate required for the total synthesis of Cibenzoline.

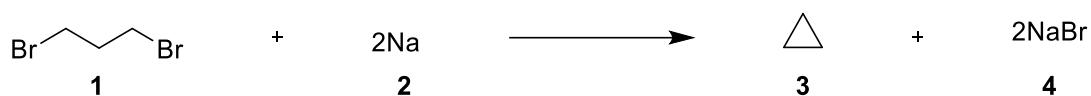
Future research will focus on advancing the synthesis toward Cibenzoline through imidazoline ring condensation. Furthermore, the electrochemical protocol will be optimized and expanded to encompass challenging substrates, including alkynes and electron-rich functionalized systems. Finally, dedicated mechanistic studies will be performed.

1. Introduzione

1.1 Ciclopropano

Il ciclopropano può essere considerato il più semplice degli idrocarburi ciclici, con formula molecolare C_3H_6 . Fu sintetizzato per la prima volta da August Freund nel 1881 tramite riduzione dell'1,3-dibromopropano con sodio metallico.^[1]

Questa reazione rappresenta un'applicazione intramolecolare della sintesi di Wurtz^[2], nella versione intermolecolare classica il sodio molecolare promuove l'accoppiamento tra due alogenuri alchilici separati, mentre nella reazione di Freud il sodio reagisce con i due gruppi -Br posti all'estremità della catena 1,3-dibromopropano. La rimozione di entrambi gli atomi di bromo con formazione di 2NaBr genera un intermedio reattivo, che collassa rapidamente su sé stesso, formando il legame C-C e portando alla chiusura dell'anello del ciclopropano. Di seguito *[Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.]* viene riportata lo schema della reazione.



Schema 5: Prima Sintesi Ciclopropano

- La peculiarità del ciclopropano risiede principalmente nella sua elevata energia di tensione d'anello (ring strain)^[3], stimata sperimentalmente intorno a 27.5 Kcal/mol, questo surplus di energia è dovuto principalmente alla somma di due tensioni:
- *Tensione Angolare (Tensione di Baeyer)*: i tre atomi di carbonio ibridati sp^3 giacciono nei vertici di un triangolo equilatero, con angoli di legame di 60° , anziché i classici $109,5^\circ$, questo genera quindi una deviazione angolare di circa 50° per ciascun centro^[4].
- *Tensione Torsionale (Tensione di Pitzer)*: poiché l'anello a tre membri è planare, tutti i legami C-H adiacenti si trovano in una conformazione eclissata. Questo

genera una repulsione elettrostatica e sterica costante tra gli atomi di idrogeno sopra e sotto il piano dell'anello ^[5].

Nonostante questa molecola sia così tesa risulta essere molto stabile, a sostegno di ciò la chimica teorica ha sviluppato due modelli descrittivi complementari che spiegano come la sovrapposizione degli orbitali atomici possa minimizzare la tensione angolare:

- *Il modello dei legami piegati (Coulson-Moffitt)* ^[6]: il modello prevede che gli orbitali si proiettino verso l'esterno dell'anello con un angolo di circa 22° rispetto all'asse internucleare. Il risultato è la formazione di legami piegati, spesso definiti “legami a banana” *[Figura 6(b)]*; questo esprime semplicemente il fatto stabilito sperimentalmente che la densità degli elettroni di legame è massima al di fuori della linea di congiunzione C-C ^[7]. Questa sovrapposizione inefficiente riduce la tensione angolare e conferisce ai legami C-C un carattere parzialmente insaturo *[Figura 6(a)]*. Di seguito viene riportato lo schema degli orbitali che mostrano ciò che è stato appena spiegato ^[8] *[Figura 6]*:

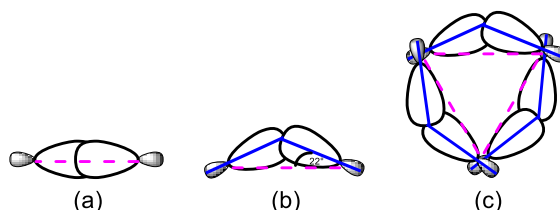


Figura 6: (a) legame sigma semplice, (b) sovrapposizione legami nel caso del ciclopropano, (c) modello bent-bond del ciclopropano

- *Il modello di Walsh* ^[9]: questo modello offre una descrizione quantomeccanica particolarmente efficace per giustificare l'analogia di reattività tra il ciclopropano e le olefine. Secondo il modello di Walsh, infatti, i tre orbitali molecolari (MO) occupati determinano la natura dei legami C-C del ciclo a tre membri. Di questi, l'orbitale di energia più bassa (σ) *[Figura 7(A)]* è una combinazione lineare di tre orbitali atomici ibridi sp^2 , mentre gli orbitali (e_s e e_A) *[Figura 7(B) e Figura 7(C)]* sono combinazioni lineari di uguale energia di tre orbitali atomici p che differiscono solo per le loro proprietà di simmetria; questa

rappresentazione ricorda molto la descrizione più comune di un doppio legame C=C mediante due MO occupati, derivanti rispettivamente dalla combinazione lineare di due orbitali atomici sp^2 (σ -MO) e due orbitali atomici p (π -MO). Per analogia con questi MO, gli orbitali e_S e e_A di Walsh sono chiamati anche orbitali π o “quasi π ” del ciclopropano ^[10]. La combinazione sinergica e la sovrapposizione di questi tre sistemi orbitalici (σ , e_A e e_S) determinano la struttura elettronica globale del ciclo [\[Figura 7\(D\)\]](#). Mentre la densità elettronica dell'orbitale σ si concentra prevalentemente all'interno del perimetro molecolare per stabilizzare l'ossatura centrale, i lobi degli orbitali “quasi π ” si estendono tangenzialmente lungo il bordo esterno dell'anello. Questo peculiare arrangiamento geometrico genera una regione di elevata densità elettronica periferica che scherma parzialmente i nuclei carboniosi e rende i legami C-C eccezionalmente accessibili. È proprio questa nuvola elettronica esterna, del tutto analoga a quella presente al di sopra e al di sotto del piano nodale di un'olefina, a conferire al ciclopropano il suo marcato comportamento nucleofilo e la sua spiccata reattività nei processi di addizione e apertura d'anello promossi da specie elettrofile. ^[11] Di seguito viene riportato lo schema degli orbitali appena descritti [\[Figura 7\]](#):

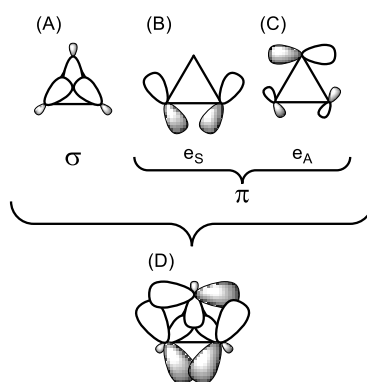


Figura 7: Rappresentazione schematica degli orbitali molecolari (MO) occupati nel nucleo del ciclopropano secondo il modello di Walsh

In sintesi, sia il modello dei legami piegati di Coulson-Moffit sia la descrizione degli orbitali molecolari di Walsh convergono su una medesima conseguenza fondamentale: il ciclopropano unisce un'elevata tensione d'anello (27.5

kcal/mol) a una densità elettronica periferica ad alta energia (carattere “quasi- π ”). Se da un lato la tensione d’anello fornisce la spinta termodinamica per l’apertura del ciclo, dall’altro l’accessibilità sterica ed elettronica della nube “quasi- π ” governa il controllo cinetico dell’attacco da parte di specie elettrofile. Pertanto, a differenza dei classici alcani alifatici e dei cicli superiori inerzialmente stabili, il ciclopropano mostra un profilo di reattività del tutto peculiare a quello dei sistemi insaturi.

Sulla base di questo, nel capitolo che segue verrà analizzata più in dettaglio la reattività del ciclopropano.

1.1.2 Reattività del ciclopropano ^[10]

Come già accennato nel capitolo precedente, la reattività del ciclopropano rappresenta un *unicum* nel panorama degli idrocarburi alifatici e ciclici. A causa della sua peculiare struttura caratterizzata da una spiccata densità elettronica “quasi π ” (orbitali di Walsh) e da un’elevata tensione d’anello ($\Delta H_{\text{strain}} = 27.5$ kcal/mol) il ciclopropano mostra un comportamento chimico ambivalente: sotto molti aspetti simula l’inerzia e la stabilità dei legami σ degli alcani, ma di fronte a opportuni stimoli chimici o termici manifesta una reattività assimilabile a quella degli alcheni.

Mentre negli alcani lineari la rottura di un legame C–C è un processo altamente endotermico e cineticamente sfavorito, nel ciclopropano la liberazione della tensione d’anello fornisce una spinta termodinamica ($\Delta G \ll 0$) importante per i processi di apertura d’anello (*ring-opening*) o di riarrangiamento. La reattività è coordinata dall’accessibilità della nube elettronica periferica e dalla capacità dell’anello di stabilizzare cariche adiacenti.

La reattività dei ciclopropani è fortemente influenzata dai sostituenti presenti nella struttura e dal loro carattere elettron donatore o elettron attrattore. Le trasformazioni chimiche che coinvolgono il ciclo a tre termini possono essere categorizzate principalmente in reazioni di apertura d’anello, promosse da

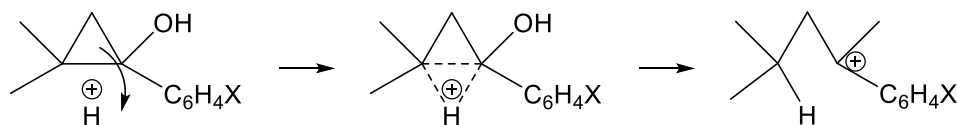
elettrofili, nucleofili o radicali, riarrangiamenti termici o catalizzati da metalli di transizione e, infine, reazioni che sfruttano la capacità del ciclopropano di stabilizzare cariche adiacenti, come nel caso dei carbocationi in posizione α all'anello (carbocationi ciclopropilcarbinilici). Tale effetto stabilizzante deriva dall'efficace sovrapposizione laterale tra l'orbitale p vuoto del carbocatione e gli orbitali C–C dell'anello.

Una prima classe di reazioni è guidata dall'attacco di reagenti elettrofili (come acidi protici, alogeni, sali di mercurio o carbocationi). La densità elettronica "quasi- π " distribuita lungo il perimetro dell'anello rende i legami C–C esterni facilmente accessibili all'attacco.

Inizialmente l'elettrofilo interagisce con la nube elettronica del legame singolo carbonio-carbonio. Questo attacco è direzionato e facilitato dalla presenza dei sostituenti sull'anello. In particolare, il gruppo ossidrilico -OH e l'anello aromatico -C₆H₄X agiscono da gruppi donatori, polarizzando il legame e rendendolo più reattivo. Si forma un intermedio ciclico a ponte, in cui la carica positiva e l'idrogeno sono condivisi tra i due atomi di carbonio coinvolti nella rottura del legame.

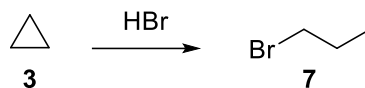
Questo processo di apertura segue una precisa regioselettività: l'anello si rompe in modo da formare il carbocatione più stabile, favorendo la scissione del legame C–C sul carbonio più sostituito^[12].

Di seguito è riportato lo schema del meccanismo appena descritto [Schema 2]:



Schema 6::Meccanismo di apertura assistita dell'anello ciclopropano sostituito

Come già detto anticipatamente il ciclopropano può subire apertura dell'anello anche da parte di nucleofili [Schema 7]:



Schema 7: reazione ciclopropano con HBr; subisce attacco nucleofilo

Oltre ai processi appena descritti, il ciclopropano manifesta un'interessante reattività nei confronti di specie radicaliche., l'attacco di un radicale sui carboni dell'anello induce un rapido processo di *homolytic ring-opening*. La rottura omolitica del legame C – C è guidata dall'elevato rilascio di energia di tensione dell'anello (~ 27.5 kcal/mol), generando un radicale alchilico a catena aperta che può evolvere verso prodotti di addizione o riarrangiamento^{[9] [13] [14] [15]}.

Negli sviluppi più recenti della chimica sintetica, un ruolo importante è occupato dai ciclopropani cosiddetti "Donatore-Acettore" (D-A). In questi sistemi, l'anello reca un gruppo elettron-donatore e un gruppo elettron-attrattore disposti in posizione vicinale. La combinazione opposta di questi due effetti elettronici accentua ulteriormente la polarizzazione del legame C – C interposto, trasformando il ciclopropano in un vero e proprio sintone zwitterionico 1,3-dipolare latente. Questa caratteristica rende i ciclopropani D-A reattivi estremamente versatili per reazioni di cicloaddizione $[3 + 2]$ o $[3 + 3]$ volte all'ottenimento di eterocicli e sistemi complessi in condizioni di reazione blande^[16].

In definitiva, la combinazione unica di tensione d'anello e densità elettronica quasi- π rende l'anello ciclopropanico un blocco costruttivo (*building block*) di straordinario interesse per la chimica organica sintetica. Le sue peculiarità geometriche ed elettroniche non solo ne governano la reattività verso elettrofili, nucleofili, radicali e processi di cicloaddizione, ma impartiscono rigidità strutturale e proprietà farmacocinetiche uniche alle molecole che lo incorporano. Come verrà approfondito più avanti, questa singolare natura chimica trova un'applicazione di primario rilievo nell'ambito della chimica farmaceutica, dove l'anello a tre termini viene impiegato per modulare le proprietà di importanti principi attivi.

1.1.3 Il ciclopropano in chimica farmaceutica

Grazie alle caratteristiche descritte nei paragrafi precedenti, i derivati del ciclopropano possono essere considerati la base di molecole con grandi potenziali sintetici^[17]. Questo perché la sua struttura tridimensionale impedisce la libera rotazione, l'anello blocca quindi la molecola in una forma ben precisa, una rigidità conformazionale che riduce la perdita di entropia quando il farmaco si lega al suo target.

Molti prodotti naturali sintetici e metaboliti, infatti, contengono ciclopropani, tra questi troviamo ad esempio: la cibenzolina^[18], la cilastatina^[19], ambruticina^[20], e molti altri ancora, i quali possiedono proprietà biologiche che vanno dall'inibizione enzimatica a proprietà antibiotiche, antivirali, antitumorali, antiaritmiche e neurochimiche.^[21]

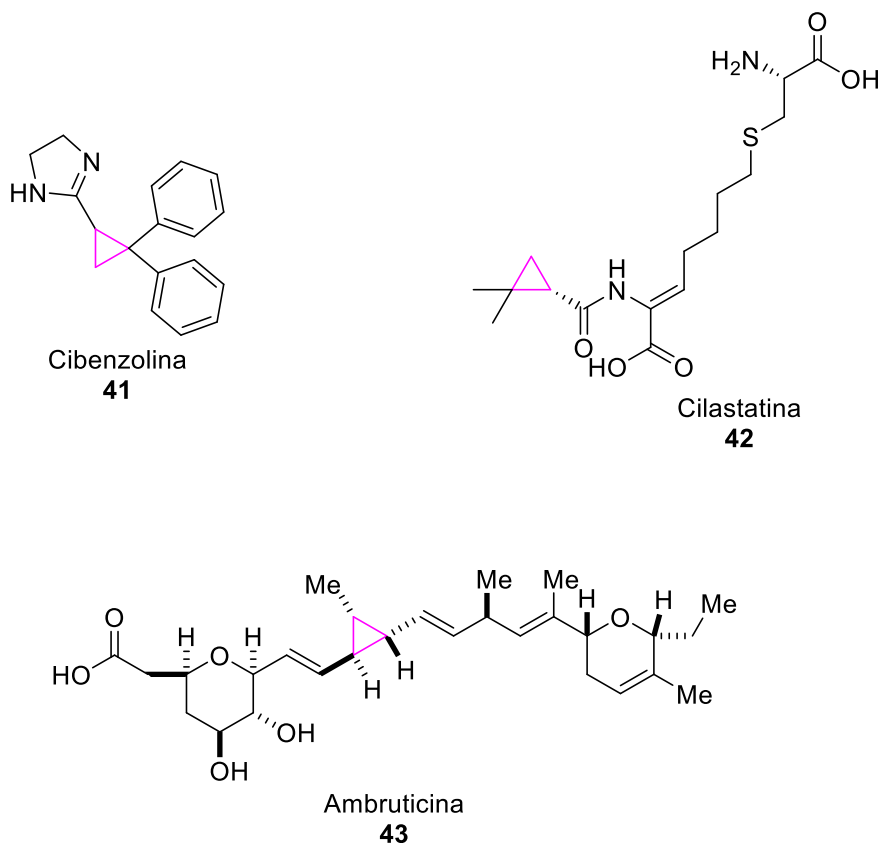


Figura 8: strutture molecolari farmaci e sostanze naturali contenenti ciclopropano

La Cibenzolina

Tra i principi attivi in cui il motivo ciclopropanico gioca un ruolo strutturale e farmacologico determinante, spicca la cibenzolina. Dal punto di vista terapeutico, si tratta di un farmaco antiaritmico di Classe I (con proprietà prevalentemente di Classe Ia), utilizzato nella clinica medica per il trattamento e la prevenzione delle aritmie ventricolari e sopraventricolari, oltre che nel controllo della cardiomiopatia ipertrofica. Il suo meccanismo d'azione si basa principalmente sulla depolarizzazione delle membrane cellulari cardiache attraverso l'inibizione dei canali del sodio a flusso rapido.

La cibenzolina viene assorbita molto bene per via orale con una biodisponibilità dell'85%, raggiunge il picco ematico in 1-3 ore e ha un'emivita di 7-12 ore. Gran parte del farmaco (tra il 30% e il 65%) viene eliminata inalterata dai reni. La quota che invece viene metabolizzata dal fegato si trasforma in 4,5-deidrocibenzolina: un dettaglio interessante è che questo metabolita deidrogenato perde completamente l'attività antiaritmica della molecola madre. Chimicamente, la molecola presenta una struttura molecolare caratterizzata da un anello 2,2-difenilciclopropanico direttamente legato in posizione 1 a un gruppo imidazolinico (4,5-diidro-1H-imidazolo). È proprio la rigidità conformazionale imposta dall'anello a tre termini a bloccare i due anelli aromatici e l'eterociclo azotato in un orientamento spaziale ben definito, riducendo la perdita entropica e favorendo il corretto posizionamento della molecola all'interno della tasca di legame del target biologico.

