

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**FACOLTA' DI CHIMICA INDUSTRIALE**

**Corso di Laurea in:**

**CHIMICA INDUSTRIALE**

**Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini"**

**Applicazioni di 1-azadieni in cicloaddizioni di Diels-  
Alder enantioselettive organocatalizzate**

**TESI DI LAUREA MAGISTRALE**

**Presentata da:  
Stefano Pirani**

**Relatore:  
Dott.ssa Mariafrancesca Fochi**

**Corelatore:  
Dott. Luca Bernardi**

**Sessione III**

---

**Anno Accademico 2010-2011**

## *Sommario*

<b>1. Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Chiralità: l'importanza della sintesi di molecole enantiomericamente pure (EP)</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Le diverse vie per ottenere un prodotto enantiomericamente puro</b>	<b>2</b>
<b>1.2.1 Risoluzione di racemati</b>	<b>2</b>
<b>1.2.2 Sintesi dal <i>Chiral Pool</i>.</b>	<b>6</b>
<b>1.2.3 Sintesi Asimmetrica</b>	<b>7</b>
<b>1.2.4 Sintesi mediata da metalli</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Organocatalisi asimmetrica</b>	<b>10</b>
<b>1.3.1 Tipologie di organocatalizzatori</b>	<b>11</b>
<b>1.4 La reazione di Diels-Alder</b>	<b>19</b>
<b>2. Stato dell'arte e scopo della tesi</b>	<b>22</b>
<b>3. Discussione dei risultati</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Preparazione dei materiali di partenza e dei catalizzatori</b>	<b>27</b>
<b>3.1.1 Sintesi del benzil 1,3-butadiene-1-carbammato</b>	<b>27</b>
<b>3.1.2 Sintesi dei dienofili eterociclici</b>	<b>28</b>
<b>3.1.3 Sintesi delle N-arilimmine</b>	<b>29</b>
<b>3.1.4 Organocatalizzatori impiegati</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Studio preliminare delle reattività del benzil 1,3-butadiene-1-carbammato</b>	<b>34</b>
<b>3.3 Studio della reazione di cicloaddizione con maleimmidi e dieni eterociclici</b>	<b>37</b>
<b>3.4 Studio della reazione di cicloaddizione di Povarov con la (<i>E</i>)-<i>N</i>-benzilidene-4-metossibenzammina 8a</b>	<b>42</b>
<b>4. Conclusioni</b>	<b>45</b>
<b>5. Parte Sperimentale</b>	<b>46</b>
<b>6. Schede di sicurezza</b>	<b>67</b>

## 1. Introduzione

### 1.1 Chiralità: l'importanza della sintesi di molecole enantiomericamente pure (EP)

Un enantiomero è una molecola che ha un'immagine speculare non sovrapponibile, derivanti dal fatto che all'interno della molecola è presente un centro chirale, ovvero un atomo di carbonio a cui sono legati quattro sostituenti diversi; tale molecola viene comunemente detta *chirale*. (Fig.1)

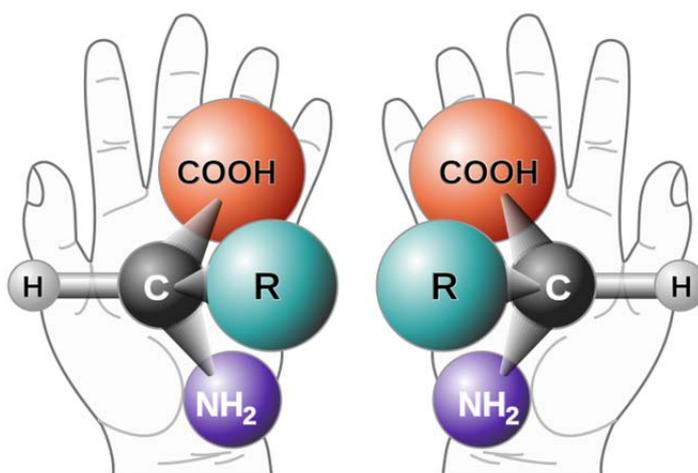


Figura 1: Esempio di due enantiomeri

Due enantiomeri hanno caratteristiche chimico-fisiche uguali tra loro ma differiscono per il fatto che hanno il potere di ruotare il piano di rotazione della luce polarizzata in segno opposto ma di uguale intensità. La proprietà più importante è la diversa interazione chimica con le altre molecole chirali.

Uno dei casi più significativi che permette di capire l'importanza di avere molecole enantiomericamente pure è quello della talidomide (Fig.2)

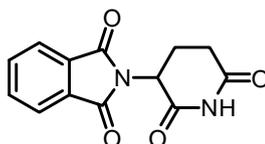


Figura 2: struttura della Talidomide

Tale farmaco, venduto negli anni cinquanta e sessanta e rivolto in particolar modo a donne in gravidanza, presentava un profilo rischi – benefici molto favorevole rispetto ad altri farmaci presenti in commercio come i barbiturici. Prodotto in forma racemica, venne ritirato dal commercio in seguito alla scoperta della teratogenicità di uno dei suoi due enantiomeri: infatti, le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati in gravi condizioni di focomelia. L'interazione nel percorso metabolico dei due enantiomeri della talidomide era pertanto profondamente differente.

L'importanza del concetto di chiralità e di molecole in forma enantiopura in svariati campi della scienza ha portato allo sviluppo di un enorme numero di metodi rivolti all'ottenimento di prodotti in forma enantioarrichita. Specialmente negli ultimi anni l'economicità, l'eco-sostenibilità e l'efficacia di processo sono stati considerati parametri di fondamentale rilevanza per la sintesi di molecole enantiomericamente pure.