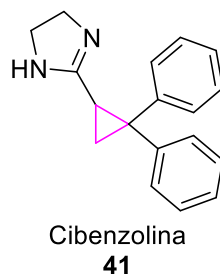
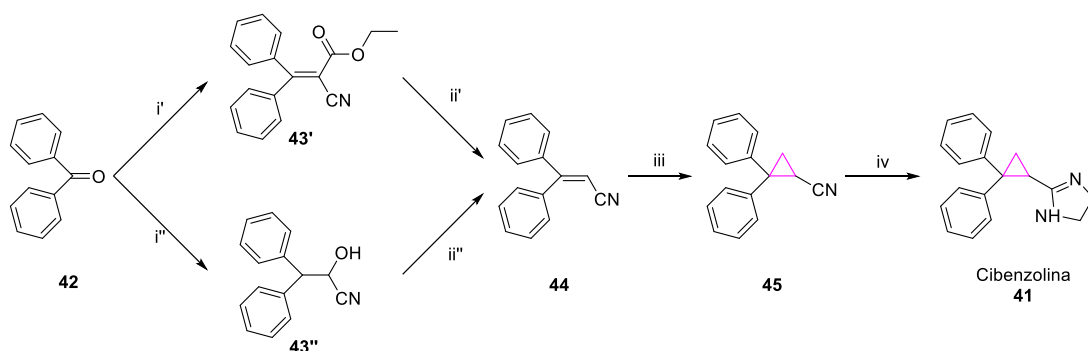


Figura 9: molecola cibenzolina

La prima via di sintesi della cibenzolina è stata sviluppata negli anni '70 da Becze et Al. Il processo classico parte dalla preparazione dell'intermedio chiave 2,2-difenilciclopropanocarbonitrile; nella strategia originaria tale intermedio veniva ottenuto a partire dal benzofenone tramite condensazione di Knoevenagel con cianoacetato di etile, successiva ciclopropanazione dell'olefina e infine decarbossilazione. L'anello imidazolinico veniva poi costruito condensando il nitrile ciclopropanico con la 1,2-etilendiammina. Questa sintesi storica presentava tuttavia due limiti operativi e di sicurezza: condizioni termiche drastiche, poiché la condensazione tra nitrile e etilendiammina richiedeva temperature elevate (circa 200°C), che favorivano la formazione di sottoprodotti non desiderati e impiego di reagenti tossici, ad esempio, per promuovere l'attacco del nucleofilo dell'ammina sul nitrile venivano utilizzati sali e ossidi di mercurio in quantità stechiometrica.

Negli anni successivi sono state sviluppate varianti sintetiche più sostenibili per la chiusura dell'imidazolina, come l'impiego di zolfo elementare (S₈) che converte *in situ* il nitrile in una tioammide reattiva, consentendo la condensazione con l'etilendiammina in condizioni di riflusso senza l'impiego di metalli tossici [22].



Schema 8: sintesi cibenzolina [22]; (i') CNCH₂COOEt, HOAc=C₆H₆, b-alanine at reflux, 90h; (i'') CH₃CN, n-BuLi, dry THF, 80°C, 2h; (ii') NaCl, H₂O, DMSO, 160–170°C, 4h; (ii'') SOCl₂, dry pyridine, dry DCM, 0°C to rt, 3h; (iii) Me₃S(O)I, NaH, DMSO, rt, 24h; (iv) sulfur, ethylenediamine, reflux, 4h; (v) (diacetoxyiodo) benzene, K₂CO₃, DMSO, rt, 48h

Tuttavia, mentre la formazione del nucleo imidazolinico ha visto progressi significativi, la fase di ciclopropanazione è rimasta a lungo ancorata a metodologie classiche. L'uso di basi forti piroforiche come l'idruro di sodio

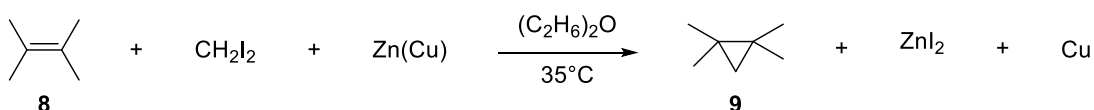
(NaH) e la generazione di elevate quantità di scarti organici rappresentano ancora un punto critico. Da qui nasce l'esigenza di esplorare metodologie innovative, ecocompatibili e controllabili per la costruzione del nucleo ciclopropanico.

1.1.4 Sintesi di ciclopropani

La sintesi del ciclopropano rappresenta da decenni una sfida fondamentale nella sintesi organica.

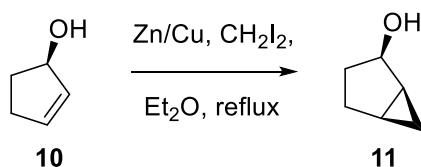
1.1.4.1 Sintesi ciclopropano attraverso reazione di Simmons-Smith

Tra le metodologie classiche più consolidate troviamo la reazione di Simmons-Smith ^[23]. La specie attiva è ICH_2ZnI , questa miscela, formata mischiando la coppia Zn-Cu con CH_2I_2 in etere fu preparata per la prima volta da Emschwiller ^[24]. Simmon e Smith scoprirono che questa specie attiva poteva essere usata per la conversazione stereospecifica di alcheni in ciclopropani [Schema 9].



Schema 9: reazione di Simmon-Smith (1959)

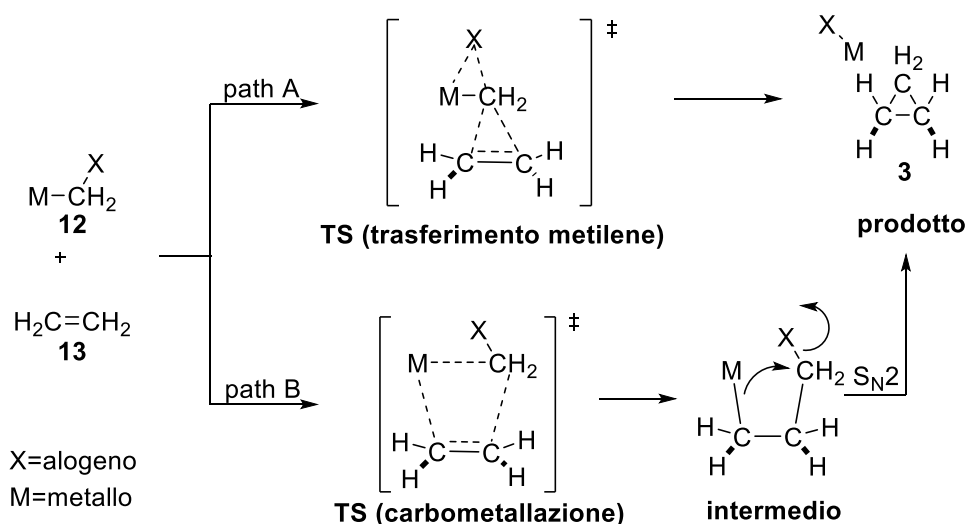
Oggi la reazione di Simmons-Smith è ancora uno dei metodi di ciclopropanazione più utilizzati, questo perché è una reazione stereospecifica ed è compatibile con molti gruppi funzionali. Inoltre, è stato provato attraverso la funzionalizzazione di diverse olefine che la chemoselettività è molto alta per determinate olefine e che la formazione di prodotti non desiderati è molto bassa. Solitamente reagiscono meglio alcheni elettron-ricchi, rispetto a quelli elettron-poveri, questo è stato dimostrato per la prima volta da Rickborn, il quale dimostrò che la reazione di Simmons-Smith era circa mille volte più veloci con alcol omo-allilici rispetto che con olefine semplici ^[25].



Schema 10: reazione di Simmons-Smith su un alcol omo-allilico

La reazione di Simons-Smith è stata provata su diversi substrati iniziali ma le conoscenze sui meccanismi di reazione sono poco conosciuti.

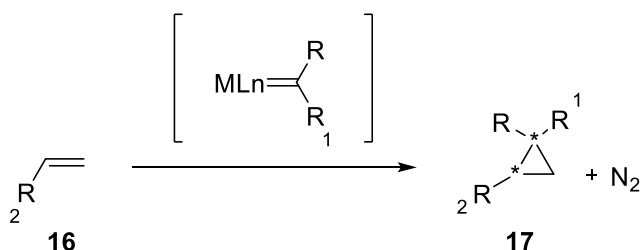
La controversia sul meccanismo di reazione ha riguardato la contrapposizione tra un percorso di trasferimento di metilene e uno di carbometallazione [23Schema 10](#) ^[26]. Originariamente era stato ipotizzato che la reazione di Simmons-Smith avvenisse tramite un meccanismo monostadio di trasferimento di metilene, nel quale il gruppo metilenico pseudotrigonale dell'iodometilzinc ioduro si addiziona al legame π di un'olefina formando simultaneamente due nuovi legami C-C, accompagnato da una migrazione 1,2 dell'anione alogenuro dall'atomo di carbonio a quello di zinco [\[Schema 11, path A\]](#). Per il reattivo di Simmons-Smith esistono evidenze sperimentali che contraddicono il path B; in cui si ha la carbometallazione anziché il trasferimento di metilene di conseguenza, si è ampiamente ritenuto che il path A rappresenti la realtà sperimentale. Per i carbenoidi di litio, al contrario, il percorso alternativo di carbometallazione ha trovato riscontro sperimentale ^[27]. Lo studio dei fattori che determinano i percorsi di reazione dell'addizione dei carbenoidi metallici alle olefine rimane, pertanto, ancora aperto ^[28].



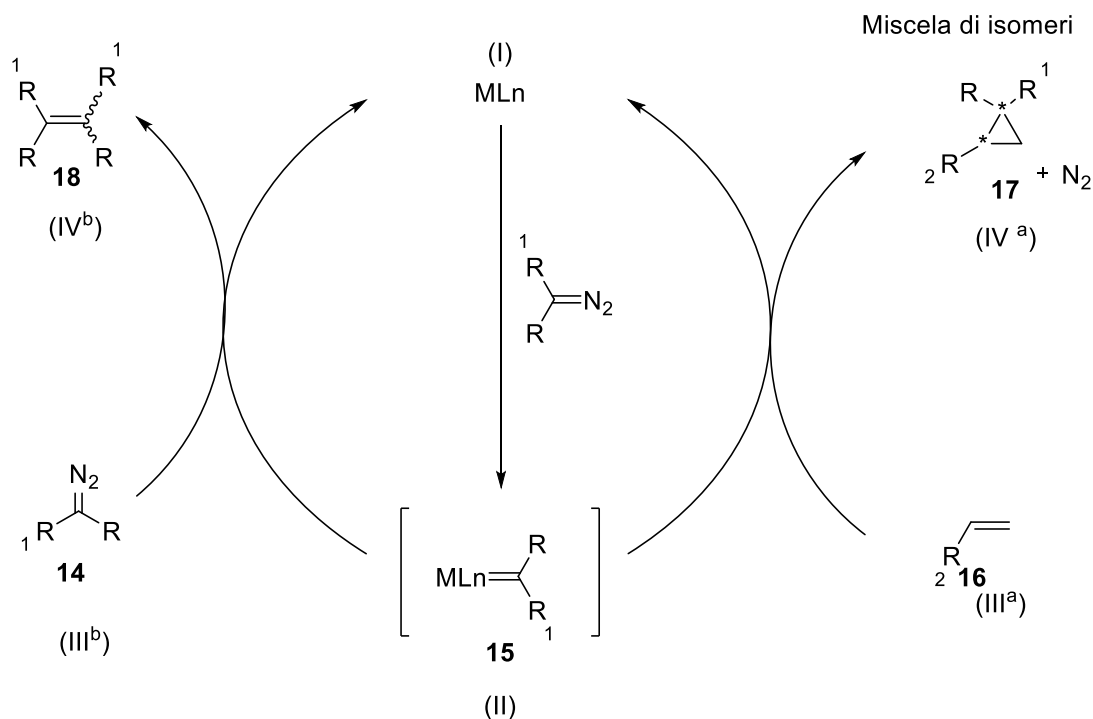
Schema 11: meccanismo di reazione di Simmons-Smith; path A: trasferimento di metilene; path B: carbometallazione

1.1.4.2 Sintesi ciclopropano attraverso carbeni partendo da diazocomposti

In alternativa si usano le reazioni di addizione di carbeni generati a partire da composti contenenti un gruppo diazoico ($=N_2^+$) e spesso catalizzate da metalli di transizione come rame e rodio, in modo tale da avere un controllo sulla selettività della reazione. Lo schema proposto di seguito [Schema 13] mostra il ciclo catalitico per una tipica reazione di ciclopropanazione di un'olefina, nella quale un'olefina reagisce con un diazo composto in presenza di un metallo in quantità catalitica ^[29].



Schema 12: Sintesi Ciclopropano attraverso diazocomposti



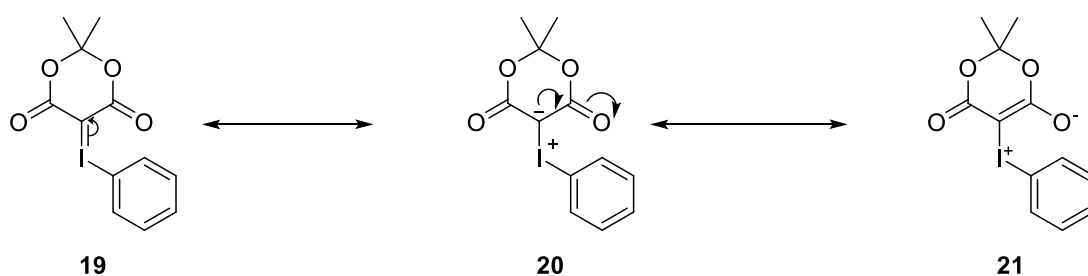
Schema 13: ciclo catalitico ciclopropanazione di un'olefina in presenza di un metallo

Nonostante questi metodi siano estremamente efficaci, ad oggi presentano importanti limitazioni, specialmente nell'ottica della *Green Chemistry* e dello sviluppo industriale, infatti, i composti diazoici sono noti per la loro tossicità e per l'elevato rischio di esplosione, il che ne rende difficile e pericoloso il maneggiamento su scala elevata. In più, l'uso di tali metalli comporta costi elevati e la necessità di complessi processi di purificazione per la completa rimozione delle tracce di metallo dal prodotto finale.

Per ovviare a questi limiti, negli ultimi anni è stato dedicato un notevole sforzo per la ricerca di precursori di carbeni alternativi che siano più stabili, sicuri e maneggiabili, tra questi troviamo le ilidi di iodonio.

1.1.4.3 Sintesi ciclopropano attraverso carbeni partendo da ilidi di iodonio

Le ilidi di iodonio sono una sottoclasse di composti zwitterionici, queste sono infatti caratterizzate da delle cariche parziali, si ha un carbonio carico negativamente (carbanione) legato ad uno iodio carico positivamente (iodio ipervalente). Nonostante l'esistenza del doppio legame carbonio-iodio sia dubbia, si usa presentare le ilidi di iodonio come strutture neutre. Di seguito, nello [Schema 14] sono dimostrati i diversi stati di risonanza dell'ilide derivante dall'acido di Meldrum, a indicarne il carattere zwitterionico ^[30].



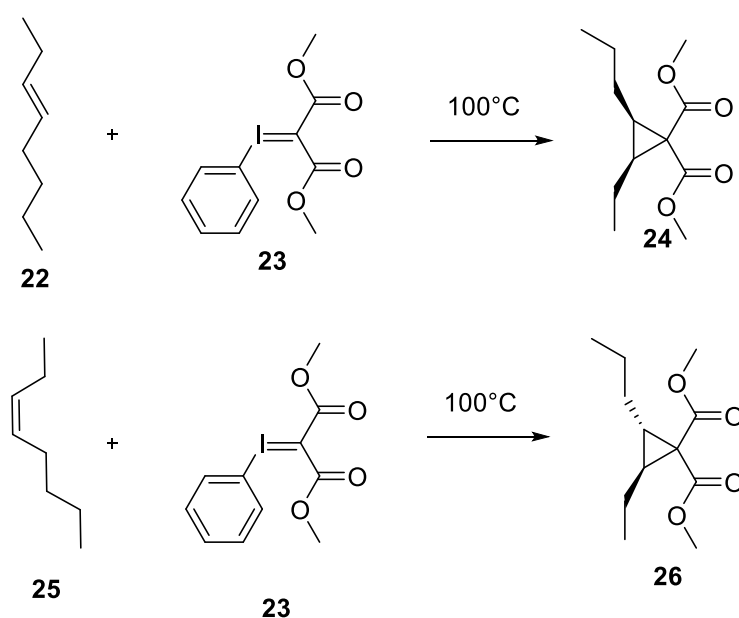
Schema 14: strutture di risonanza ilide di feniliodonio

Dal punto di vista sintetico, le ilidi di iodonio si sono affermate un'ottima alternativa ai composti diazoici; la loro decomposizione fotochimica, termica

o catalizzata da metalli di transizione produce intermedi reattivi assimilabili a carbeni liberi o carbeoidi metallici.

Nelle reazioni di ciclopropanazione di alcheni catalizzate da complessi metallici (principalmente a base di Cu(I) o Rh(II)), il meccanismo generalmente accettato prevede l'interazione del centro metallico con l'ilide per formare un intermedio metallo-carbene con concomitante rilascio di iodobenzene (PhI), seguito dal trasferimento del carbene all'alchene. Inoltre, l'impiego di leganti chirali sul metallo permette di ottenere un eccellente controllo stereochimico ed enantioselettivo.

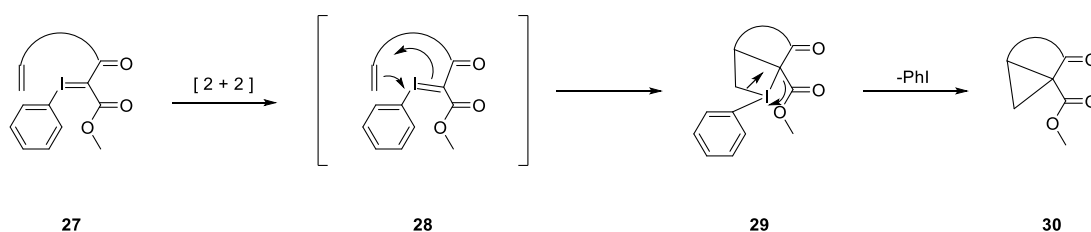
L'impiego di ilidi di feniliodonio in reazioni di ciclopropanazione ha inizialmente sollevato un profondo dibattito relativo alla natura degli intermedi coinvolti: Camacho et al. ^[31] hanno dimostrato che la decomposizione termica di questi ilidi in presenza di alcheni geometricamente puri (*cis* o *trans*) procede con un'elevatissima stereospecificità restituendo un prodotto con una geometria ben precisa. [Schema 15]



Schema 15: ciclopropanazione termica stereospecifica, Camacho et al.

Gli autori hanno attribuito questo comportamento alla formazione *in situ* di un intermedio carbene nello stato singoletto (^1C), la cui addizione al doppio legame è nettamente più veloce rispetto al passaggio allo stato tripletto (^3C) tramite *intersystem crossing* (ISC).

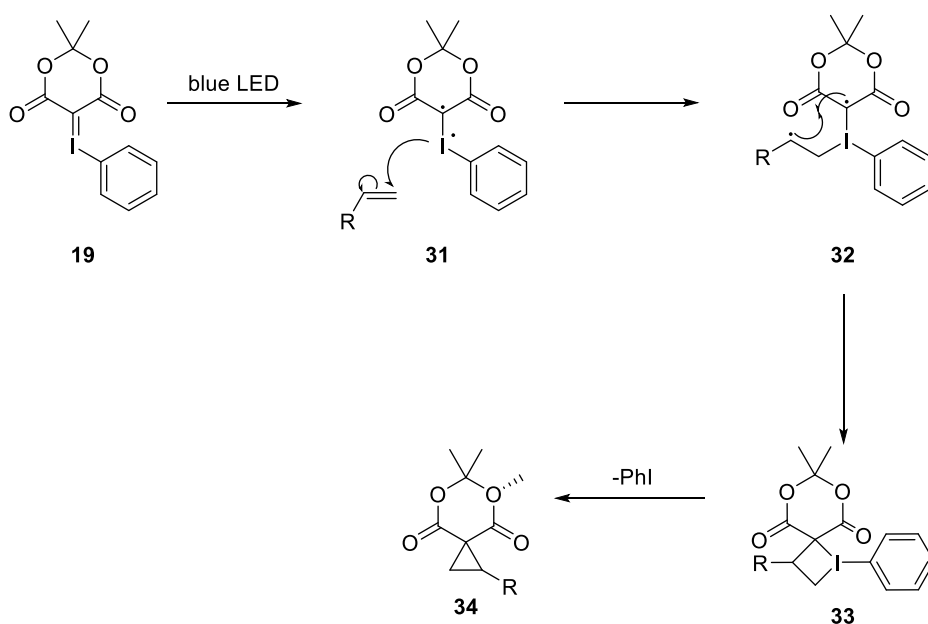
Successivamente diversi studi hanno messo in discussione l'effettiva generazione di carbeni liberi. Moriarty et al. ^[32] hanno condotto uno studio sistematico sull'estensione delle ciclopropanazioni *metal-free* ad ilidi di feniliodonio β -dicarboniliche. Attraverso un'analisi sistematica di varie vie reattive (carbenica, ionica, raicalica e concertata), gli autori hanno escluso la formazione di carbeni liberi, per l'assenza dei classici prodotti di riordinamento di Wolff e per l'impossibilità di ottenere ciclopropanazioni intermolecolari efficienti. Gli autori hanno invece dimostrato che il processo procede per cicloaddizione [2+2] tra il doppio legame dell'alchene e il legame C=I dell'ilide, formando un intermedio iodociclo a quattro membri che subisce eliminazione riduttiva di iodobenzene [Schema 16].



Schema 16: reazione intramolecolare di ciclopropanazione attraverso addizione [2 + 2], con formazione di intermedio iodociclico a 4 membri, Moriarty et al. 2010

Tale approccio *metal-free* ha dimostrato una grande efficacia per sistemi dicarbonilici sia ciclici che aciclici, fornendo ciclopropani con rese fino al 95%. Un'importante svolta si ha con l'attivazione fotochimica delle ilidi stesse. Storicamente, l'irraggiamento con luce ultravioletta ad alta energia mediante lampade di mercurio è stato impiegato per indurre la scissione del legame carbonio-iodio, generando carbeni liberi. Ciononostante, questo approccio presenta marcati svantaggi sintetici. Come osservato da Camacho et al., ^[31] la presenza dell'atomo di iodio induce un forte effetto atomo pesante (heavy atom effect) che promuove un efficiente ISC dello stato fotoeccitato verso un

intermedio carbene nello stato di tripletto (^3C) causando così una drastica perdita di stereospecificità nella reazione con gli alcheni. Inoltre, il riscaldamento incontrollato generato dalle lampade UV tradizionali, provoca l'insorgenza di reazioni parassite o l'isomerizzazione termica dei ciclopropani. Un significativo cambio si ha quando nel 2019 Murphy et al. ^[33] svilupparono un protocollo di ciclopropanazione *metal-free* altamente chemoselettivo impiegando la luce visibile nella regione del blu (λ_{max} = 460nm). Attraverso analisi spettroscopiche UV/Vis e calcoli TD-DFT, gli autori hanno dimostrato che l'irraggiamento con LED blu non causa la rottura diretta del legame per fornire carbeni liberi, bensì promuove un'eccitazione elettronica da HOMO a LUMO. Durante questo passaggio si verifica un trasferimento di densità di carica verso l'atomo di iodio ipervalente. Questo stato fotoeccitato si comporta come un intermedio 1,2-diradicalico in cui i due elettroni spaiati risiedono sullo iodio e sul carbonio. L'addizione di tale intermedio al doppio legame dell'alchene genera una specie diradicalica secondaria che, per rapida chiusura forma un anello a quattro termini che, successivamente all'espulsione dello iodobenzene, fornisce il ciclopropano con rese elevate evitando del tutto la formazione di dimeri carbenici o riordinamenti termici [Schema 17]



Schema 17: meccanismo di ciclopropanazione attraverso fotochimica proposto da Murphy et al. (2019)

I risultati ottenuti tramite la fotoattivazione con LED blu dimostrano chiaramente che, per attivare le ilidi di feniliodonio in assenza di metalli, non è strettamente necessario generare carbeni liberi ad alta energia, bensì indurre un opportuno trasferimento di carica che destabilizzi il centro ipervalente di iodio e ne favorisca l'addizione al sistema insaturo. Tuttavia, anche la fotoattivazione con luce visibile porta con sé alcune limitazioni intrinseche che ne possono ostacolare la generale applicabilità. Può infatti risultare complicato lo scale up della reazione stessa, ma anche i substrati in se per se devono avere caratteristiche tali da assorbire nello spettro della radiazione utilizzata per poter dare la reazione desiderata.

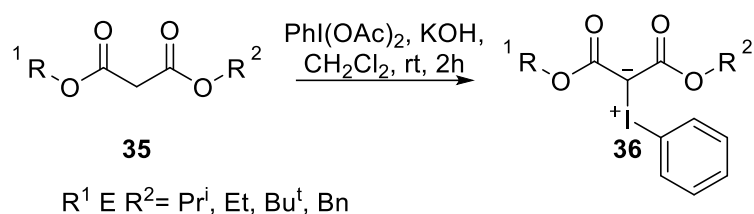
Sintesi delle ilidi di iodonio

Le ilidi di feniliodonio si presentano generalmente come solidi cristallini stabili, non esplosivi e maneggiabili in sicurezza a temperatura ambiente.

La trattazione della stabilità e della sintesi delle ilidi di iodonio rappresenta un passaggio fondamentale nell'ambito dei reagenti a base di iodio ipervalente. Dal punto di vista storico, l'impiego di questi intermedi è iniziato nel 1957 con i lavori di Neiland e collaboratori, i quali hanno riportato l'isolamento della prima ilide di iodonio stabile a partire da (difluoroiodo)benzene e dimedone ^[34]. Da allora, lo sviluppo di questi reagenti ha conosciuto un'ampia diffusione come alternativa efficiente e sicura ai composti diazoici nel trasferimento di gruppi carbenici e carbenoidi.

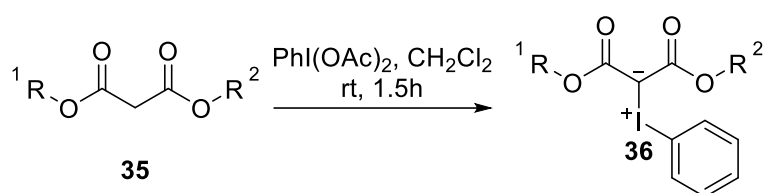
L'analisi della letteratura scientifica evidenzia come la presenza del gruppo fenilico legato all'atomo di iodio ipervalente [PhI(III)] non sia di per sé sufficiente a conferire un'elevata stabilità termica o un'adeguata solubilità al sistema zwitterionico. La stabilità di tali specie dipende infatti in modo determinante dalla capacità del nucleo carbanionico di delocalizzare la carica negativa. Di conseguenza, si osserva una marcata differenza di stabilità tra ilidi derivate da composti β -dicarbonilici ciclici e aciclici, che ha guidato l'evoluzione delle metodologie sintetiche:

- Sintesi classiche con basi inorganiche: Le prime preparazioni di feniliodonium ilidi acicliche prevedevano il trattamento di malonati esteri con (diacetossiodo)benzene [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] in presenza di una base forte come KOH [Schema 18] ^[34]. Tali ilidi acicliche presentano tuttavia una spiccata termolabilità e tendono a degradarsi a temperatura ambiente.



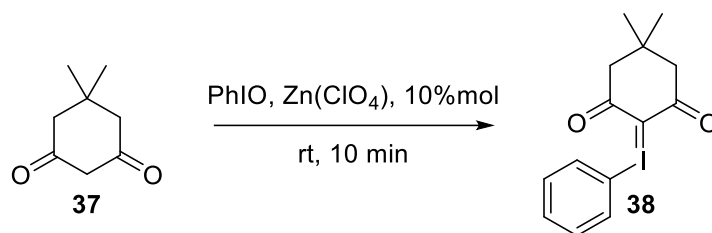
Schema 18: sintesi ilide di iodonio partendo dall'estere malonato

- Sintesi Base-Free: per evitare l'uso di basi forti le quali possono promuovere reazioni parassite o degradare substrati sensibili sono stati sviluppati protocolli in assenza di base aggiunta. L'intuizione concettuale, inizialmente esplorata da Hayasi ^[35] e successivamente affinata da Zhdankin per reagenti di iodio(III), si basa sul fatto che l'anione acetato (AcO^-) rilasciato da $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ agisce esso stesso come base *in situ* ^[36]. In particolare, come riportato nelle procedure di Murphy e collaboratori ^[33], la reazione diretta del composto β -dicarbonilico con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ in solventi come CH_2Cl_2 consente di ottenere l'ilide desiderata [Schema 19] senza generare sali inorganici come sottoprodotti.



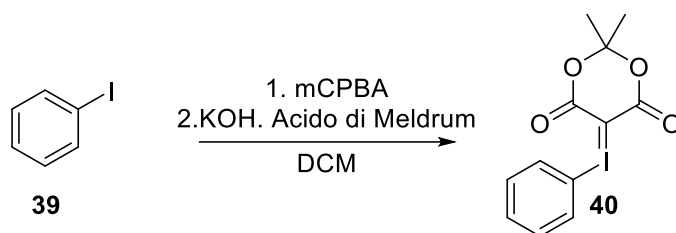
Schema 19: sintesi ilide di iodonio in assenza di base

- Attivazione mediante Acidi di Lewis: per ottimizzare i tempi di reazione con dicarbonili ciclici, Zhang e collaboratori hanno dimostrato che l'aggiunta di quantità catalitiche di perclorato di zinco [$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, 10 mol%] alla reazione tra dimedone e iodosilbenzene (PhIO) riduce il tempo di reazione a soli 10 minuti [Schema 20] ^[37], grazie all'azione dello zinco come acido di Lewis.



Schema 20: sintesi ilide di iodonio, utilizzando PhIO come ossidante e in presenza di un acido di Lewis (Zhang et Al., 2021)

- Stabilizzazione mediante effetto anchimerico (orto-coordinazione): molte ilidi di iodonio tradizionali soffrono di una ridotta solubilità nei comuni solventi organici. Per ovviare a questo problema, Novikov e collaboratori hanno sviluppato ilidi *orto*-sostituite a partire dal 2-iodofenolo^[38]. La presenza del gruppo alcossilico in posizione *orto* forma un'interazione intramolecolare di coordinazione con l'atomo di iodio ipervalente, incrementando drasticamente la solubilità e la stabilità del complesso.
- Strategia One-Pot da Ioduri Arilici: Con l'obiettivo di evitare l'isolamento intermedio dei reagenti di iodio(III), Cardinale ed Ermert hanno messo a punto un protocollo *one-pot* [Schema 21]^[30] mediante ossidazione diretta di ioduri arilici con acido *meta*-cloroperbenzoico (mCPBA), seguita dall'addizione del composto dicarbonilico.



Schema 21: sintesi ilide di feniliodonio "one-pot", partendo da iodio-benzile

Stabilità delle ilidi di iodonio

Una particolarità fondamentale però di questi composti è la sensibilità del legame I-C infatti, la presenza dei legami ipervalenti C-I(III) rende queste molecole particolarmente sensibili all'ambiente di reazione e ai metodi di purificazione, ad esempio l'interazione con i siti acidi silanolic (Si-OH) delle fasi stazionarie cromatografiche induce la scissione eterolitica del legame

carbonio-iodio con eliminazione di iodobenzene; la cristallizzazione si rivela essere pertanto come il metodo migliore per la purificazione dell'ilide.

Ad oggi un ulteriore metodo interessante che si sta sviluppando è la sintesi dei ciclopropani usando l'elettrochimica. Risulta infatti essere un metodo che rispetta la *Green Chemistry*.

1.2 Elettrochimica

1.2.1 Storia ed evoluzione dell'elettrochimica ^[39]

La genesi dell'elettrochimica risiede nel celebre dibattito scientifico svoltosi sul finire del XVIII secolo tra Luigi Galvani e Alessandro Volta. Nel saggio *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius* (1791), Galvani postulò l'esistenza di un'elettricità intrinseca di natura biologica. Tale interpretazione fu confutata da Volta, il quale dimostrò sperimentalmente come la differenza di potenziale derivasse dal mero contatto tra due conduttori metallici eterogenei intermezzati da una fase liquida elettrolitica. L'ideazione della pila voltaica nel 1799 segnò l'atto di nascita dei generatori di corrente continua, fornendo alla comunità scientifica lo strumento per indagare i fenomeni di elettrolisi.

Le prime applicazioni in ambito sintetico furono condotte da sir Humphry Davy, il quale, mediante processi elettrochimici di rottura di legami inorganici, isolò elementi altamente reattivi quali sodio, potassio, bario e magnesio.

Nel 1834 Michael Faraday, formulò le leggi dell'elettrolisi, introducendo i parametri formali fondamentali della disciplina: anodo, catodo, elettrolita e ione. Faraday osservò come il potenziale elettrochimico inducesse il movimento degli ioni attraverso una soluzione, quelli che furono definiti sali ionici, che oggi, più comunemente chiamiamo elettroliti utilizzati per aumentare la conduttività dei sistemi organici. La legge di Faraday definì la relazione lineare tra la carica elettrica totale (Q) e massa del prodotto formatosi (m):

$$m = \frac{Q \times M}{z \times F}$$

Dove: M=massa molare; z=numero di elettroni scambiati; F=costante di Faraday (96485 C/mol)

In ambito di chimica organica, la prima reazione elettrochimica fu svolta da Hermann Kolbe (1847). Kolbe descrisse l'ossidazione anodica di acidi

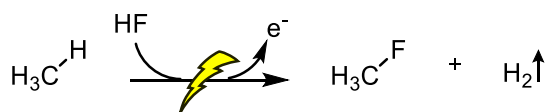
carbossilici alifatici, finalizzata alla sintesi di dimeri mediante un meccanismo di decarbossilazione radicalica. [Schema 22].. Ad oggi la reazione di decarbossilazione di Kolbe può essere applicata su moltissimi substrati.



Schema 22: Reazione di decarbossilazione di Kolbe (1849)

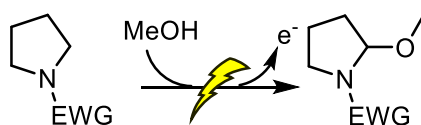
Una svolta metodologica di fondamentale importanza in questo campo si è avuta con l'invenzione del potenziostato da parte di Hickling nel 1942^[40], fino a quel momento le reazioni venivano condotte a corrente costante, poi, con l'introduzione del potenziostato, si è potuto mettere in pratica reazioni a potenziale costante, consentendo di selezionare in modo estremamente accurato quale specie far reagire all'interfaccia elettrodica ed evitando reazioni parassite di sovraossidazione o sovrariduzione. Questo è stato ulteriormente facilitato dall'avvento di tecniche voltammetriche come la polarografia di Heyrovsky (1922), precursore della voltammetria ciclica moderna dove tensione e corrente sono correlate.

Nei successivi esempi di applicazione di reazioni elettrochimiche figura il processo di fluorurazione di Simons^[41]. A causa dell'elevato potenziale di ossidazione e della reattività estrema del fluoro elementare, questo alogeno non può essere impiegato direttamente in forma molecolare per generare specie elettrofile, come avviene comunemente per cloruri, bromuri e ioduri. Il processo elettrochimico di Simons ha superato questo limite conducendo l'elettrolisi in fluoruro di idrogeno anidro (HF), consentendo la generazione di anioni fluoruro e promuovendo la fluorurazione nucleofila diretta su substrati alchilici. Tale metodologia rappresenta uno dei primi successi dell'elettrochimica industriale ed è impiegata tutt'oggi su scala preparativa.

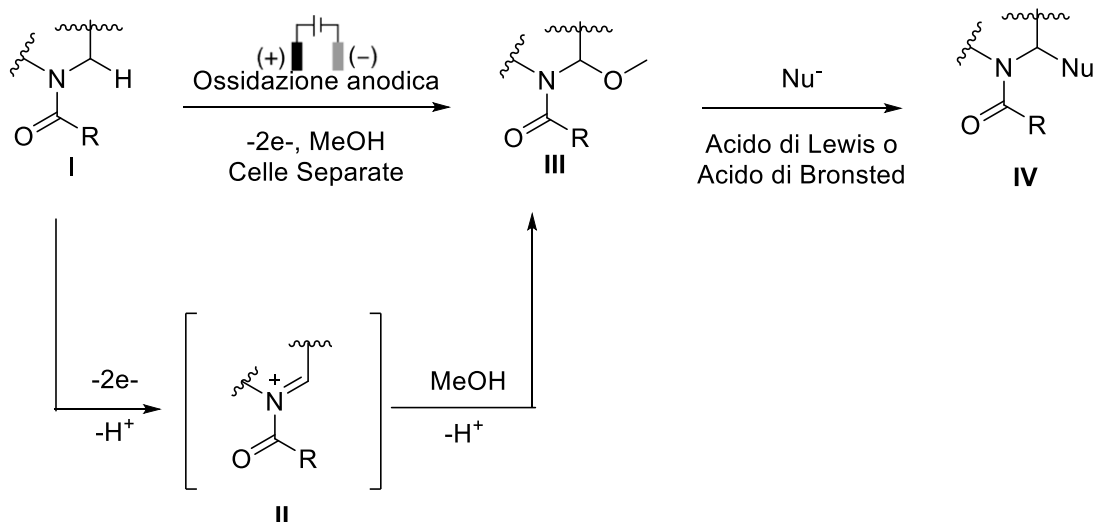


Schema 23: fluorurazione di Simons

Un ulteriore pilastro della sintesi elettrochimica organica moderna è rappresentato dall'ossidazione di Shono. Questa reazione ha dimostrato un'elevatissima chemoselettività, consentendo l'ossidazione anodica di derivati amminici e ammidici in posizione α all'azoto senza alterare o degradare la funzione amminica principale. Il meccanismo prevede una prima ossidazione anodica con formazione del radical catione, successivamente si ha la deprotonazione con formazione del radicale in posizione α che da una seconda ossidazione anodica così da , generare il catione imminio, il quale viene poi intrappolato da un nucleofilo (come un alcol) per fornire ammine e ammidi funzionalizzate in posizione α [Schema 25] ^[42]. L'ossidazione di Shono ha confermato definitivamente come il potenziale elettrico possa essere utilizzato per promuovere trasformazioni sintetiche complesse e selettive [Schema 24] ^[43].