## 1.2 Le diverse vie per ottenere un prodotto enantiomericamente puro

Vi sono principalmente tre vie per ottenere un composto enantiomericamente puro:

1. Risoluzione di racemati
2. Sintesi dal *Chiral Pool*
3. Sintesi asimmetrica

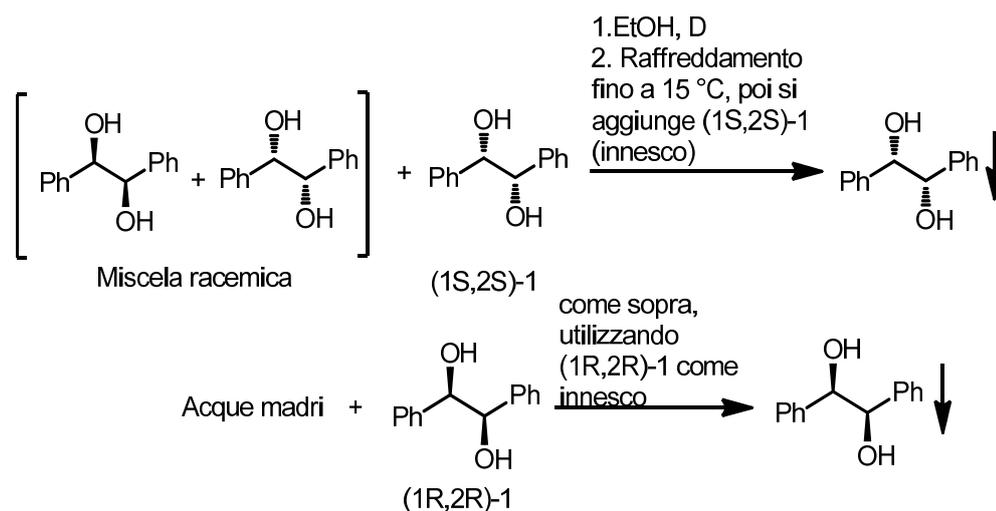
### 1.2.1 Risoluzione di racemati

Quando si considera una miscela racemica è necessario fare tre distinzioni considerando la singola unità di cella cristallina:

- Conglomerato: ogni unità di cella cristallina è costituita da uno solo dei due enantiomeri
- Vero racemato: ogni unità di cella cristallina è costituita da una miscela 1:1 dei due enantiomeri
- Pseudo racemato: ogni unità di cella è costituita da entrambi gli enantiomeri in rapporto diverso

È possibile ottenere prodotti enantiomericamente puri di queste miscele utilizzando diverse tecniche che portano ad avere un solo enantiomero della molecola presente in soluzione.

La risoluzione di un conglomerato si effettua tramite cristallizzazione simultanea o preferenziale. La prima comporta l'utilizzo di inneschi da parte di molecole enantiomericamente pure che portano alla precipitazione dei due enantiomeri in forme cristalline di diverse dimensioni. Quella preferenziale fornisce la cristallizzazione di un solo enantiomero tramite innesco, mantenendo l'altro in soluzione sovra satura (Schema 1).



Schema 1: Risoluzione tramite cristallizzazione con innesco enantiomericamente puro

Il vero racemato, invece, può essere risolto tramite cristallizzazione di diastereoisomeri. Per effettuare questa risoluzione è necessario l'utilizzo di un agente risolvente enantiomericamente puro che viene fatto reagire con la miscela racemica, in modo da ottenere la formazione di due addotti diastereoisomerici con proprietà fisiche diverse. L'agente risolvente deve possedere requisiti tra i quali il basso costo, la facilità di recupero senza perdita della sua integrità stereogenica, l'ottima reattività con il substrato da risolvere (Fig. 3).

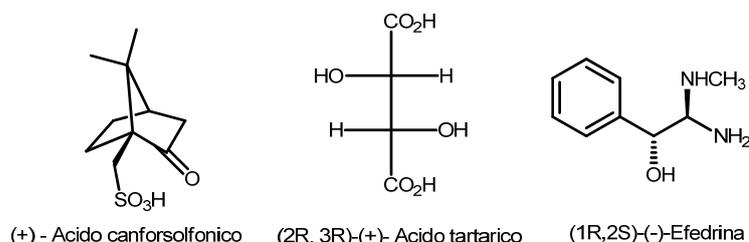
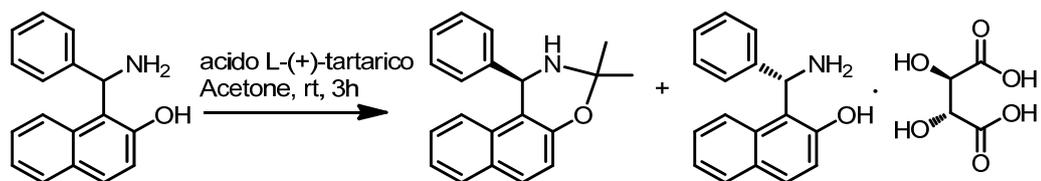


Figura 3: Esempi di agenti risolventi

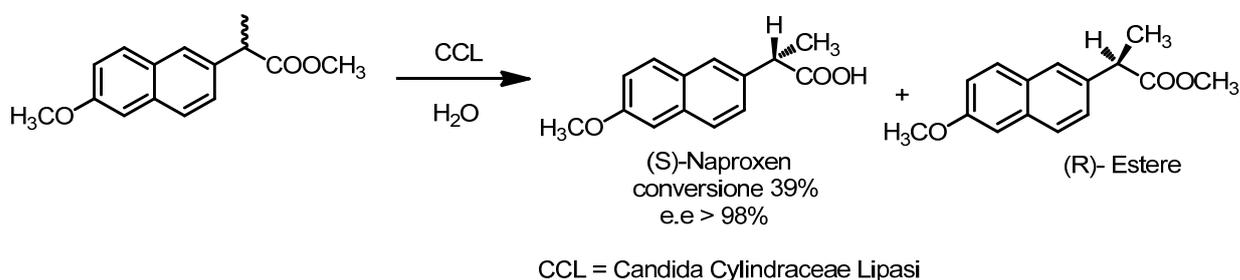
Un'altra metodologia, utilizzata di frequente nella risoluzione di miscele racemiche, è la risoluzione cinetica. Questa è basata sul principio che due enantiomeri danno luogo a una reazione selettiva con un reagente o con un catalizzatore otticamente attivo, con diverse velocità di reazione. Mentre un enantiomero reagisce con il reagente/catalizzatore otticamente attivo e viene convertito in prodotto, l'altro può venire distrutto, racemizzare oppure rimanere invariato in soluzione (Schema 2).