Schema 24: ossidazione di ammine di Shono



Schema 25: Meccanismo ossidazione elettrochimica di Shono in MeOH

1.2.2 Principi fondamentali e trasferimento di elettroni

La conversione tra energia elettrica e chimica all'interfase elettrodo-soluzione è regolata in primo luogo dalla termodinamica. La tendenza di una specie a guadagnare o perdere elettroni è quantificata dal potenziale d'elettrodo, legato alla variazione di energia libera di Gibbs (ΔG) dalla relazione fondamentale:

$$\Delta G = -nFE$$

dove n rappresenta il numero di elettroni trasferiti e F la costante di Faraday (96485 C mol^{-1}). In condizioni di equilibrio o quasi-equilibrio, il potenziale di cella varia in funzione delle concentrazioni delle specie elettroattive all'interfaccia secondo l'equazione di Nernst:

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{Red}]_{\text{int}}}{[\text{Ox}]_{\text{int}}}$$

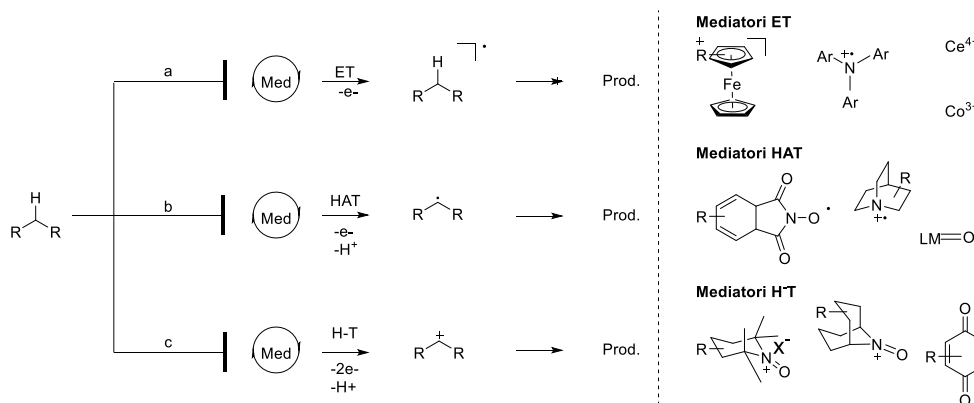
Se la termodinamica stabilisce la fattibilità di un processo redox, la *cinetica elettrodoica* ne determina la velocità. A differenza delle reazioni omogenee in soluzione, la sintesi elettrochimica è un processo eterogeneo, infatti il trasferimento di elettroni non avviene nel *bulk* della soluzione, ma è confinato all'interno del doppio strato elettrico (*Elettric Double Layer; EDL*), una regione interfacciale di ordine nanometrico che si estende tra la superficie solida dell'elettrodo e la fase liquida omogenea (*bulk*).

1. In particolare, l'EDL è suddiviso in tre regioni fondamentali: *Piano Interno di Helmholtz (IHP)*: zona a diretto contatto con l'elettrodo, occupata da molecole di solvente orientate e da eventuali reagenti organici o ioni specificamente adsorbiti.
2. *Piano Esterno di Helmholtz (OHP)*: rappresenta la minima distanza a cui può avvicinarsi la molecola organica mantenendo il proprio guscio di solvente. È il sito principale per il trasferimento elettronico *outer-sphere*, in cui l'elettrodo e il reagente si scambiano l'elettrone senza mai toccarsi o formare legami chimici diretti con la superficie.

3. *Strato Diffuso*: regione di transizione in cui la concentrazione degli ioni dell'elettrolita degrada gradualmente fino a eguagliare i valori del *bulk*.

Una volta definita la struttura dell'interfaccia, il trasferimento elettronico tra l'elettrodo e il substrato organico può seguire due meccanismi distinti: *elettrosintesi diretta* o *elettrosintesi indiretta* (elettrocatalisi mediata) [44].

- *Elettrosintesi diretta*: il substrato organico scambia elettroni direttamente sulla superficie dell'elettrodo. Questa metodologia, seppur molto sfruttata può essere spesso limitata da substrati che hanno potenziali redox troppo elevati.
- *Elettrosintesi Indiretta*: I mediatori bypassano il problema del potenziale redox troppo elevato dei reattivi, infatti sono loro che danno ossidazione/riduzione formando la specie reattiva che ha un potenziale tale da interagire con la molecola di partenza e dare la reazione desiderata. I mediatori sono molecole o complessi metallici caratterizzati da una buona stabilità elettrochimica nei differenti stati di ossidazione e a seconda di come interagiscono si possono suddividere in varie classi: mediatori di trasferimento di elettroni **Schema 26 (a)**, mediatori di trasferimento di atomi di idrogeno **Schema 26 (b)** e mediatori di trasferimento di idruri **Schema 26(c)** [45].



Schema 26: Diverse tipologie di mediatori a seconda del processo da mediare

L'uso dei mediatori è positivo perché, durante il processo, tendono ad essere rigenerati in situ e di conseguenza è possibile usarli in quantità catalitiche, inoltre molto spesso vanno a favorire la selettività dei processi eliminando così la produzione di prodotti secondari.

1.2.4 Celle elettrochimiche e parametri operativi

La conduzione di un'elettrosintesi richiede un'accurata selezione della configurazione della cella e dei parametri di processo, fattori che determinano in modo cruciale la selettività, la resa e la riproducibilità della trasformazione sintetica.

Il primo fattore da considerare è la geometria del reattore, si possono avere:

- *Celle Non Divise*: anodo e catodo sono immersi nella medesima soluzione. Rappresentano la scelta più semplice dal punto di vista pratico, infatti, sono facili da montare, economiche e riducono al minimo la resistenza elettrica. Queste possono essere utilizzate quando le specie generate al catodo non rischiano di reagire o decomporsi andando a toccare l'anodo o viceversa.
- *Celle Divise*: anodo e catodo si trovano in due compartimenti distinti separati da un setto poroso o da una membrana a scambio ionico. Questa configurazione si usa quando è necessario isolare i reagenti o i prodotti dal controelettrodo, evitando che l'anodo degradi ciò che si è formato al catodo o che avvengano reazioni secondarie indesiderate.

Oltre alla geometria della cella, la scelta dei materiali elettrodici gioca un ruolo determinante sull'esito della reazione. L'elettrodo, infatti, non funge da semplice conduttore di carica, ma la sua superficie interagisce con le specie in soluzione modulando la cinetica del trasferimento elettronico e l'eventuale insorgenza di processi catalitici.

In un sistema elettrochimico la reazione avviene sull'*elettrodo di lavoro*, che funge da catodo nelle riduzioni e da anodo nelle ossidazioni. La scelta del materiale per questo elettrodo, che può essere ad esempio glassy-carbon, grafite, platino o superficie di metalli di transizione, viene guidata principalmente dalla sua stabilità chimica e dalla sovratensione rispetto a reazioni parassite.

Parallelamente, per chiudere il circuito è necessaria la presenza di un *controelettrodo* sul quale deve avvenire un processo redox opposto a quello dell'elettrodo di lavoro, il controelettrodo può comportarsi da *elettrodo inerte*,

sul quale avviene l'ossidazione o la riduzione del solvente/additivo, oppure da *elettrodo sacrificale* (solo anodo può essere sacrificale) (es. zinco, alluminio), la cui dissoluzione anodica viene sfruttata per bilanciare il processo catodico evitando l'ossidazione dei reagenti organici presenti in soluzione.

Oltre alla geometria del reattore e alla natura degli elettrodi, un altro aspetto fondamentale per il successo di un'elettrosintesi è la scelta del sistema solvente-elettrolita, ovvero il mezzo all'interno del quale avviene il trasporto di carica. Il solvente costituisce il vero e proprio mezzo di reazione e deve garantire un buon equilibrio tra la solubilità dei reagenti organici e la conducibilità della soluzione. Per selezionarlo si considerano principalmente tre proprietà: la finestra elettrochimica, la costante dielettrica e l'attività protonica. La finestra elettrochimica definisce l'intervallo di potenziali entro cui il solvente rimane inerte, evitando che subisca reazioni parassite di ossidazione o riduzione; per questo motivo si usano spesso solventi aprotici polari come l'acetonitrile o la dimetilformammide, noti per la loro elevata stabilità redox. La costante dielettrica, invece, misura la capacità del solvente di dissociare gli elettroliti, riducendo così la resistenza del sistema e limitando la caduta ohmica. Infine, nei solventi protici come gli alcoli, la presenza di protoni può interagire con gli intermedi radicalici o gli anioni che si formano durante il processo, guidando direttamente l'esito della reazione.

Poiché la maggior parte dei solventi organici ha una conducibilità molto scarsa, si rende indispensabile l'aggiunta di un elettrolita di supporto per consentire il passaggio di corrente ionica tra gli elettrodi. L'elettrolita è costituito da sali elettrochimicamente inerti nella finestra operativa scelta; tra i più usati troviamo i sali di tetraalchilammonio, apprezzati per la loro ottima solubilità in ambiente organico e l'ampia stabilità. Oltre ad abbassare la resistenza della soluzione, la presenza dell'elettrolita in concentrazioni elevate (solitamente tra le 10 e le 100 volte quella del substrato) annulla la migrazione delle specie elettroattive sotto l'effetto del campo elettrico, assicurando che il reagente si muova verso l'elettrodo esclusivamente per diffusione.

Infine, l'efficienza del processo elettrochimico dipende dal regime operativo adottato. L'elettrosintesi può essere condotta a potenziale controllato (potenziostatica), tecnica che garantisce un'elevata selettività riducendo al minimo i processi secondari, oppure a corrente controllata (galvanostatica), molto più versatile e semplice da implementare su scala applicativa. Il monitoraggio della reazione si effettua valutando la carica totale erogata (F/mol) e calcolando l'efficienza faradica (o di corrente), ovvero la quota di carica effettivamente convertita nel prodotto desiderato ^[46].

1.2.5 Elettrosintesi: dalla corrente continua alla polarità alternata rapida

Tradizionalmente, la quasi totalità delle reazioni elettrosintetiche viene condotta in condizioni di corrente continua (DC, *Direct Current*). In queste condizioni, la polarità degli elettrodi rimane invariata nel tempo, determinando un flusso monodirezionale di elettroni che promuove i processi di ossidazione all'anodo e di riduzione al catodo.

Un'alternativa alla corrente continua è la corrente alternata (AC, *Alternating Current*), in cui il flusso di elettroni non è più monodirezionale ma oscilla continuamente tra i due elettrodi secondo forme d'onda specifiche. Sebbene la corrente alternata trovi da tempo ampia applicazione in settori quali l'elettroanalisi o l'elettrodeposizione, il suo impiego nella sintesi organica è rimasto per decenni un territorio quasi inesplorato. I primi studi condotti nel corso del Novecento avevano infatti portato alla convinzione che l'uso dell'AC non offrisse reali benefici, poiché i prodotti ottenuti risultavano del tutto sovrapponibili a quelli isolati in corrente continua. Questa apparente assenza di vantaggi ha frenato per molto tempo lo sviluppo della tecnica in ambito sintetico.

La vera svolta si è avuta di recente con l'introduzione della polarità alternata rapida (rAP, *rapid Alternating Polarity*), basata sull'impiego di forme d'onda quadre ad alta frequenza. Questa modalità operativa permette di invertire la

polarità degli elettrodi in scala temporale di millisecondi, mantenendo costante la corrente o il potenziale. L'ipotesi fondamentale su cui si basa la rAP è che, modulando la frequenza di inversione della polarità, sia possibile differenziare i processi elettrochimici non più solo in base al loro potenziale di redox, ma in base alla loro cinetica di reazione. Se la velocità di inversione della carica all'elettrodo è superiore alla velocità con cui avviene una determinata trasformazione chimica o uno stadio di trasferimento elettronico lento, tale processo viene soppresso. Al contrario, i processi elettrochimici più veloci continuano ad avvenire liberamente. La rAP introduce quindi una nuova dimensione nel controllo della chemo- e regioselettività. Alternando rapidamente la carica, è possibile intercettare intermedi transienti e guidare in modo selettivo trasformazioni su molecole ad elevata complessità funzionale, evitando reazioni collaterali o la degradazione di gruppi sensibili che avverrebbero inevitabilmente in regime di corrente continua ^[47] ^[48].

1.2.6 L'elettrochimica in industria

Negli ultimi anni le reazioni elettrochimiche stanno prendendo piede, oltre che in ambito accademico, anche in ambito industriale. Questo grazie al fatto che anziché usare i classici reattivi tossici o costosi, l'elettrochimica usa direttamente l'elettrone, che è il reagente più pulito ed economico in assoluto. Quando si passa dalla scala di laboratorio a quella industriale, però, le priorità cambiano. Se in laboratorio si lavora spesso a potenziale controllato per avere la massima selettività, negli impianti industriali si sceglie quasi sempre di operare a corrente costante per garantire una produzione continua ed elevata nel tempo.

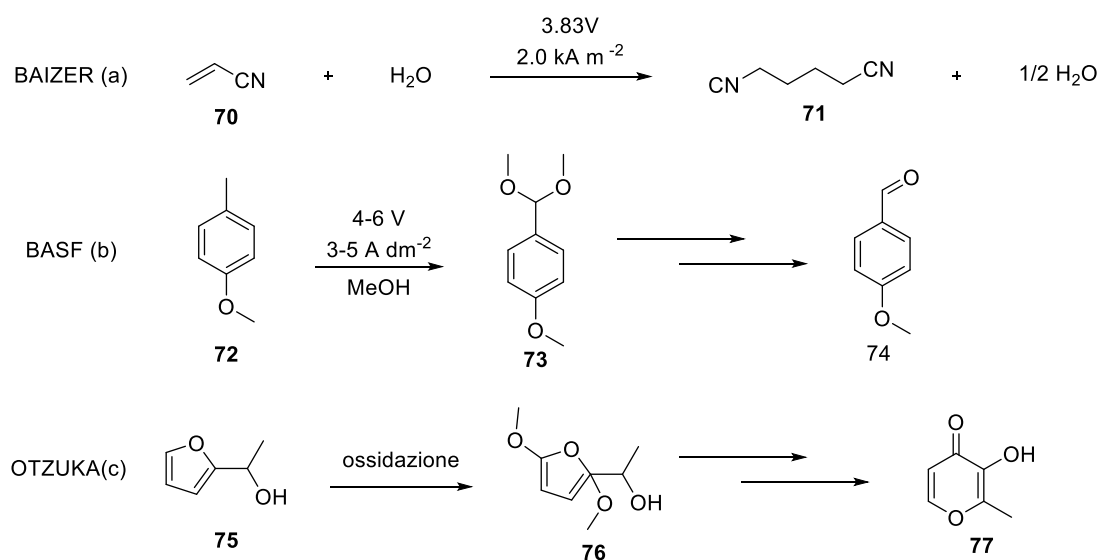
Per rendere un processo conveniente dal punto di vista economico, si lavora solitamente a densità di corrente (J) comprese tra 10 e 30 mA/cm^2 , poiché inferiori richiederebbero superfici elettrodiche troppo estese e impianti molto più costosi. Allo stesso tempo, è fondamentale mantenere un'elevata efficienza Faradica (idealmente superiore al 70 – 80%), sia per contenere i consumi

energetici sia per evitare reazioni parassite di sovra-ossidazione o sovra-riduzione del reagente.

Anche la geometria dei reattori cambia: al posto delle celle statiche (*batch*) si usano quasi sempre i reattori a flusso continuo. In questi sistemi la soluzione scorre velocemente sugli elettrodi, migliorando il trasferimento di massa e riducendo le reazioni secondarie. Inoltre, il passaggio alla grande scala (*scale-up*) risulta molto semplice. Invece di costruire un singolo reattore enorme, di difficile gestione, si affiancano più celle a flusso standardizzate con configurazioni filter-press, aumentando la produzione per semplice moltiplicazione dei moduli (*numbering-up*).

L'utilità pratica dell'elettrosintesi è dimostrata da diversi impianti già attivi da anni. L'esempio più famoso è il processo Baizer o Monsanto per la produzione dell'adiponitrile **71** utilizzato per la sintesi di polimeri come il nylon-6,6.

Altri esempi importanti sono la produzione della fragranza lysmeral **74** da parte di BASF, per ossidazione elettrochimica, e il Processo Otsuka per la sintesi del Maltolo **77**^[49] [Schema 27].



Schema 27: Principali processi di interesse industriale

1.2.7 Vantaggi dell'elettrochimica nel contesto della *Green Chemistry*

Negli anni la necessità sempre maggiore di tutelare il clima ha coinvolto in modo crescente qualsiasi ambito della società, compreso l'ambiente chimico, dove è nato il concetto di *Green Chemistry*. Infatti, negli ultimi anni si sta lavorando molto per trovare tecniche innovative e *green* che possano portare alla produzione di prodotti desiderati. Le normali procedure di sintesi prevedono spesso molti step di reazione prima di arrivare al prodotto finale e questo comporta la formazione di grandi quantità di scarti, costi elevati di produzione e lunghe tempistiche. Al contrario, una sintesi organica efficiente dovrebbe essere caratterizzata dal più basso numero di step, condizioni blande, da un'elevata selettività e dalla possibilità di attingere ad una vasta varietà di reagenti di partenza con minimo costo, il tutto mantenendo bassa la produzione di scarti e i rifiuti.

Un'alternativa *green* e maggiormente ecosostenibile alle metodologie sintetiche tradizionali è rappresentata dall'elettrochimica organica. Vi sono molteplici ambiti in cui l'elettrochimica può contribuire direttamente alla tutela ambientale, tra cui la produzione sostenibile di energia, il monitoraggio in tempo reale dei processi chimici, il trattamento di inquinanti complessi mediante elettro-incenerimento e l'elettrosintesi di prodotti ad alto valore aggiunto.

In particolare, l'elettrosintesi si è affermata come una valida ed efficiente metodologia alternativa alla chimica organica classica per promuovere trasformazioni redox. Il vantaggio cardine di questo approccio risiede nell'impiego dell'elettrone stesso come reagente pulito e privo di massa (*traceless reagent*), in grado di sostituire gli agenti ossidanti e riducenti stechiometrici tradizionali, spesso tossici, costosi o difficili da smaltire.

Anche se il passaggio elettrochimico è solitamente solo una parte di una sequenza a più fasi, costituisce un processo chiave per la generazione di intermedi reattivi.

Le reazioni elettrochimiche avvengono grazie agli elettrodi, anodo e catodo, i quali promuovono lo spostamento degli elettroni: il loro uso, è uno dei vantaggi della tecnica elettrochimica, poiché è possibile modulare il loro potenziale a seconda della reazione in quanto possono essere composti da diversi materiali e metalli. Uno dei principali vantaggi è che non si degradano, e possono essere facilmente riutilizzati. Infine, uno dei punti a favore della tecnica è che le reazioni elettrochimiche avvengono in condizioni blande, pressione atmosferica e temperatura ambiente, ma soprattutto in presenza di specie non dannose, infatti gli eventuali intermedi più reattivi, i radicali, vengono generati in situ per poi reagire e convertirsi nel prodotto finale. Tuttavia, definire la tecnica elettrochimica come un metodo totalmente green è sbagliato e contraddittorio, questo perché non rispetta in pieno tutti i 12 principi della *Green Chemistry*. Tra i principali ostacoli c'è la necessità di utilizzare degli additivi elettrolitici di supporto, di solito si tratta di sali, come per esempio i sali di tetraalchilammonio che presentano un'ottima stabilità elettrochimica e una buona solubilità in solventi organici, ma, essendo abbastanza lipofili devono essere purificati e di conseguenza diventano fonte di rifiuti. Così come gli elettroliti, anche i mediatori chimici, spesso usati in queste reazioni, diventano un problema per l'ecosostenibilità. Una possibile soluzione risiede nell'uso di additivi e mediatori immobilizzati su particelle, mediatori immobilizzati sugli elettrodi stessi ed infine l'uso di sistemi bifasici e termomorfi. Un altro problema nell'ecompatibilità della tecnica è l'utilizzo di solventi organici come l'acetonitrile, il THF e il metanolo, di conseguenza per rispettare i principi della *Green Chemistry*, si è cercato sempre più di sostituirli con l'acqua. Con l'incremento dello studio delle reazioni in acqua, si è sviluppato anche lo sfruttamento degli elettroliti a base d'acqua come sostitutivi dei classici elettroliti. Gli elettroliti a base d'acqua presentano una conduttività specifica maggiore rispetto agli elettroliti organici, questo porta a tensioni di cella molto più bassi e il tutto si traduce in una minor perdita di energia. Nonostante però il loro sempre più importante sviluppo, resta il problema della solubilità in quanto

molto difficilmente i reagenti organici tendono a solubilizzarsi in acqua. Un raro esempio di reazione organica in acqua è l'idrogenazione elettrocatalitica di composti insaturi: questo tipo di reazione avviene come le classiche idrogenazioni, la differenza vantaggiosa sta nel fatto che non si usano platino, palladio o nichel Raney, ma gli idruri metallici si sviluppano direttamente sulla superficie del catodo in seguito alla riduzione dei protoni evitando lo sviluppo di idrogeno gassoso, inoltre la reazione avviene a pressione atmosferica e a temperatura ambiente^[49].

I molteplici punti di contatto e le sinergie tra le metodologie elettrochimiche e la filosofia della sostenibilità ambientale sono riassunti nella [Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.], che illustra come l'elettrosintesi organica si relazioni direttamente ai principi cardine della Green Chemistry.

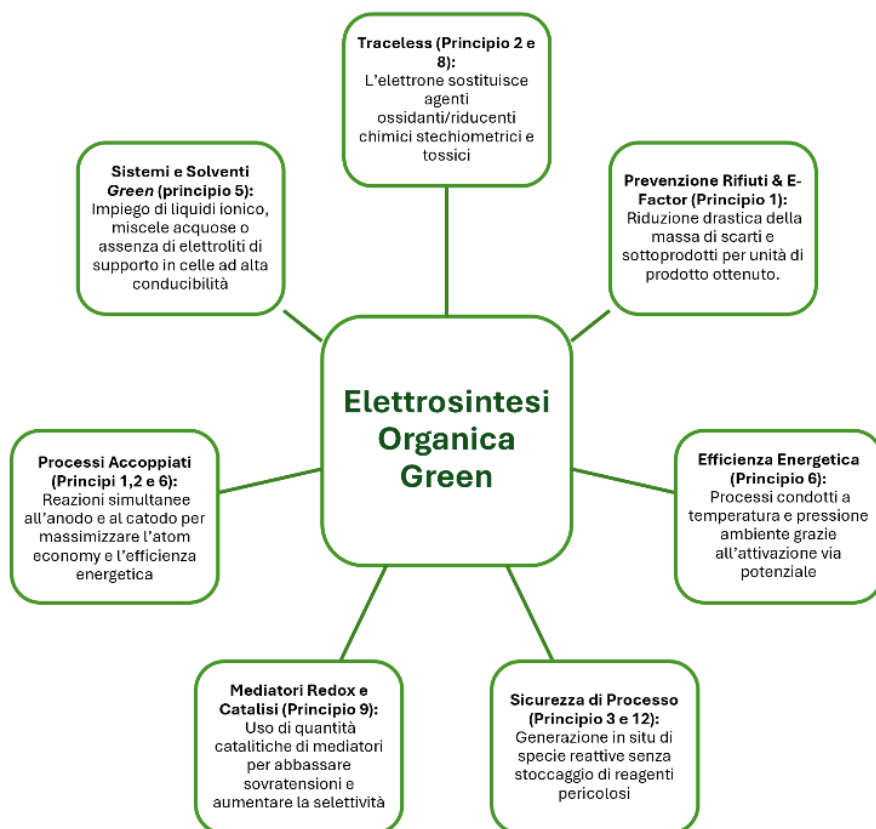
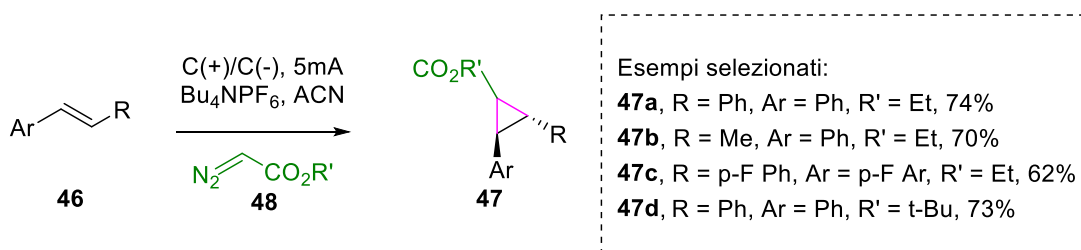


Figura 10: Relazione sintetica tra l'elettrosintesi organica e i principi della Green Chemistry formulati da Anastas e Warner

2. Scopo della tesi

Questo lavoro trae ispirazione da un lavoro del 2019 (Angew, Chem. Int. Ed.)^[33], in cui la ciclopropanazione mediante l'uso di ilidi di iodonio veniva condotta per via fotochimica. Altri studi pregressi hanno descritto la sintesi del ciclopropano in modo elettrochimico, in particolare, nel 2023 Rynicka-Jasinska et al. hanno sviluppato un metodo per l'ottenimento del ciclopropano **47** tramite la cicloaddizione del catione radicale delle olefine con il diazocomposto **48**^[50][Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.].



Schema 28: Sintesi Elettrochimica Ciclopropano di olefine con diazocomposto

Con l'intento di superare i problemi di tossicità dei diazo-derivati e le difficoltà di scalabilità della luce visibile, questo lavoro si propone di sviluppare una metodologia di ciclopropanazione elettrochimica basata sull'impiego delle ilidi di iodonio. Sfruttando l'elettrone come reagente pulito, il protocollo garantisce una trasformazione sostenibile e atom economy, con l'obiettivo di confermare l'applicabilità su una diversa gamma di olefine.

3 Risultati e discussione

Sulla base delle premesse teoriche e con l'obiettivo di sviluppare una nuova strategia di ciclopropanazione elettrochimica, l'attività sperimentale è stata articolata in quattro fasi principali:

1. Sintesi e caratterizzazione delle ilidi di iodonio di partenza, impiegate come precursori carbenici.
2. Caratterizzazione voltammetrica delle ilidi mediante voltammetria ciclica (CV) per definire la corretta finestra di potenziale operativa e capire il potenziale redox delle specie reattive.
3. Esplorazione dello scope di reazione su una serie di olefine diversamente funzionalizzate
4. Sintesi del 1,1-difeniletilene tramite reazione di Wittig e successiva ottimizzazione della ciclopropanazione elettrochimica di tale olefina, quale intermedio chiave per la sintesi della Cibenzolina

3.1 Sintesi dell'ilide di partenza

La prima fase del lavoro ha riguardato la preparazione delle ilidi di iodonio **49** e **50**, in particolare sono state sintetizzate due ilidi: una derivante dall'acido di Meldrum [Figura 11 (a)] e un'altra derivante dal dimetilmalonato [Figura 11 (b)]. Di seguito viene riportata la struttura molecolare delle due ilidi:

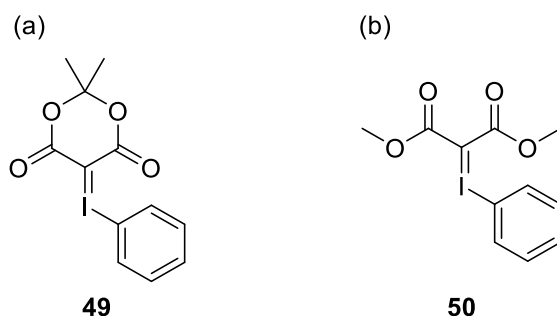
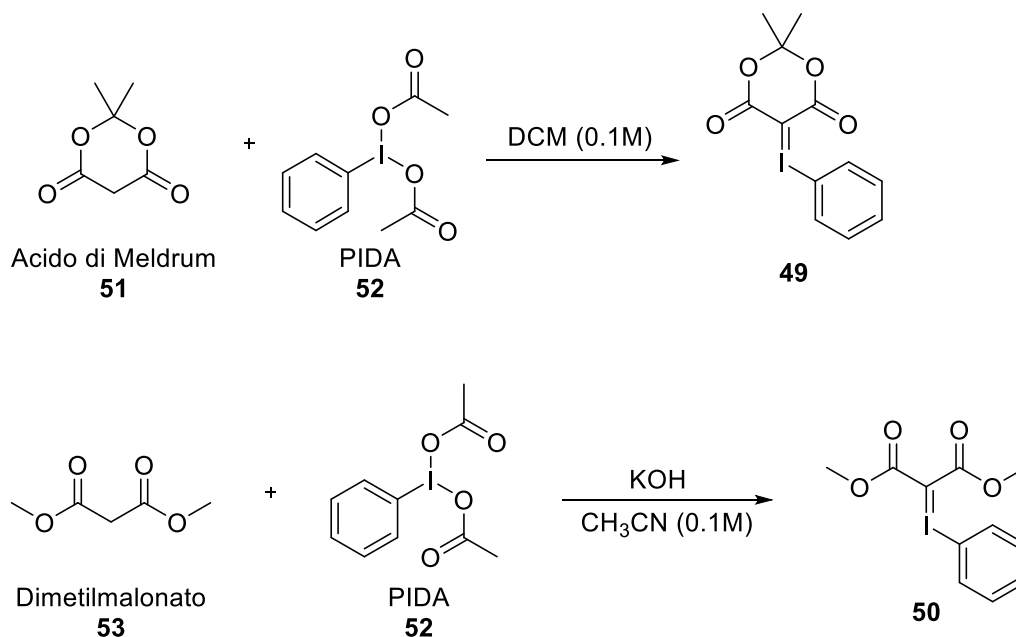


Figura 11: (a) ilide di iodonio ottenuta partendo da acido di Meldrum, (b) ilide di iodonio ottenuta partendo da dimetilmalonato

In generale l'ilide **49** si è ottenuta facendo reagire l'acido di Meldrum **51** con diacetossiodobenzene (PIDA) **52** in DCM [Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.], mentre l'ilide **50**, facendo reagire dimetilmalonato **53** con PIDA **52** e KOH in CH₃CN [Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.]. Di seguito vengono riportate le reazioni di sintesi delle ilidi **49** e **50** ^[33]:



*Schema 29: Reazioni per la sintesi delle ilidi **49** e **50** che verranno utilizzate in seguito per le reazioni di ciclopropanazione elettrochimica*

Come vedremo più avanti, le ilidi di iodonio sintetizzate sono risultate i substrati fondamentali per le successive reazioni elettrochimiche di ciclopropanazione. Le ilidi di iodonio risultano instabili a temperatura ambiente e alla luce, infatti quando si lavora con esse è importante mantenerle sempre al fresco e al buio utilizzando bagni di ghiaccio e utilizzare vial oscurate.

3.2 Analisi voltammetrica e individuazione del potenziale di lavoro

Nell'ambito dell'elettrosintesi organica, la voltammetria ciclica (CV) rappresenta uno strumento preliminare essenziale di indagine diagnostica. Il suo ruolo primario risiede nella determinazione accurata dei potenziali di riduzione o di ossidazione delle specie elettroattive presenti nella miscela di reazione, consentendo di stabilire la mappa dei comportamenti redox del sistema. L'analisi del voltammogramma registrato permette di identificare chiaramente la "finestra di potenziale" operativa e di definire il potenziale ottimale da applicare nelle successive elettrolisi preparative (a potenziale controllato). Attraverso questo screening preliminare è possibile individuare le condizioni ideali per promuovere la generazione selettiva degli intermedi reattivi di interesse, evitando al contempo processi parassiti indesiderati delle specie presenti o la decomposizione del sistema solvente-elettrolita di supporto ^[44]. Di seguito vengono riportati i voltammogrammi del bianco [Figura 12] e dell'ilide derivante dall'acido di Meldrum [Figura 13]:

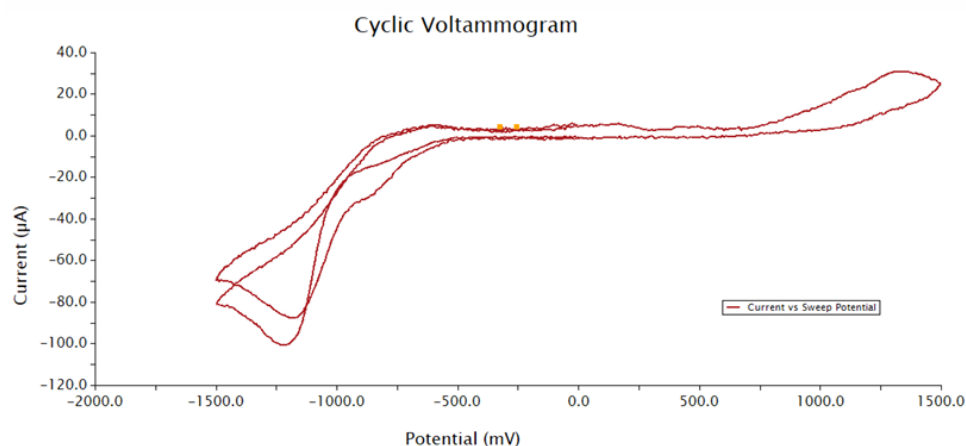


Figura 12: Voltammogramma ciclico del bianco: sistema solvente/elettrolita di supporto.

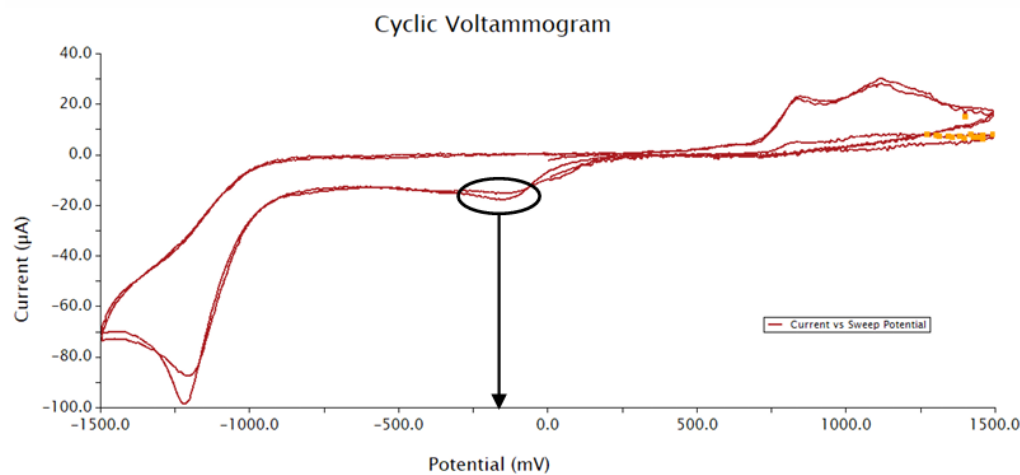


Figura 13: Voltammogramma dell'ilide registrato nelle medesime condizioni del solvente/elettrolita

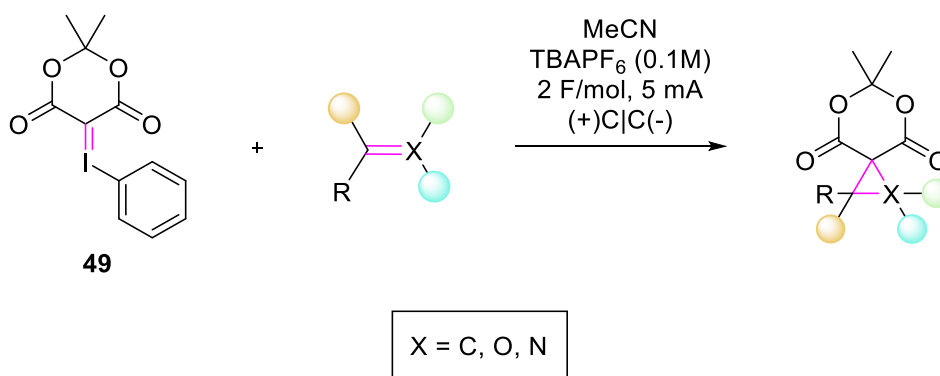
Come per ogni studio di voltammetria ciclica si esegue in primis il bianco registrando lo spettro del sistema solvente/elettrolita di supporto così da determinare la finestra elettrochimica utile [Figura 12].

Dopodichè si va studiare il campione di interesse, dal voltammogramma dimostrato nella Figura 13 si può dire che il segnale catodico a circa -1.20V fa parte della corrente di fondo del sistema solvente/elettrolita. L'aggiunta del substrato evidenzia invece una risposta elettrochimica a potenziali molto più blandi: si osserva infatti la comparsa di un picco di riduzione irreversibile a circa -0.15V [Figura 13], attribuibile alla riduzione dello starting material. Inoltre, nella successiva scansione anodica, si osservano due distinti picchi tra +0.80V e +1.20V, attribuibili ai processi di ossidazione del composto in esame. L'individuazione della riduzione del substrato a un potenziale così basso (-0.15V) è un dato positivo poiché permette di lavorare con bassi parametri di potenziale garantendo la selettività del processo.

3.3 Esplorazione reattività

3.3.1 Olefine esplorate e relativi prodotti di ciclopropanazione

Dopo aver sintetizzato le ilidi di partenza ed eseguito le indagini voltammetriche per definire la finestra di potenziale operativa, l'attenzione si è focalizzata sull'esplorazione della reattività del sistema verso un'ampia varietà di substrati insaturi. La reazione generale prevede l'addizione elettrochimica dell'ilide di iodonio al legame multiplo target, operando in una cella non divisa in presenza di acetonitrile (MeCN) come solvente [Schema 30].



Schema 30: Reazione generica della ciclopropanazione elettrochimica, la reazione viene condotta a 5 mA impiegando elettrodi in grafite e applicando una quantità di carica pari a 2 F/mol

In particolare, la reazione elettrochimica è stata testata impiegando diversi doppi legami come trapping [Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.][Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.]. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la tolleranza e la reattività del sistema rispetto a diversi gruppi funzionali e determinare la loro l'influenza sugli effetti elettronici e sterici. I relativi prodotti ottenuti sono riportati di seguito insieme alle rispettive rese [Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.]. Si specifica che tali valori si riferiscono all'applicazione di un protocollo

sintetico unificato e non ottimizzato per i singoli substrati, volto esclusivamente a verificare la tolleranza ai gruppi funzionali e i limiti strutturali della reazione.