Schema 2: Esempio di risoluzione cinetica della base di Betti <sup>1</sup>

La risoluzione cinetica è stata ulteriormente approfondita e sviluppata introducendo nell'ambiente di reazione enzimi che potessero effettuare questo processo più velocemente ed essere più selettivi rispetto ai metodi normali di risoluzione. Esistono sei classi di enzimi che possono essere utilizzate per questo tipo di reazioni: ossidoreduttasi, lipasi, idrolasi, transferasi, isomerasi e ligasi.

Il vantaggio di usare questi enzimi è la possibilità di usare condizioni di reazioni blande ma allo stesso tempo avere una catalisi efficace. Nonostante la catalisi enzimatica presenti una stereoselettività estremamente elevata, la bassa tolleranza a variazioni strutturali nel substrato di reazione rappresenta spesso una limitazione di questa metodologia (Schema 3).



Schema 3: Risoluzione enzimatica con un enzima idrolasi

<sup>1</sup>Dong, Y; Li, R.; Lu, J.; Xu, X.; Wang, X.; Hu, Y.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8617.

### 1.2.2 Sintesi dal *Chiral Pool*

Il *Chiral Pool* è una collezione di molecole enantiomericamente pure presenti in natura, come zuccheri, amminoacidi, terpeni, che contengono uno o più centri chirali ben definiti (Fig 4). Questi prodotti naturali vengono utilizzati come materiali di partenza per la sintesi di molecole complesse in forma enantiopura (sintesi da *Chiral Pool*).

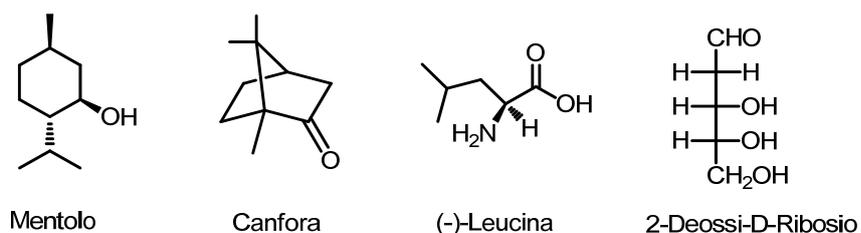


Figura 4: Esempi di molecole del *Chiral Pool*

Nella sintesi da *Chiral Pool* poiché la stereochimica del materiale di partenza determina la stereochimica del prodotto finale ogni stadio delle sintesi deve essere effettuato con un elevato grado di selettività.

Questa strategia risulta particolarmente utile se la molecola *target* è somigliante ai prodotti naturali presenti sul mercato. Un limite a questa metodologia è legato proprio alla limitata varietà strutturale delle molecole del *Chiral Pool*, nonché al fatto che molto spesso un solo enantiometro di queste risulta disponibile.

### 1.2.3 Sintesi Asimmetrica

La sintesi asimmetrica permette di ottenere prodotti con una configurazione stabilita partendo da materiali di partenza prochirali con l'ausilio di agenti chirali. Questo agente chirale può essere un reagente, un catalizzatore o un ausiliario.

In particolare, metodologie catalitiche che prevedono l'utilizzo di una specie in quantità substechiometrica (agente chirale) in grado di mediare/promuovere una trasformazione tra due reagenti, garantiscono una limitazione degli scarti derivanti da un determinato processo, migliorandone quindi la cosiddetta economia atomica, uno dei parametri fondamentali che determinano la sostenibilità del processo stesso.

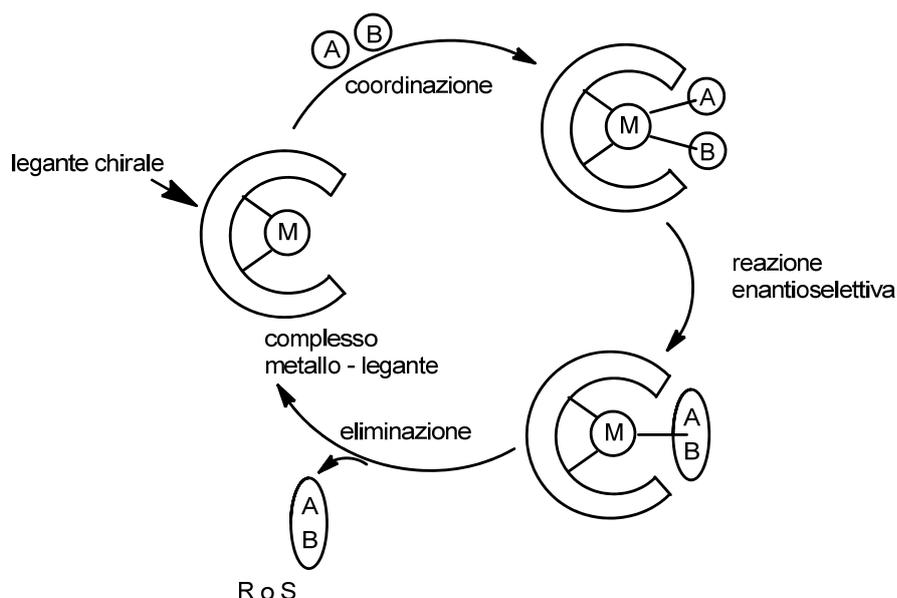
L'efficienza dell'induzione data dal catalizzatore chirale in sintesi asimmetrica viene poi valutata tramite il calcolo della resa di reazione e dell'eccesso enantiomerico del prodotto ( $ee = |R-S|/(R+S)$ ).

L'importanza e il grande impatto pratico che ha avuto lo sviluppo di catalizzatori in grado di trasferire chiralità è testimoniato dall'assegnazione del premio Nobel per la chimica nel 2001 a tre pionieri della catalisi asimmetrica (William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless).

La catalisi asimmetrica trova la sua realizzazione nella catalisi mediata da metalli e nella catalisi enzimatica (brevemente descritta nelle pagine precedenti). Recentemente è emersa una nuova metodologia sintetica, l'organocatalisi.

### 1.2.4 Sintesi mediata da metalli

La catalisi asimmetrica omogenea usa complessi organometallici costituiti di uno o più leganti enantiopuri coordinati ad un centro metallico (M). Il complesso metallo-legante chirale coordina il reagente (A) e il substrato (B) e fornisce il derivato chirale AB in modo stereoselettivo (Schema 4).



Schema 4: rappresentazione grafica della catalisi asimmetrica con catalizzatori organometallici chirali.

M = metallo, A,B = reagente e substrato

Nel corso degli ultimi vent'anni sono stati sintetizzati e provati centinaia di differenti leganti chirali in combinazione con una vastissima varietà di metalli di transizione e non. A parità di specie metallica utilizzata la scelta del legante chirale è decisiva sia per quanto riguarda l'attività catalitica sia per il livello di induzione chirale raggiungibile. Tra i leganti più comuni e utilizzati possiamo ricordare il BINAP e il TADDOL, che hanno mostrato un'eccellente enantioselettività in molte trasformazioni asimmetriche con una vasta gamma di metalli (Fig. 5).

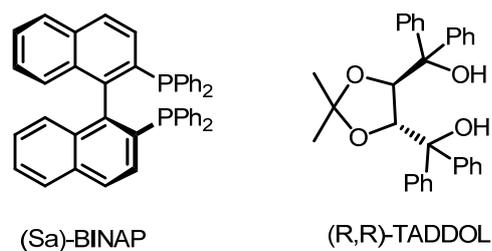


Figura 5: Esempi di catalizzatori metallici chirali

Il centro metallico può attivare i due partner di reazione in diverso modo, sia stabilizzando specie carbanioniche, sia dando luogo a processi di addizione ossidativa - eliminazione riduttiva, come ad esempio in reazioni di idrogenazione. Inoltre, i reattivi organometallici possono attivare il partner elettrofilo di reazione come acidi di Lewis. In quest'ultimo caso, la velocità della reazione viene accelerata attraverso la diminuzione dell'energia dell'orbitale LUMO dell'elettrofilo. Molti gruppi di ricerca hanno effettuato estensivi studi sul design e la sintesi di nuovi leganti chirali fornendo alla comunità scientifica e all'industria la possibilità di utilizzare una grandissima varietà di acidi di Lewis chirali basati sui metalli variando sia il legante organico che il centro metallico. Alcuni sistemi organometallici vengono utilizzati a livello industriale, per processi su ampia scala: i limiti e le problematiche risultano essere i costi e la presenza nei prodotti di reazione di residui metallici che possono presentare elevata tossicità, e pertanto creare difficoltà nella preparazione di prodotti ad uso farmaceutico o agroalimentare. Inoltre spesso i catalizzatori metallici richiedono particolari condizioni di reazione (atmosfera inerte e solventi anidri) data la loro elevata sensibilità all'umidità e all'ossigeno. E' inoltre possibile osservare processi di inibizione, soprattutto nel caso di acidi di Lewis, se il catalizzatore rimane legato al prodotto impedendo il *turnover* catalitico. Questo porta alla necessità di utilizzare quantità equimolari del complesso organometallico, se non addirittura in eccesso rispetto ai reagenti

### 1.3 Organocatalisi asimmetrica

Recentemente una nuova sfida ha coinvolto gruppi di ricerca Europei ed extra-Europei: l'organocatalisi, ovvero la possibilità di eliminare i metalli dai sistemi catalitici e di utilizzare semplicemente piccole molecole organiche<sup>2</sup> in quantità substechiometrica.

Dal punto di vista dell'economia del processo i vantaggi di questo nuovo metodo sono molti:

- Condizioni di reazione semplici e di facile applicabilità (no atmosfere inerti o particolari condizioni estreme di pressione e temperatura);
- I reagenti ed i catalizzatori utilizzati derivano spesso da molecole del *chiral pool* come amminoacidi o carboidrati rendendoli economici, facili da preparare e accessibili in quantità adatte sia per piccola che grande scala;
- Purificazioni semplici, infatti si utilizzano molecole organiche non tossiche ed ecocompatibili, facilmente smaltibili

A fronte però di questi indubbi vantaggi, vi sono alcuni difetti, tra i quali i principali sono il basso numero di *turnover*, quasi quattro ordini di grandezza inferiori rispetto a quelli dei sistemi metallorganici, e dalla maggior specificità rispetto ai catalizzatori organometallici.

Nelle reazioni catalitiche enantioselettive mediate dai metalli, il metallo riveste un ruolo fondamentale poiché, nello stesso tempo, attiva i reagenti e trasferisce le informazioni chirali. Nelle reazioni organocatalizzate, invece, lo stato di transizione "ben organizzato" necessario ai fini della trasformazione enantioselettiva, può essere formato per interazioni passive o dinamiche tra il reagente e l'organocatalizzatore scelto per la reazione, per questo dunque vi è una scelta del catalizzatore adeguato al tipo di reazione che si vuole attuare.

---

<sup>2</sup>(a) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418; (b) Jacobsen, E. N.; Taylor, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520; (c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

### 1.3.1 Tipologie di organocatalizzatori

L'organocatalisi utilizza quantità substechiochimiche di un composto che non contiene atomi di metallo; alcune molecole sono però in grado di "imitare" i sistemi metallici per ciò che concerne il loro comportamento come acidi/basi di Lewis o come sistemi ossido-riducenti.

Per questa loro caratteristica questa tipologia di sintesi risulta di spiccato interesse per la preparazione di composti che non tollerano la loro contaminazione come i prodotti farmaceutici.

Esempi di reazioni organocatalizzate possono essere le cicloaddizioni, le addizioni di Michael, reazioni aldoliche e reazioni di sostituzione nucleofila.

I catalizzatori utilizzati per la organocatalisi possono essere classificati in primo luogo in:

- Derivati di composti naturali
- Prodotti per via sintetica

I catalizzatori di origine naturale vengono generalmente ricavati in pochi passaggi sintetici da alcaloidi quali quelli della *Cinchona* o da amminoacidi (Fig.6).