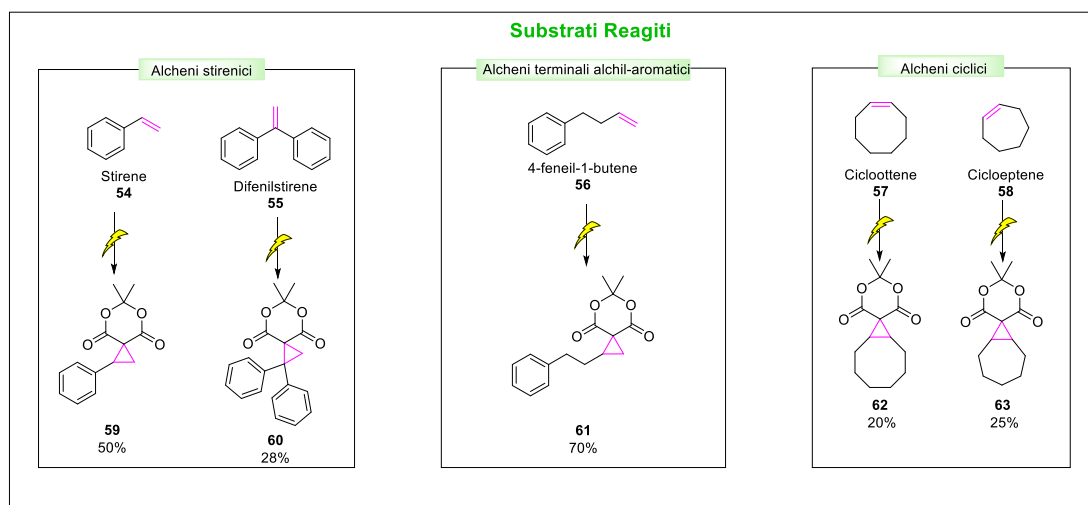


Figura 14: Substrati reagiti con rispettivi prodotti e rese

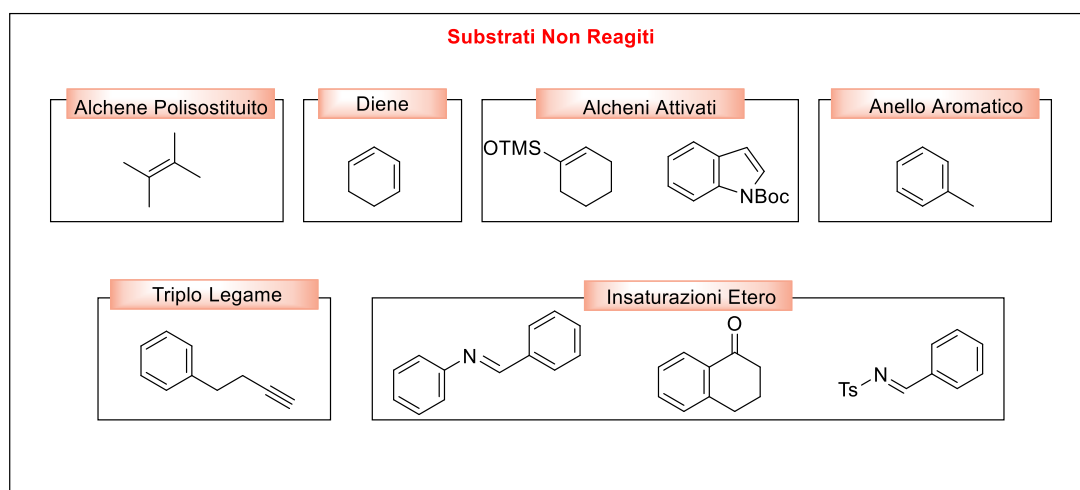


Figura 15: Substrati non reagiti

Come evidenziato nella [Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.], l'efficienza della reazione di ciclopropanazione elettrochimica risulta strettamente dipendente dalle caratteristiche steriche ed elettroniche dell'olefina di partenza.

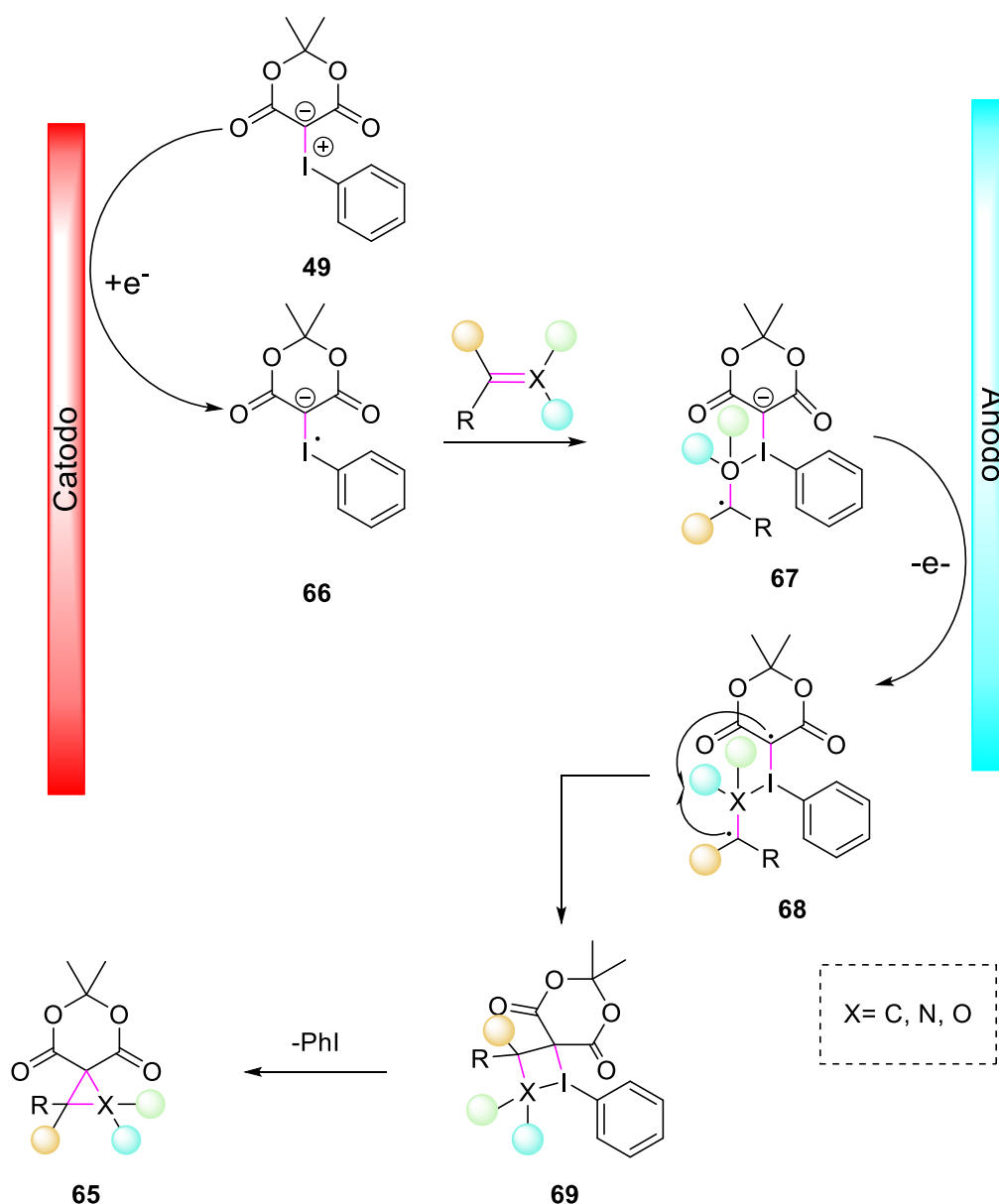
Il protocollo ha mostrato un'eccellente applicabilità verso gli alcheni terminali, in particolare, l'impiego del 4-fenil-1-butene ha fornito l'addotto ciclopropanoico **61** con una resa isolata molto buona (70%). Questo andamento suggerisce che la reattività del sistema sia favorita su doppi legami alifatici terminali e isolati, i quali risentono in misura minore impedimenti sterici ed

effetti elettronici. Nel caso dello stirene, da cui si è ottenuto l'addotto **59** con una resa del 50%, la coniugazione diretta del doppio legame con l'anello aromatico potrebbe parzialmente delocalizzare la densità elettronica, giustificando la resa minore rispetto al 4-fenil-1-butene, in cui il doppio legame è isolato dalla catena alchilica. Nel caso dell'1,1-difenile si può notare una resa del 28% questa resa, oltre che alla questione di cui si è parlato prima per quanto riguarda la coniugazione diretta con i fenili, probabilmente è anche dovuta al fatto che questo composto ossida molto facilmente formando il benzofenone. Per quanto riguarda i cicloalcheni interni **57** e **58**, la reazione ha condotto alla formazione dei rispettivi addotti endociclici **62** e **63** con rese isolate modeste, comprese tra il 20 e il 25%. Questo decremento nell'efficienza sintetica rispetto alle olefine terminali può essere sperimentalmente attribuito alla natura interna del doppio legame e alla differente tensione d'anello dei sistemi ciclici, fattori che influenzano la cinetica di addizione dell'intermedio reattivo. Al contrario, l'introduzione di importanti impedimenti sterici o di gruppi fortemente elettron-attrattori ha delineato i limiti sintetici del metodo. Come evidenziato nella [Figura 10], l'impiego di substrati caratterizzati da doppi legami altamente sostituiti o dalla presenza di eteroatomi non ha consentito l'isolamento dei corrispondenti prodotti di ciclopropanazione. In questi specifici casi, si può ipotizzare che la ridotta reattività intrinseca dell'olefina o la possibile coordinazione/interferenza dell'eteroatomo con il sistema elettrochimico abbiano indirizzato il processo verso decorsi di reazione secondari non desiderati, portando alla degradazione del materiale di partenza o alla formazione di sottoprodotti complessi.

Secondo quanto descritto in letteratura ^[50] ^[33] si può provare a ipotizzare un meccanismo di reazione.

Il ciclo ha inizio al catodo, dove l'ilide di iodonio **49** subisce una riduzione monoelettronica ($+1e^-$) che porta alla formazione di un radicale anionico intermedio **66**. Questo radicale intermedio, altamente reattivo, subisce l'addizione chemio- e regioselettiva sul doppio legame dell'olefina (*trapping agent*), generando un nuovo radicale alchilico carbonioso vicinale **67**.

Successivamente, all'anodo, tale specie subisce un'ossidazione monoelettronica ($-1e^-$) con conseguente chiusura intramolecolare **68**. Questo stadio porta alla formazione di un intermedio ciclico a quattro membri contenente lo iodio **69** (un ciclo eteroatomico transitorio o iodonio-ciclo), il quale, in seguito all'espulsione di iodobenzene (PhI) come ottimo gruppo uscente, subisce una chiusura d'anello che fornisce l'addotto ciclopropanico finale dicarbossilico **65**.



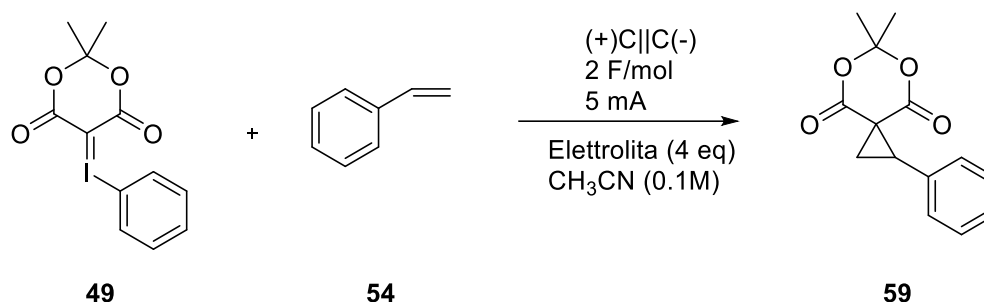
Schema 31: Meccanismo proposto per la ciclopropanazione elettrochimica tra l'ilide **49** e un'olefina

Tuttavia, è necessario specificare e sottolineare che questo meccanismo si basa solo ed esclusivamente su ciò che è descritto in letteratura, esperimenti meccanicistici verranno effettuati in futuro.

3.3.2 Reazioni di ciclopropanazione elettrochimica delle olefine esplorate

Ciclopropanazione Elettrochimica Stirene

Inizialmente si è provato la reazione con il semplice stirene applicando 2 F/mol e 5 mA [Schema 32], in questa prima fase si è cambiato solo l'elettrolita, i dati ottenuti sono dimostrati nella Tabella 1. Altri studi di ottimizzazione della reazione sono ancora in fase di studio.



Schema 32: reazione di Ciclopropanazione Elettrochimica tra Ilide di Iodonio **49** e Stirene

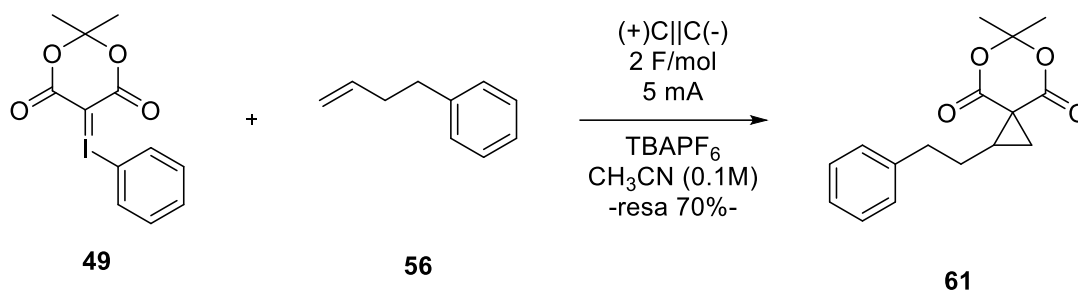
Reazione	Stirene	Corrente	Elettrolita	Resa NMR
SA-19	1 eq	DC	TBAPF ₆	42%
SA-21	3 eq	DC	TBAPF ₆	50%
SA-22	2 eq	DC	Li ⁺ ClO ₄ ⁻	-
SA-23	2.5 eq	DC	Li ⁺ ClO ₄ ⁻	-
SA-24	3 eq	DC	Li ⁺ ClO ₄ ⁻	-

Tabella 1: reazioni di ottimizzazione elettrochimica con stirene

Come si può osservare dalla tabella con questa reazione sono stati provati due diversi elettroliti: TBAPF₆ e Li⁺ClO₄⁻, con quest'ultimo non si è ottenuto alcun prodotto, probabilmente perché, essendo un forte ossidante grazie alla presenza di ossigeno e al Cl⁷⁺, ha ossidato i reagenti prima che la reazione avvenisse.

Oltre questi elettroliti, inizialmente si era provato a utilizzare il TBAPBr, il quale però non ha funzionato perché il bromo tende a reagire con l'elettrochimica.

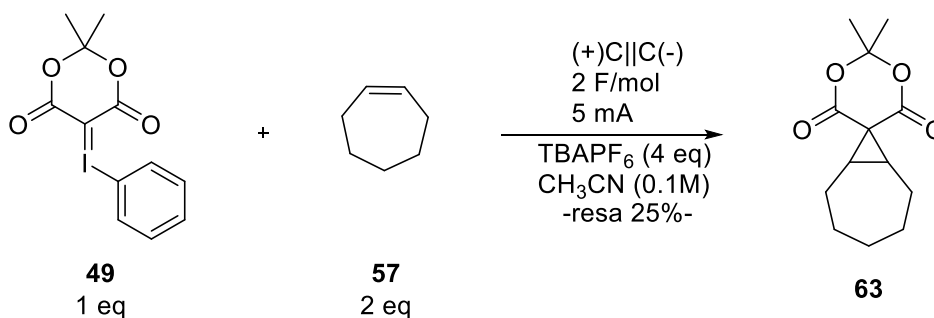
Una volta capito che il miglior elettrolita era il TBAPF₆ si è proseguito con l'esplorazione della reattività delle altre olefine, partendo dallo studio della reattività di 4-fenil-1-butene, per vedere come si comportasse un doppio legame terminale e isolato.



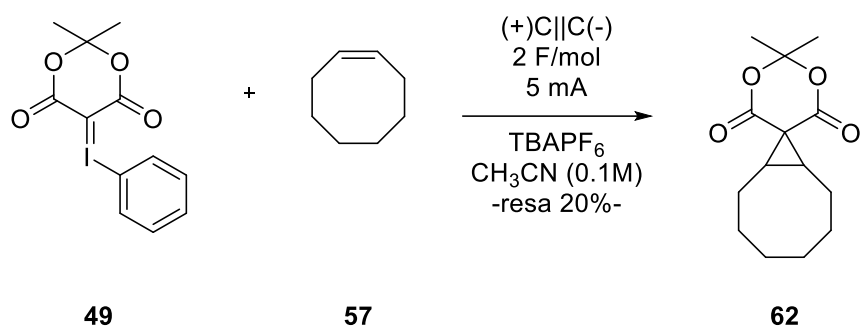
Schema 33: Reazione di ciclopropanazione tra ilide **49** e olefina **56**

Ciclopropanazione Elettrochimica del Cicloeptene e del Cicloottene

Per quanto riguarda la ciclopropanazione dei cicli cicloeptene e cicloottene la reazione è stata svolta applicando 2 F/mol e 5mA; si è riusciti a isolare il prodotto di questa reazione subito la prima volta, con una resa nmr del 25 % per il cicloeptene (prodotto **63**) e del 20 % per il cicloottene.



Schema 34: Reazione di ciclopropanazione elettrochimica tra ilide **49** e cicloeptene



Schema 35: Reazione di ciclopropanazione elettrochimica tra ilide 49 e cicloottene

Una volta esplorate le diverse olefine ci si è focalizzati sulla ciclopropanazione elettrochimica del 1,1-difenilmetilene e sul possibile utilizzo del prodotto isolato da questa reazione come intermedio chiave per la sintesi del farmaco antiaritmico Cibenzolina.

3.3.4 Approccio elettrochimico alla sintesi della Cibenzolina

Tra i diversi substrati esplorati nello studio di reattività, l'1,1-difeniletilene ha mostrato un interesse di primario rilievo. Tale olefina rappresenta infatti la materia prima chiave per l'ottenimento del 6,6-difenil-4,8-diossaspiro[2.5]ottan-4,6-dione, un addotto ciclopropanico dicarbossilico spirociclico che costituisce un intermedio avanzato per la sintesi della **Cibenzolina**, un farmaco antiaritmico id Classe I caratterizzato da un nucleo ciclopropanoico tetrasostituito recante due anelli aromatici e un gruppo iminidazolinico [Figura12]. In particolare, sono stati condotti diversi studi di ottimizzazione [Tabella 2] sulla reazione di ciclopropanazione elettrochimica del 1,1-difeniletilene, il cui prodotto rappresenta un intermedio chiave per l'ottenimento del farmaco target.

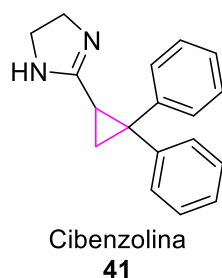
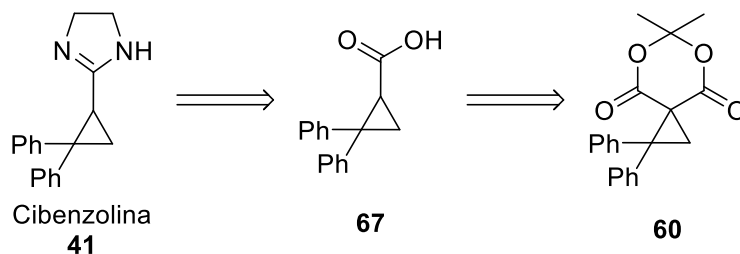


Figura12: Struttura della Cibenzolina

Per contestualizzare l'importanza di questo intermedio nello sviluppo del farmaco target, è stata condotta un'analisi retrosintetica [Schema 36].