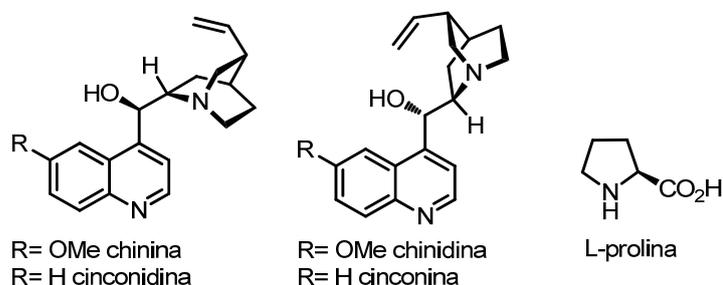


Figura 6: Esempi di composti di origine naturale largamente utilizzati in organocatalisi.

Gli organocatalizzatori di sintesi invece si identificano spesso con molecole chirali enantiopure largamente utilizzate negli ultimi quindici anni come leganti organici per la sintesi asimmetrica basata su metalli. Alcuni di questi presentano, a differenza di quelli di origine naturale, un centro contenente fosforo (Fig.7)

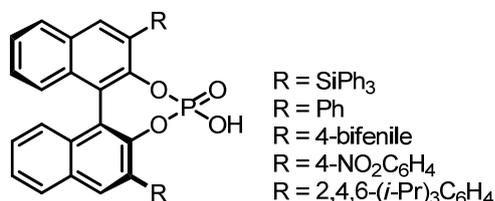


Figura 7: Esempi di organo catalizzatori di sintesi

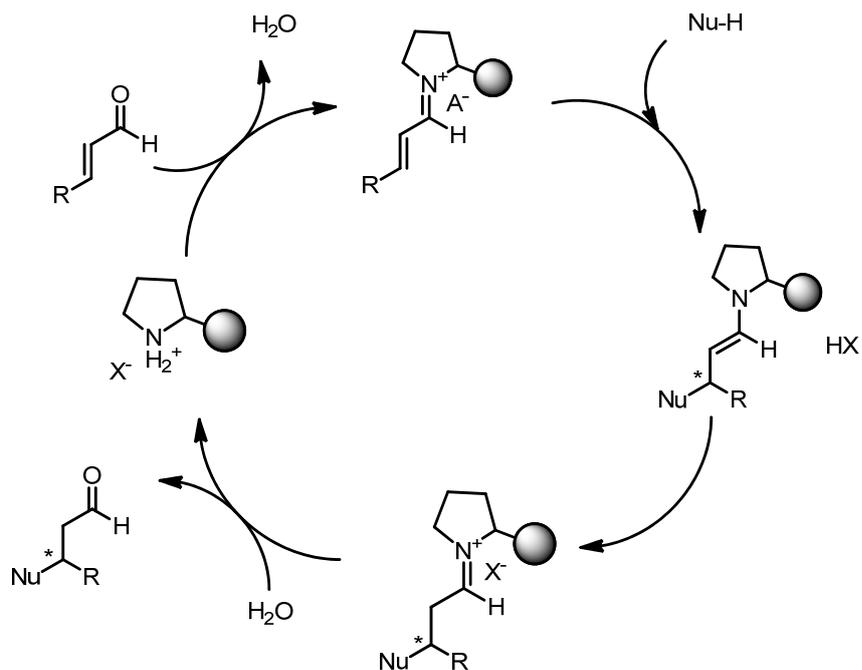
La seconda classificazione dei sistemi organocatalitici può essere effettuata in base alla differenti tipologie di interazione substrato-catalizzatore. In base a questo criterio si possono avere due tipi di catalisi:

- Catalisi covalente
- Catalisi non covalente

### Catalisi covalente

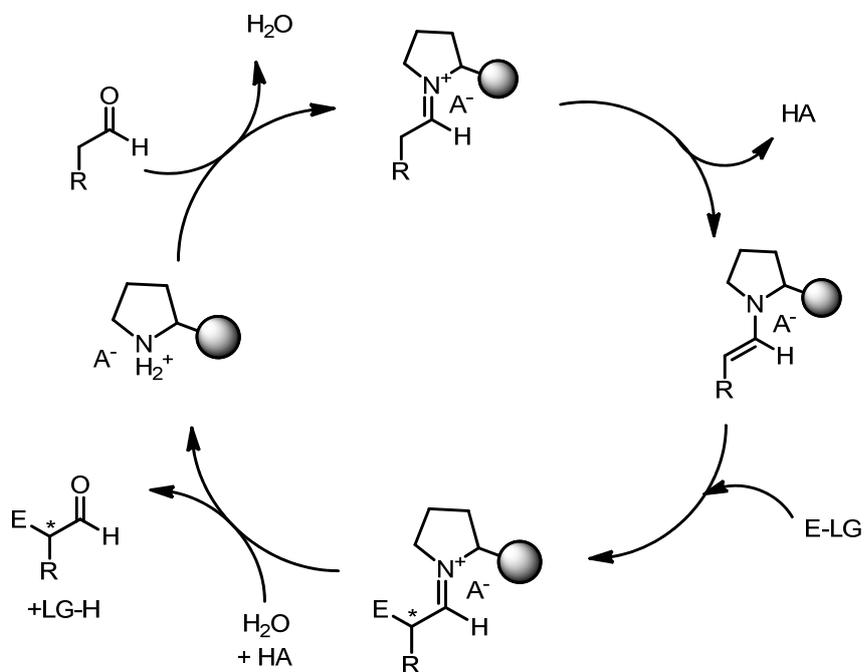
Molte reazioni organocatalitiche procedono attraverso la formazione di un complesso attivato generato dall'interazione covalente tra catalizzatore e substrato. Recentemente sono emerse due metodologie per la catalisi covalente:

La prima consiste nell'attivazione dell'accettore carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo tramite la conversione reversibile in uno **ione imminio chirale**, utilizzando una ammina secondaria chirale con un sostituito ingombrante. La successiva reazione selettiva (selettività di tipo facciale) con il nucleofilo porta alla formazione di un'enammina che può venire idrolizzata chiudendo il ciclo catalitico (Schema 5).



Schema 5: ciclo della catalisi covalente con ione imminio

Il secondo approccio è invece quello enamminico. Quando il nucleofilo deriva da un composto carbonilico saturo, questo può essere attivato da una ammina secondaria chirale, anch'essa con un gruppo ingombrante, tramite formazione di una *enammina chirale* in modo reversibile. Anche questo processo è catalitico (Schema 6).



Schema 6: ciclo della catalisi covalente con enammina

## Catalisi non covalente

Un numero via via crescente di reazioni asimmetriche organocatalitiche viene accelerato mediante un'attivazione che coinvolge legami deboli non covalenti, come legami idrogeno o di tipo elettrostatico ( $<5$  kcal/mol circa) fra substrato e catalizzatore. Interazioni deboli di questo tipo sono più flessibili rispetto a legami covalenti, in cui la geometria del complesso catalizzatore-substrato può venire facilmente predetta sulla base di considerazioni di tipo sterico.<sup>3</sup>

Appartengono a questa classe le seguenti tipologie di catalizzatori:

- **Acidi di Brønsted deboli**: sono catalizzatori che tramite molteplici legami deboli, come ad esempio legami idrogeno, opportunamente direzionati, permettono la formazione di complessi non covalenti catalizzatore-substrato (Fig.8). Questi legami idrogeno servono ad attivare l'accettore diminuendo la carica elettronica su di esso così da aumentare la sua reattività nei confronti dei nucleofili.

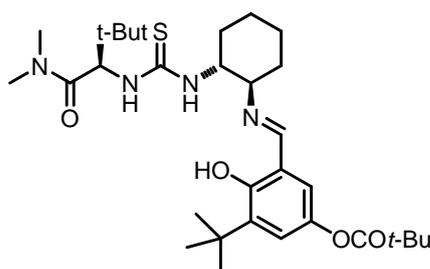


Figura 8: Esempio di un catalizzatore basato su legami a idrogeno

Tuttavia, l'attività catalitica di questi organocatalizzatori è stata attribuita alla capacità di stabilizzare lo stato di transizione delle reazioni catalizzate, più che all'attivazione dei substrati di partenza. Questi catalizzatori si comportano in modo analogo alle buche ossoanioniche degli enzimi in cui le cariche negative che si vengono a formare durante le addizioni nucleofile sono stabilizzate attraverso una fitta rete di legami idrogeno.

Il fattore essenziale che bisogna considerare dunque è l'interazione del catalizzatore con lo stato di transizione della reazione. La funzione di questo tipo di catalizzatori è quella di fornire una rete di legami idrogeno complementare alle cariche che si sviluppano nello stato di transizione stabilizzandolo (Fig.9).

<sup>3</sup> Bernardi, L.; *La chimica e l'industria* Marzo 2011, 87

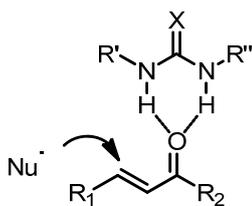


Figura 9: Meccanismo d'attivazione dell'accettore utilizzando (tio)uree.

In particolare, per riuscire a realizzare una coordinazione efficace dello stato di transizione, è risultato necessario in molti casi ricorrere a sistemi bifunzionali, in cui sia l'accettore che il donatore risultano coordinati da siti acidi e basici presenti nel catalizzatore stesso (catalisi bi funzionale).

Un'attenzione particolare in questa classe di catalizzatori è rivolta ai derivati bifunzionali ureidici e tioureidici che hanno trovato numerose applicazioni e buoni risultati negli ultimi anni (Fig 10).<sup>2,4</sup>

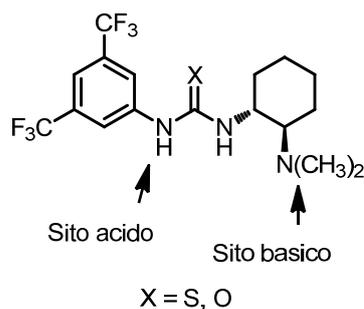


Figura 10: esempio di catalizzatori bi funzionali basati sull'urea

Questi derivati presentano sulla stessa molecola sia un sito acido che un sito basico; in grado di coordinare ed attivare contemporaneamente sia il nucleofilo che l'elettrofilo formando un complesso attivato con un elevato grado d'ordine.

<sup>4</sup> Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Ricci, A; *Chimia* **2007**,61, 224.

- **Acidi di Brønsted forti**: tipico esempio di acidi Brønsted forti sono i derivati del BINOL e i corrispondenti acidi fosforici (Fig. 11). Queste specie catalitiche attuano una catalisi acida tramite il trasferimento di un protone dal catalizzatore al substrato, che risulta quindi attivato nei confronti della successiva addizione nucleofila (Fig.12).

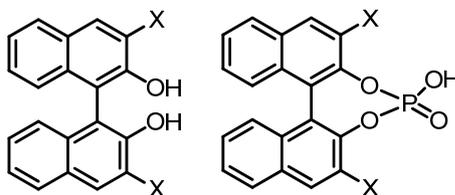


Figura 11: esempi di acidi di Brønsted forti

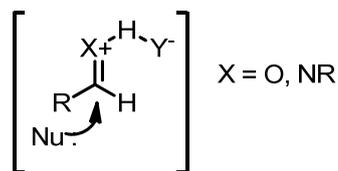


Figura 12 Meccanismo d'attivazione catalisi acida specifica di un gruppo C=X nei confronti di un addizione nucleofila

Gli acidi fosforici in particolare vengono utilizzati per svariati tipi di reazioni, come per esempio reazioni di Mannich,, di idrogenazione e di Friedel-Crafts, ottenendo spesso ottimi eccessi enantiomerici.

L'utilità di queste specie catalitiche, che a partire dai lavori introduttivi di Akiyama e Terada<sup>5</sup> hanno riscosso un enorme successo nell'ambito dell'organocatalisi, è dovuta a diversi fattori:

- Buona accessibilità della fonte primaria chirale (BINOL).
- Modifiche strutturali facilmente apportabili; grazie alla varietà dei sostituenti introducibili in posizione 3,3'. Questi sostituenti variano in modo significativo l'enantioselezione ottenibile.
- Giusta acidità per la promozione di reazioni, infatti la pKa del gruppo fosfato è circa 1 (pKa di (EtO)<sub>2</sub>P(O)OH = 1.3).