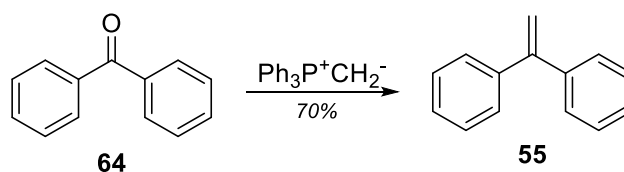
Schema 36: Retrosintesi Cibenzolina

La prima disconnessione retrosintetica (da **41** a **67**) prevede la rimozione dell'anello 2-imidazolico mediante interconversione dei gruppi funzionali, riconducendo la struttura della cibenzolina **41** all'acido 2,2-difenilciclopropanecarbossilico **67**. Il nucleo eterociclico a cinque termini può infatti essere installato tramite condensazione del gruppo carbossilico (o di un suo derivato attivato) con l'1,2-diamminoetano. La successiva disconnessione riconduce l'intermedio ciclopropanico monocarbossilico **67** all'addotto spiro-ciclopropanico dell'acido di Meldrum **60**. Questo intermedio dicarbossilico spirociclico rappresenta il prodotto diretto ottenuto mediante la reazione di ciclopropanazione elettrochimica condotta a partire dall'1,1-difeniletilene sintetizzato (**55**).

Sintesi 1,1-difeniletilene via Wittig

In primis si è andati a sintetizzare l'olefina di partenza, l'1,1-difeniletilene, questa è stata sintetizzata a partire dal benzofenone mediante una reazione di olefinazione di Wittig [Schema 37].

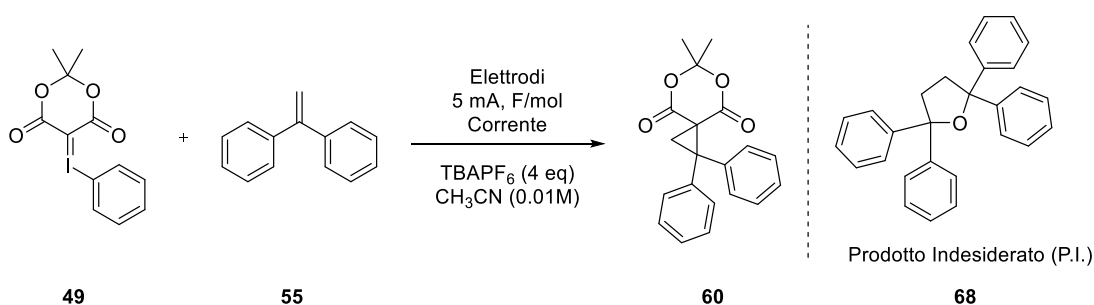
Trattando il bromuro di metiltrifenilfosfonio **65** con idruro di sodio (NaH) in ambiente anidro, si genera *in situ* l'ilide di fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^-$). L'attacco nucleofilo dell'ilide sul gruppo carbonilico del benzofenone porta alla formazione dell'intermedio ossafosfetanico che, attraverso un riarrangiamento concertato con eliminazione di tripfenilfosfinossido ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$), fornisce l'olefina **55** desiderata.



Schema 37: Reazione di Wittig partendo da benzofenone per la sintesi dell'olefina **55**

Ottimizzazione della ciclopropanazione elettrochimica di 55

Ottenuto il precursore olefinico **55**, si è proceduto con uno studio sistematico per l'ottimizzazione della reazione di ciclopropanazione elettrochimica con l'acido di Meldrum [Tabella 2]. Nello specifico, sono stati valutati diversi parametri reazionali, quali la natura dei reagenti, la densità di corrente, il materiale elettrodico (anodo/catodo) e il sistema solvente/elettrolita di supporto [Schema 38].



Schema 38: Reazione tra Ilide di Iodonio **49** e 1,1-difeniletilene per la formazione dell'intermedio **60** necessario per la sintesi della Cibenzolina

Entry	Elettrodi	F/mol	Corrente	Composto 68	Resa
SA-32	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	2 eq	Not isolated
SA-35	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	1 eq	-
SA-36	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	1 eq	Not isolated
SA-37	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	1 eq	P.I. (13%)
SA-39 ^a	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	1 eq	12%
SA-40 ^{a,b}	(+)C GC(-)	2 F/mol	DC	1 eq	13%
SA-41 ^a	(+)C C(-)	2 F/mol	AP (2s)	1 eq	-
SA-42 ^a	(+)C C(-)	6 F/mol	AP (5+20+40s)	1 eq	5%
SA-43 ^a	(+)C C(-)	4 F/mol	AP (60s)	1 eq	Not isolated
SA-44 ^a	(+)C C(-)	14 F/mol	AP (60s)	1 eq	7%

Tabella 2: reazioni di ottimizzazione reazione elettrochimica con 1,1-difeniletilene

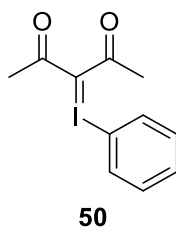
a: Atmosfera Inerte + degasificazione, b: Setacci Molecolari; DC: corrente continua; AP: corrente alternata

Nella tabella 2 sono riportate le diverse ottimizzazioni per lo step fondamentale nella sintesi della Cibenzolina, come si può notare, nelle prime reazioni, dove è stata utilizzata la corrente continua, non si è riusciti a isolare il prodotto poiché il prodotto principale ottenuto è stato il sottoprodotto **68**. Probabilmente la formazione di questo composto è dovuta all'ossidazione del doppio legame dell'olefina, combinata con la presenza di ossigeno disciolto nel mezzo della reazione.

La svolta dell'ottimizzazione si è avuta con l'entry SA-39. L'impiego della corrente alternata, combinata al degasaggio della soluzione sotto atmosfera inerte si è rilevata fondamentale per guidare la reazione verso il prodotto desiderato. Nello specifico la corrente alternata, invertendo ciclicamente la polarità degli elettrodi, previene la sovraossidazione dell'olefina, mentre il degasaggio rimuove completamente l'ossigeno molecolare, responsabile di processi ossidativi competitivi. L'azione combinata di queste due condizioni evita la formazione del composto **68** e permette l'efficiente addizione dell'ilide al doppio legame.

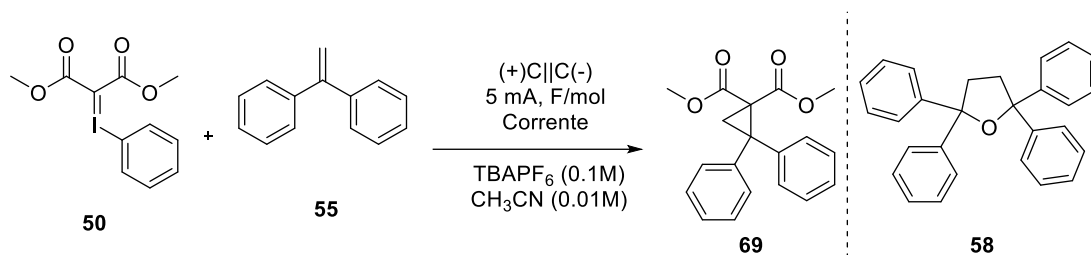
Ciclopropanazione elettrochimica con ilide derivante da malonato (50)

Durante le varie prove si è pensato anche di partire da un'ilide diversa (**50**) per ottenere l'intermedio intermedio **69**, che risulta essere molto simile a quello derivante dall'acido di Meldrum (**60**)



Schema 39: Ilide di iodonio ottenuta a partire dal malonato

Una volta isolata l'ilide di iodonio con il metodo precedentemente descritto [Schema 29] , questa è stata usata per la reazione elettrochimica di ciclopropanazione. Nella [tabella 3] sono descritte le condizioni preliminari che sono state provate.



Schema 40: Reazione di Ciclopropanazione Elettrochimica tra ilide 50 e olefina 55 per la sintesi dell'intermedio necessario per la sintesi della Cibenzolina

Entry	Elettrodi	F/mol	Corrente	Composto 2	Resa
SA-51 ^a	(+)C C(-)	12 F/mol	AP (60 s)	1.5 eq	Not isolated
SA-52 ^a	(+)C C(-)	6 F/mol	DC	1.5 eq	-
SA-53 ^a	(+)C C(-)	14 F/mol	AP (60 s)	1.5 eq	Not isolated
SA-56 ^a	(+)C C(-)	18 F/mol	AP (100 s)	2 eq	P.I. 13%

Tabella 3: reazioni di ottimizzazione reazione elettrochimica tra ilide 50 e 1,1-difeniletilene

a: Atmosfera Inerte + degasificazione, b: Setacci Molecolari; DC: corrente continua; AP: corrente alternata

Come si evince dalla tabella, la procedura non ha dato i risultati sperati. . La reazione vede differenti problematiche, prima di tutto, dalle varie analisi GC-MS effettuate, si è notata la presenza di un picco di interesse il cui peso molecolare e la cui frammentazione potevano essere ricondotti al prodotto desiderato. Tuttavia, non se ne ha la certezza in quanto la bassa resa e l'instabilità del composto non hanno permesso di isolare il prodotto desiderato e caratterizzarlo. Tra le altre cose, anche l'instabilità dello stesso starting material possono aver contribuito alla non riuscita della reazione con risultati soddisfacenti. .

4 Conclusioni e prospettive future

In questo lavoro di tesi è stata esplorata con successo l'applicabilità dell'elettrochimica alla reazione di ciclopropanazione, sfruttando le ilidi di iodonio come intermedi reattivi nei confronti di un'ampia gamma di substrati insaturi. L'analisi condotta sui diversi doppi legami ha permesso di tracciare un quadro chiaro sulla tolleranza ai gruppi funzionali e sui limiti sterici ed elettronici del sistema. Il protocollo si è dimostrato particolarmente efficace e versatile con le olefine terminali, come dimostrato dall'ottima resa ottenuta con il 4-fenil-1-butene, mentre ha mostrato una reattività più contenuta in presenza di doppi legami coniugati o di sistemi ciclici interni, a causa del maggior ingombro sterico e della delocalizzazione della densità elettronica. Inoltre, la mancata reattività osservata con substrati fortemente sostituiti o recanti eteroatomi ha delineato chiaramente i confini operativi dell'attuale approccio unificato. Un passaggio fondamentale di questo percorso è stato lo studio dedicato all'1,1-difeniletilene, sintetizzato tramite reazione di Wittig a partire dal benzofenone. Questo substrato ha rappresentato una sfida centrale nel lavoro. La svolta si è avuta introducendo l'uso della corrente alternata in combinazione con un'atmosfera inerte riuscendo così a prevenire i processi ossidativi irreversibili a carico del doppio legame, sopprimendo la via di degradazione e consentendo il trapping dell'ilide per isolare l'addotto spirociclico desiderato.

Questo risultato apre la strada agli sviluppi futuri del progetto, che si focalizzeranno in primo luogo sul completamento della sintesi totale della Cibenzolina

Oltre alla sintesi del farmaco target, le prospettive a lungo termine prevedono un ampliamento generale della reattività della metodologia elettrochimica. Si lavorerà in modo sistematico sull'ottimizzazione dei parametri di reazione per incrementare le rese complessive sui substrati attualmente meno efficienti. In

quest'ottica, la reazione verrà testata su nuove tipologie di sistemi insaturi, inclusi alchini, alleni e doppi legami elettron-ricchi.

Infine, parallelamente agli obiettivi sintetici, l'attività futura si concentrerà sull'approfondimento del meccanismo di reazione. Poiché l'ipotesi attuale si basa su evidenze riportate in letteratura per sistemi analoghi, verranno pianificati esperimenti dedicati per confermare la sequenza dei trasferimenti elettronici.

5 Parte Sperimentale

Durante l'esecuzione della parte sperimentale ci si è avvalsi degli strumenti e dei materiali di seguito indicati.

Per la caratterizzazione dei composti:

- Spettrometro Bruker NMR AV 200, 300, 400 e 700 MHz
- “Thermo scientific” Focus GC-DSQ II

Per le tecniche cromatografiche:

- Silica gel Sigma-Aldrich High-purity grade (9385), pore size 60° A (230 400 mesh)
- Gel di silice GF-254 Merck (0.25 mm) per TLC Sigma-Aldrich
- Lampada a fluorescenza 254-366 nm,
- KMnO_4 (soluzione in acetone), Vanillina (soluzione in H_2SO_4 -EtOH) e acido fosfomolibdico (soluzione in EtOH), utilizzati come stain per TLC.

Per le reazioni elettrochimiche:

- Electrasyn 2.0 IKA. 63 utilizzato per l'esecuzione delle sintesi elettrochimiche
- Potenziostato WaveNow Potentiostat utilizzato per le misure di ciclizzazione voltammetrica

Le preparazioni richiedenti: condizioni anidre, ambiente inerte, utilizzo di reattivi sensibili all'ossigeno e all'umidità, sono state condotte sotto atmosfera statica di azoto, in reattori essiccati in stufa a 120°C per una notte e fiammati prima dell'utilizzo. I solventi anidri utilizzati sono stati prelevati direttamente dal sistema di purificazione dei solventi: MBRAUN Solvent Purification System SPS-5.

Gli altri solventi sono stati utilizzati così come disponibili commercialmente.

Gli spettri NMR sono stati tabulati riportando il chemical shift (δ) in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. Le molteplicità dei segnali sono abbreviate

nel seguente modo: s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto).

Comuni abbreviazioni utilizzate:

Brine: Soluzione satura di NaCl in acqua

Et₂O: Dietiletere

Ac₂O: Etil acetato

MeCN: Acetonitrile

DCM: Diclorometano

LiClO₄ : Litio perclorato

TBAPF₆: Esafluorofosfato di tetrabutylammonio

CF: Carbon filter

GC: Glassy carbon

RVC: Carbonio vetroso reticolato

DC: Corrente Continua

AP: Corrente Alternata

rAP: Corrente Alternata Rapida

Pt: Platino

TLC: Thin layer chromatography

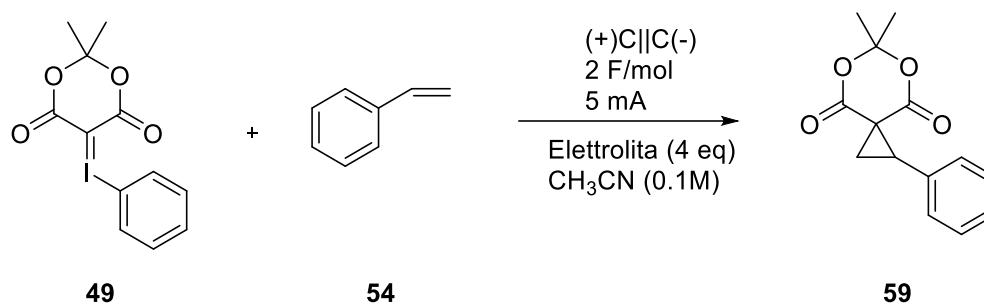
P.I.: Prodotto Indesiderato

5.1 Sintesi dei Substrati

5.2 Reazioni elettrochimiche

Tutte le reazioni elettrochimiche sono state effettuate tramite la procedura A.

5.2.1 Sintesi Composto 59



Reazione	Stirene	Corrente	Elettrolita	Resa NMR
SA-19	1 eq	DC	TBAPF ₆	42%
SA-21	3 eq	DC	TBAPF ₆	50%
SA-22	2 eq	DC	Li ⁺ ClO ₄ ⁻	-
SA-23	2.5 eq	DC	Li ⁺ ClO ₄ ⁻	-
SA-24	3 eq	DC	Li ⁺ ClO ₄ ⁻	-

Procedura A: l'ilide e l'elettrolita vengono pesati nella vial, a questi viene aggiunta l'olefina, la quale è stata precedentemente distillata in ballerina; il tutto viene solubilizzato in 10 mL di acetonitrile. Vengono utilizzati elettrodi in carbonio sia per l'elettrodo di lavoro che per il controelettrodo e il sistema di Electra Syn per applicare la corrente. Terminata la reazione, le fasi acquose vengono estratte per tre volte con etilacetato. Le fasi organiche vengono a questo punto unite e lavate con brine, dopodichè vengono seccate su Na₂SO₄ ed infine il solvente è evaporato tramite rotavapor. Il crudo di reazione viene purificato tramite cromatografia su colonna in gel di silice con miscela eluente

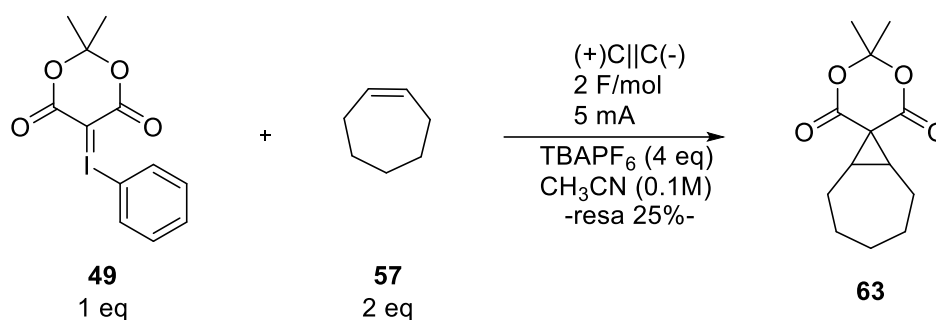
esano:etilacetato aumentando progressivamente il gradiente di polarità a partire da 100:0 esano : etil acetato.

Dopo la purificazione è stato ottenuto il prodotto come liquido giallino.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.24 (m, 5H), 3.37 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 2.2 Hz, 6H).

5.2.2 Sintesi Composto 63

Prodotto ottenuto tramite procedura A



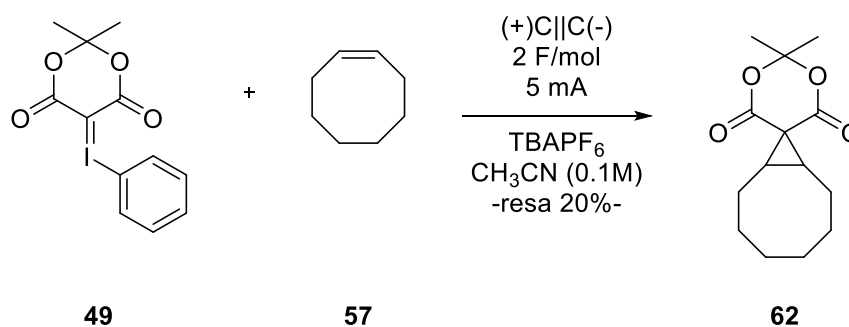
Dopo la purificazione è stato ottenuto il prodotto come liquido giallino

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.40 – 1.23 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 104.11, 42.32, 34.01, 31.73, 27.64, 27.38, 22.48.