Inoltre, anche questi organocatalizzatori presentano un comportamento *bifunzionale*. Studi computazionali hanno dimostrato, infatti, che l'ossigeno fosforilico può fungere da base di Lewis coordinando il nucleofilo della reazione e/o promuovendo il trasferimento del protone acido dal nucleofilo all'elettrofilo. (Figura 13).

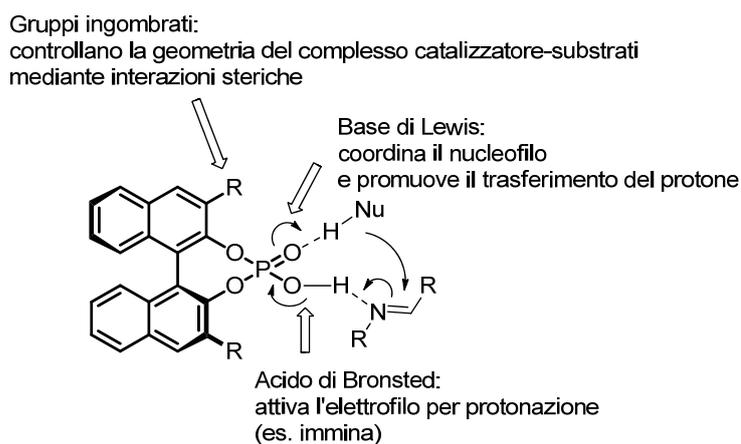


Figura 13: Visualizzazione della bifunzionalità del catalizzatore acido di Brønsted forte

<sup>5</sup> (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. (c) Terada, M.; *Synthesis* **2010**, 1929.

Per cercare sia di dare un'idea della struttura tridimensionale di questi catalizzatori, che per comprendere i fattori che determinano la stereoselettività delle reazioni, è possibile utilizzare una rappresentazione in cui i due atomi di ossigeno e quello del fosforo sono sopra e sotto il piano del foglio.<sup>6</sup> In questo modo, è possibile visualizzare abbastanza bene le interazioni steriche date dai gruppi ingombrati in posizione 3 e 3', che determinano la geometria del complesso fra il catalizzatore e i substrati (Fig. 14).

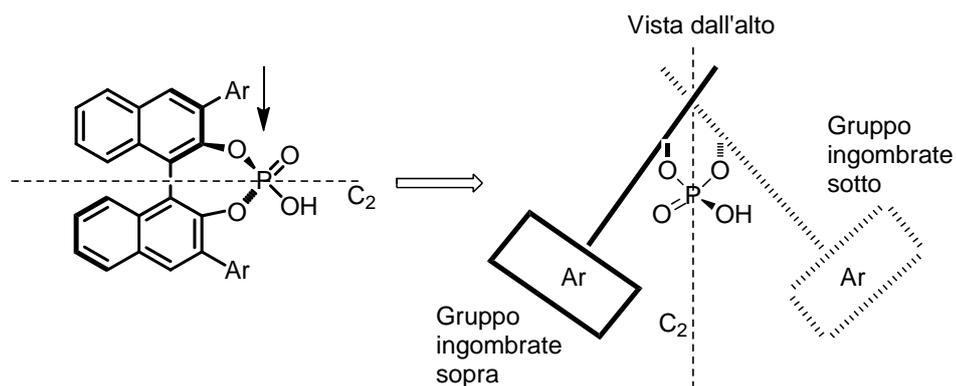


Figura 14: Visualizzazione dall'alto della struttura del catalizzatore acido di Brønsted forte

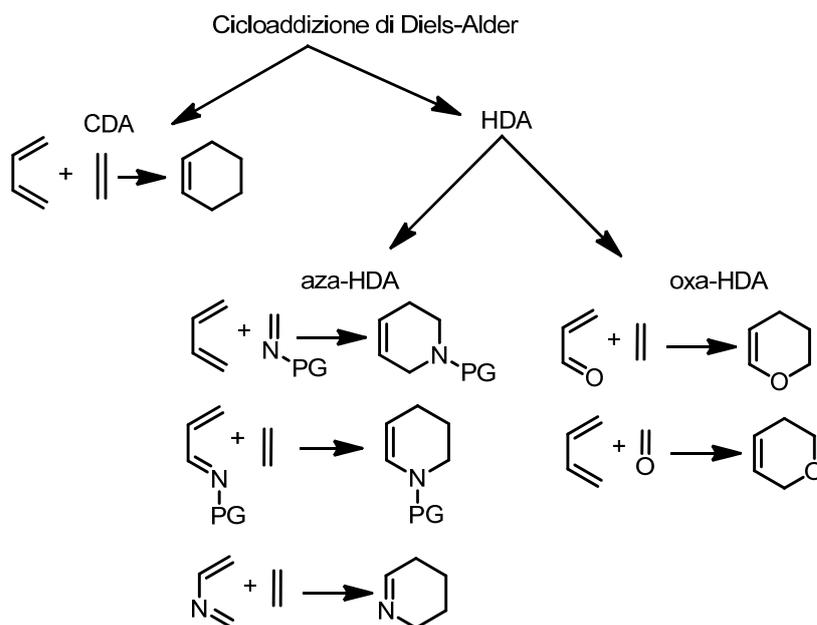
<sup>6</sup> Simón, L.; Goodman, J. M; *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1775.

## 1.4 La reazione di Diels-Alder

Sin dalla scoperta di Wieland e Albrecht nel 1906 e dai successivi studi di Otto H. Diels e Kurt Alder nel 1928,<sup>7</sup> la reazione di cicloaddizione [4+2] tra un diene coniugato ed un dienofilo, conosciuta come ciclizzazione Diels-Alder, è uno dei più versatili e potenti metodi per la formazione di carbocicli a sei termini. L'elevata regio- e diastereoselettività, la molteplicità di scelta di dieni e/o dienofili e la facilità operativa fanno di questa metodologia uno degli strumenti più versatili per la sintesi di una grande varietà di composti carbociclici.

La potenzialità di questa reazione è stata ulteriormente aumentata con l'introduzione di eteroatomi in uno o in entrambi i *partner* di reazione (ciclizzazione di etero Diels Alder) che permettono la formazione di una grande varietà di composti eterociclici.<sup>8</sup>

Nello schema 7 le cicloaddizioni di Diels-Alder sono state suddivise e classificate in reazioni carboDA (CDA) e reazioni eteroDA (HDA) che, a loro volta, possono essere suddivise in oxa-DA (HDA dei composti carbonilici) ed immino (aza)-DA (HDA di immine).