5.2.3 Sintesi Composto 62

Per la sintesi di 62 è stata seguita la procedura A



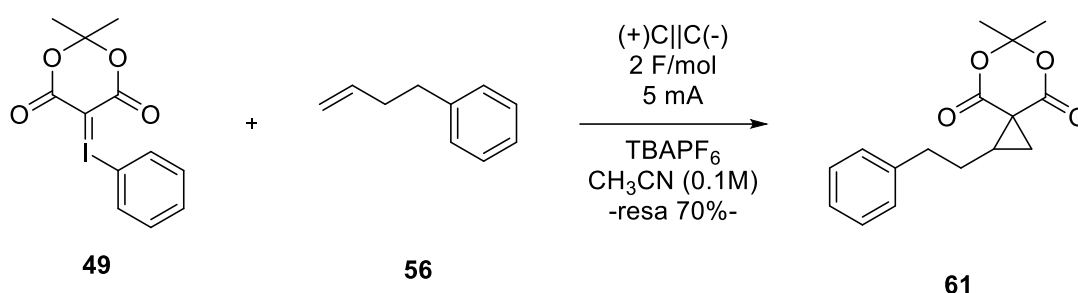
Dopo la purificazione è stato ottenuto il prodotto come liquido giallino

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) delta 1.98 (m, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.70 - 1.25 (m, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) delta 166.5, 105.1, 36.8, 34.2, 28.5, 27.8, 26.1, 25.4.

5.2.4 Sintesi Composto **61**

Per la sintesi di **61** è stata seguita la procedura A



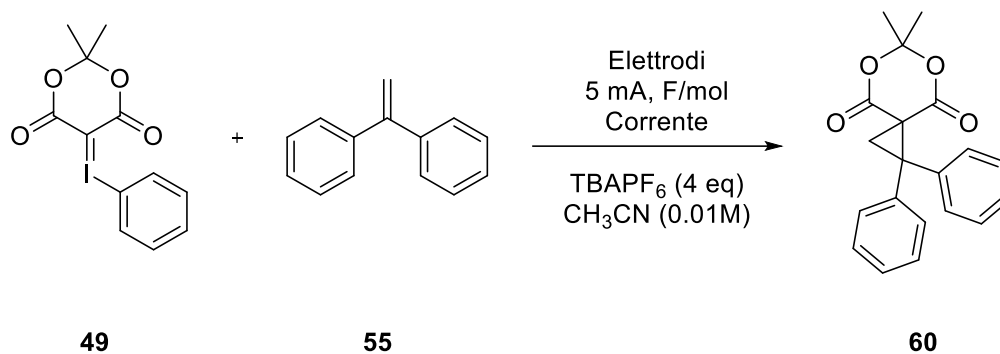
Dopo la purificazione è stato ottenuto il prodotto come liquido giallino

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.28 (qd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 166.1, 140.5, 128.7, 128.5, 126.4, 104.9, 40.3, 35.1, 29.3, 28.6, 27.8, 27.6, 27.4;

5.2.5 Sintesi Composto **60**

Per la sintesi di **60** è stata seguita la procedura A



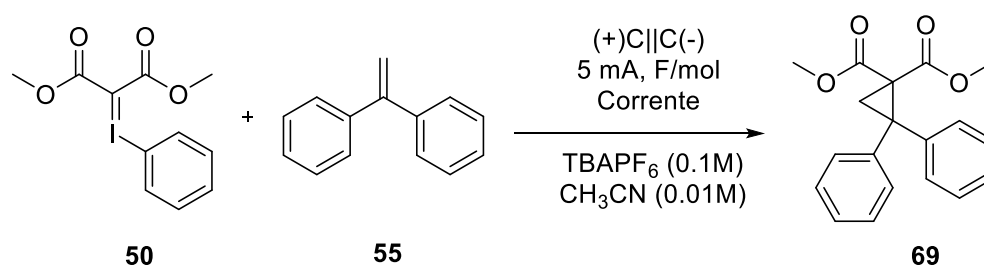
Entry	Elettrodi	F/mol	Corrente	Resa
SA-32	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	Not isolated
SA-35	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	-
SA-36	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	Not isolated
SA-37	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	P.I. (13%)
SA-39 ^a	(+)C C(-)	2 F/mol	DC	12%
SA-40 ^{a,b}	(+)C GC(-)	2 F/mol	DC	13%
SA-41 ^a	(+)C C(-)	2 F/mol	AP (2s)	-
SA-42 ^a	(+)C C(-)	6 F/mol	AP (5+20+40s)	5%
SA-43 ^a	(+)C C(-)	4 F/mol	AP (60s)	Not isolated
SA-44 ^a	(+)C C(-)	14 F/mol	AP (60s)	7%

Dopo la purificazione è stato ottenuto il prodotto come liquido giallino

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.27 (m, 10H), 2.61 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.53, 142.16, 142.07, 128.89, 128.61, 128.58, 128.48, 128.33, 125.52, 125.47, 88.61, 53.95, 45.66, 29.71.

5.2.6 Sintesi composto **69** con ilide **50**



Entry	Elettrodi	F/mol	Corrente	Composto 50	Resa
SA-51 ^a	(+)C C(-)	12 F/mol	AP (60 s)	1.5 eq	Not isolated
SA-52 ^a	(+)C C(-)	6 F/mol	DC	1.5 eq	-
SA-53 ^a	(+)C C(-)	14 F/mol	AP (60 s)	1.5 eq	Not isolated
SA-56 ^a	(+)C C(-)	18 F/mol	AP (100 s)	2 eq	Not isolated

L'ilide **50** e l'elettrolita TBAPF₆ vengono pesati nella vial, a questi viene aggiunto 1,1-difeniletilene; il tutto viene solubilizzato in 10 mL di acetonitrile. Terminata la reazione, le fasi acquose vengono estratte per tre volte con etilacetato. Le fasi organiche vengono a questo punto unite e lavate con brine, dopodichè vengono seccate su Na₂SO₄ ed infine il solvente è evaporato tramite rotavapor. Il crudo di reazione viene purificato tramite cromatografia su colonna in gel di silice con miscela eluente esano:etilacetato a gradiente di polarità. Non è stato possibile isolare il prodotto **69**.

Bibliografia

- [1] A. Freund, Über Trimethylen, in Monatshefte für Chemie, vol. 3, n. 1, 1882-12, pp. 625-635, DOI:10.1007/BF01516828.
- [2] C.-A. Wurtz, «Sur une nouvelle classe de radicoeux organiques,» *Annales de chimie et de physique*, 1855.
- [3] (. K. B. Wiberg, The Concept of Strain in Organic Chemistry, in Angewandte Chemie International Edition in English, vol. 25, n. 4, 1986-04, pp. 312-322, DOI:10.1002/anie.198603121. URL consultato il 14 gennaio 2022..
- [4] A. von Baeyer, "Ueber die Wasserstoffverbindungen del Kohlenstoffs und deren Derivate". Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1885, 18 (2), 2269–2281..
- [5] K. S. Pitzer, "Strain in Non-cyclic Hydrocarbons". The Journal of Chemical Physics, 1937, 5 (6), 469–472..
- [6] C. &. Moffitt, «The properties of bonds in middle-sized carbon rings. Philosophical Magazine, 40(300), 1–35.,» 1949.
- [7] L. S. W L. Jorgensen, «The Organic Chemist's Book of Orbitals,» New York, 1973, p. 146.
- [8] †. Y. Z. a. X.-Z. Y. Cun-Yuan Zhao, «Theoretical Evaluation of Strain, Bent Bonds, and Bonding Behavior of Strained Organic,» *J. Phys. Chem. A* , vol. 101, n. 28, pp. 5174-5182, 1997.

- [9] A. Walsh, «The structures of ethylene oxide, cyclopropane, and related molecules,» *Trans. Farady Soc.*, n. DOI: 10.1039/TF9494500179, 1949.
- [10] A. d. Meijere, «Bonding Properties of Cyclopropane and Their Chemical Consequences,» *Angewandte Chemie*, 1979.
- [11] B. M. A. Suthar, «Understanding the bonding and chemical reactivity of cyclopropane derivatives,» *J. Comput. Chem*, n. DOI: 10.1002/jcc.27190, 2023.
- [12] C. H. DEPUY, «The Chemistry of Cyclopropanols,» *Account of Chemical Research*, 1967.
- [13] A. de Meijere, «Bonds, Lines, and Rings—How Spatial Geometry Dictates Electron Distribution and Reactivity in Cyclopropanes,» *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 86, n. 2, pp. 809-826, 1979.
- [14] K. U. & R. B. P. In gold, «Free Radical Substitution Reactions,» *Wiley-Interscience, New York.*, 1971.
- [15] D. & I. K. U. Griller, «Free-radical clocks,» *Accounts of Chemical Research*, vol. 13, n. 9, pp. 317-323, 1980.
- [16] H.-U. R. a. R. Zimmer, «Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application,» *Chem. Rev*, pp. 1151-1196, 2003.
- [17] J. Salaun, «The chemistry of cyclopropyl group,» *Wiley, New York, NY*, vol. 2, p. 809, 1987.
- [18] R. N. B. D. F. A. F. D W Harron 1, «Cibenzoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in arrhythmias,» *PubMed*, 1992.

- [19] P. JEROME BIRNBAUM, «Carbapenems, A New Class of Beta-Lactam Antibiotics, Discovery and Development of Imipenem/Cilastain,» *The American Journal of Medicine*, vol. 78, 1985.
- [20] R. C. G. S. R. D. C. A. L. G. S. M. RINGEL, «Ambruticin, a new antifungal antibiotic,» *The Journal of Antibiotics*, 1977.
- [21] M. B. J. Salaun, «Biologically active cyclopropanes and cyclopropenes,» *Current Medicinal Chemistry*, vol. 2, pp. 511-542.
- [22] V. P. a. K. V. S. Atul R. Gholap, «Novel Process for the Synthesis of Class I Antiarrhythmic Agent ($\pm$)-Cibenzoline and its analogs,» *Synthetic Communication*, 2008.
- [23] H. E. Simmons e R. D. Smith, «A new synthesis of cyclopropanes from olefines,» *ACS Publications*, 2002.
- [24] Emschiwiller, *Hebd Seance Acad Sci*, 1929.
- [25] J. H. H. C. a. B. Rickborn, «Relative Rates and Stereochemistry of the Iodozincmethyl Iodide Methylenation of Some Hydroxy- and Methoxy-Substituted Cyclic Olefins,» *Journal of the American Chemical Society*, 1968.
- [26] *. A. H. a. E. N. Masaharu Nakamura, «Reaction Pathways of the Simmons-Smith Reaction,» *JACS articles*, 2022.
- [27] H. C. S. a. R. W. Hoffmann", «The Stereochemistry of Carbenoid Cyclopropanation Reactions**,» *FULL PAPER*, 1995.
- [28] G. B. a. J. C. W. Lohrenz, «The Electrophilic Nature of Carbenoids, Nitrenoids, and Oxenoids,» *Chemical Reviews*, 2001.

- [29] S. RobertM.Moriarty*, «Metal-freeintramolecularcyclopropanationofalkenesthrough,» *Elsevier*, 2010.
- [30] J. E. Jens Cardinale, «Simplified synthesis of aryliodonium ylides by a one-pot procedure,» *Elsevier*, 2013.
- [31] A. E. C. T. A. L. a. J. P. D. Margaret B. Camacho, « A Phenyliodonium Ylide as a precursor for dicarboethoxycarbene,» *J.Am.Chem.Soc*, 2000.
- [32] S. RobertM.Moriarty*, «Metal-freeintramolecularcyclopropanationofalkenesthrough,» *Elsevier*, 2010.
- [33] I. J. S. R. D. P. A. P. P. L. P. P. S. Q. P. W. S. H. P. G. K. M. Tristan Chidley, «Blue LED Irradiation of Iodonium Ylides Gives Diradical Intermediates for Efficient Metal-free Cyclopropanation with Alkenes,» *Angewandtie Chemie Internationa Edition*.
- [34] O. Neilands, «PHENYLIODONIUM DERIVATIVES OF n-hetrocycles adn CH-acids, their synthesis, and their use in the chemistry of heterocycles,» *Chemistry of Heterocyclic Compound*, 2003.
- [35] Y. Hayasi, T. Okada e M. Kawanisi, «Reaction of iodosobenzene with 1,3-dicarbonyl compounds.,» *Bulletin of the Chemical Society of Japan* , vol. 43, n. 8, pp. 2506-2508, 1970.
- [36] A. Yoshimura, J. M. Fuchs, K. R. Middleton, A. V. Maskaev, G. T. Rohde, A. Jain e V. V. Zhdankin, «Synthesis and Structure of Hydroxyl-Containing Iodonium Ylides.,» *Chemistry – A European Journal*, vol. 21, n. 21, pp. 7881-7887, 2015.
- [37] J. Yu, S.-S. Liu, J. Cui, X.-S. Hou e C. Zhang, «A Mild and Efficient Direct α -Amination of β -Dicarbonyl Compounds Using Iodosobenzene

- and p-Toluenesulfonamide Catalyzed by Perchlorate Zinc Hexahydrate,» *Organic Letter*, vol. 14, n. 3, pp. 832-835, 2012.
- [38] a. J. D. P. Viktor V. Zhdankin, «Development of New Hypervalent Iodine Reagents with Improved Properties and Reactivity by Redirecting Secondary Bonds at Iodine Center,» 2014.
- [39] Y. K. 1. P. S. B. 1. Ming Yan 1, «Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance,» *PubMed*, vol. 117, n. 21, pp. 13230-13319, 2017.
- [40] A. Hickling, «Studies in electrode polarisation.»
- [41] J. Simons, «The electrochemical process for the production of fluorocarbons».
- [42] D. M. K. P. O. O. Dr. Kosuke Yamamoto, «Shono-Type Oxidation for Functionalization of N-Heterocycles,» *The Chemical Record, A journal of the Chemical Society of Japan*, n. DOI: <https://doi.org/10.1002/tcr.202100031>, 2021.
- [43] M. K. a. O. O. Kosuke Yamamoto, «Shono-type oxidation for functionalization of >N-Heterocycles,» *The Chemical Record*, 2021.
- [44] P. H. Rieger, *Electrochemistry*.
- [45] F. W. a. S. S. Stahl, «Electrochemical Oxidation of Organic Molecules at Lower Overpotential: Accessing Broader Functional Group Compatibility with Electron-Proton Transfer Mediators,» *ACCOUNTS of chemical research*, n. DOI: <https://pubs.acs.org/action/showCitFormats?doi=10.1021/acs.accounts.9b00544&ref=pdf>, 2020.

- [46] M. a. Kevin□Lam, «A practical guide to electrosynthesis,» *Nature Reviews*, n. DOI: <https://doi.org/10.1038/> , 2022.
- [47] Y. K. * . a. P. S. B. * , «Rapid Alternating Polarity as a Unique Tool for Synthetic Electrochemistry,» *J. Synth. Org. Chem*, 2023.
- [48] *. S. S. YuKawamata, «ChemoselectiveElectrosynthesisUsingRapidAlternatingPolarity,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 143, n. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c06572>, pp. 16580-16588, 2021.
- [49] *. R. D. L. J. G. I. A. 1. P. a. Bernardo A. Frontana-Urbe, «Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic,» *Green Chemistry*, vol. 12, n. DOI:10.1039/c0gc00382d, pp. 2099-2119, 2010.
- [50] Z. S. 1. 2. H. K. 1. A. K. 1. Katarzyna Rybicka-Jasińska 1, «Electrochemical Cycloaddition Reactions of Alkene Radical Cations: A Route toward Cyclopropanes and Cyclobutanes,» *Organic Letter*, n. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c00121>, 2023.
- [51] D. C. e. G. H. J.B. Hendrickson, CHIMICA ORGANICA, traduzione di A. Fava, 2^a ed., Piccin, 1973, pp. 187-189..
- [52] C. S. H. E. J. C. S. K. a. M. E. D. Kelsey T. Sumter, «Photocatalytic Activation of Heterocyclic Iodonium Ylides for the,» *he Journal of Organic Chemistry*.
- [53] E. Wenkert, «Oxycyclopropanes in organochemical synthesis,» *Acc. Chem. Res.*, pp. 27-31, 1980.
- [54] C. U. Jacob Werth a, «Regioselective Simmons–Smith-type cyclopropanations of polyalkenes enabled by transition metal catalysis†,» *PubMed*, 2018.

- [55] M. P. Doyle, «Asymmetric syntheses with catalytic enantioselective metal carbene transformations,» *Russian Chemical Bulletin*, 1994.
- [56] P. Muller, «Asymmetric Transfer of,» *Acc. Chem. Res*, 2004.
- [57] C. L. Kurt Shank, «Ozonolytic Fragmentation of Phenyliodonium,» *Organische Chemie*.
- [58] A. E. C. Margaret B. Camacho, «A Phenyliodonium Ylide as a Precursor for dicarboethoxycarbene,» *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122, pp. 5210-5211, 2000.
- [59] R. L. & A. A. Baird, «The Stereochemistry of Electrophilic Additions to Cyclopropanes. The Reaction of Cyclopropane with Deuterium Perchlorate in Acetic Acid-d₁,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 86, n. 2, pp. 256-261, 1964.
- [60] G. A. & L. J. Olah, «Stable Carbonium Ions. LIII. Protonated Cyclopropanes and the Protonated Cyclopropane-Allyl Cation Interconversion,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 89, n. 18, pp. 4739-4744, 1967.
- [61] Q.-Y. C. Shi-Zheng Zhu*, «Phenyl iodonium bis(perfluoroalkanesulphonyl)methide-dimethyl sulphoxide adduct. Its formation and X-ray structural analysis,» *Journal of Fluorine Chemistry*, , pp. 39-42, 1993.
- [62] K. H. D. a. D. S. Miura^f, «Cibenzoline,» 1986.
- [63] Y. K. a. P. S. B. Ming Yan[†], «Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of Renaissance,» [Online]. Available: 10.1021/acs.chemrev.7b00397..
- [64] Volta, «AGA,» *Nat Philos Chem Arts*, 1800.

- [65] F. M., *Ann Phys Leipzig*, 1834.
- [66] K. H. J., *Prakt Chem*, 1847.
- [67] H. A., «The automatic control of potential of a working electrode,» *J. Am. Soc.*, 1943.
- [68] H. J., *Chem Listy*, 1922.
- [69] H. J., *Philos Mag.*, 1923.
- [70] R. JEB, «A Cathode Ray Polarograph,» *Trans Faraday* , 1948.
- [71] S. JH, «Production of Fluorocarbons I. the Generalized Procedure and Its Use with Nitrogen,» *J Electrochem Soc.* , 1949.
- [72] M. K. a. O. O. Kosuke Yamamoto, «Shono-type oxidation for functionalization of N-Heterocycles,» *The Chemical Record*, n. DOI: 10.1002/tcr.202100031, 2021.
- [73] *. R. D. L. J. G. I. A. 1. P. a. Bernardo A. Frontana-Urbe, «Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry,» *Green Chemistry*, n. DOI: 10.1039/c0gc00382d, 2010.
- [74] D. M. K. P. O. O. Dr. Kosuke Yamamoto, «Shono-Type Oxidation for Functionalization of N-Heterocycles,» *The Chemical Record*, 2021.
- [75] R. Francke, «Concepts for sustainable organic electrosynthesis,» *science direct*, n. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2022.101111>.
- [76] [. M. Z. E. R. T. G. A. W. a. S. Sabine Möhle, «Modern Electrochemical Aspects for the Synthesis of Value-added,» *Angewandte Chemie*, n. DOI: 10.1002/anie.201712732.

- [77] N. B. P. K. a. P. B. Rahesh Kumar, «Electrochemical Sinthesis and Reactivity of Three-Membered Strained Carbo- and Hetrocycles,» *Chemistry-A European Journal*, n. DOI: doi.org/10.1002/chem.202301594, 2023.