Schema 7 : Classificazione delle reazioni di Diels-Alder

<sup>7</sup> Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.

<sup>8</sup> (a) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5359. (b) Wessig, P.; Mueller, G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2051. (c) Tietze, L. F.; Ketteschan, G. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis 1*; Berlin, **1997**; Vol. 189, pp 1-120. (d) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. (e) Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrian, H.; Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605. (f) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2000**, 39, 3558. (g) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099.

La presenza o meno di sostituenti sulle molecole coinvolte implica meccanismi differenti di interazione e determina quali orbitali verranno interessati nella cicloadizione: un gruppo elettron-donatore (EDG) innalza l'energia dell'HOMO, diminuendo la separazione energetica con il LUMO dell'altra molecola, mentre un gruppo elettron-accettore (EWG) abbassa l'energia del LUMO, provocando il medesimo effetto di avvicinamento orbitalico.

Le reazioni DA dunque possono essere classificate in due tipi di cicloadizioni [4+2] se si considerano le energie relative degli orbitali di frontiera (FMO) del diene e del dienofilo<sup>9</sup> (Fig.15)

- Ciclo addizione a domanda elettronica normale o HOMO<sub>diene</sub> controllata tra diene elettron ricco e dienofilo elettron povero
- Ciclo addizione a domanda elettronica inversa o LUMO<sub>diene</sub> controllata tra enoni o eteroanaloghi e alcheni con gruppi elettron donatori.

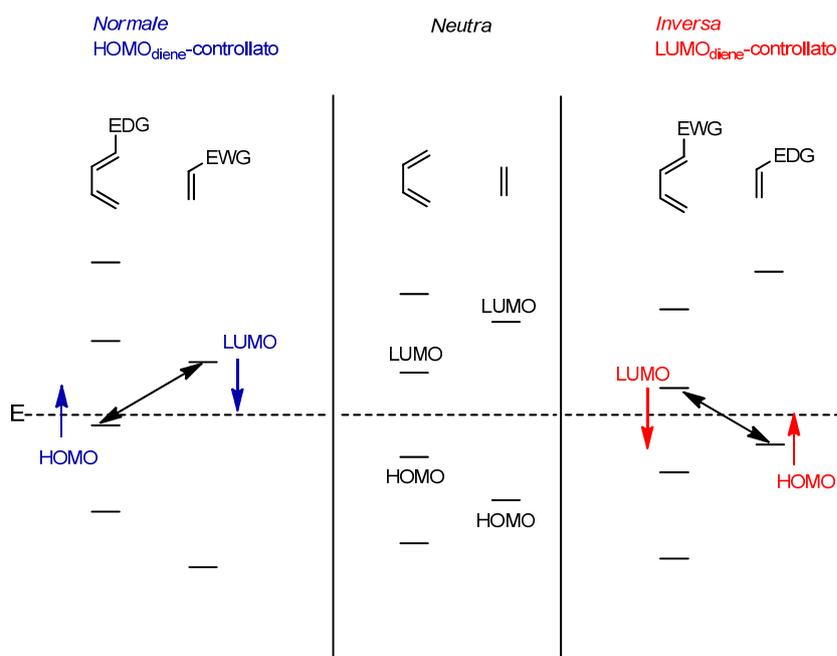


Figura 15: Raffigurazione degli orbitali di frontiera nella reazione Diels-Alder normale ed inversa

La reazione di Povarov<sup>1011</sup> è una particolare HDA [4+2] tra un 2-azadiene e un dienofilo elettron ricco a domanda elettronica inversa generalmente catalizzata da acidi protici o di Lewis, di cui mi sono occupato durante il mio lavoro di tesi (Fig.16).

<sup>9</sup> Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: New York, **1976**.

<sup>10</sup> Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656.

<sup>11</sup> Kouznetsov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721.

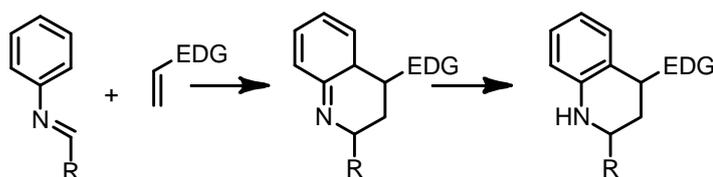
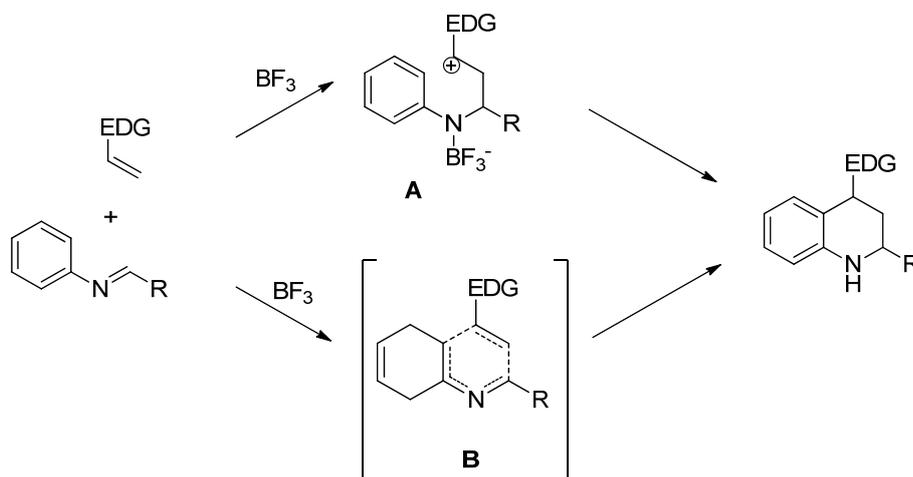


Figura 16: Reazione di Povarov

Il meccanismo di questa reazione è stato molto dibattuto. Due sono le ipotesi meccanicistiche riportate in letteratura:<sup>8,11</sup> la prima prevede un meccanismo a stadi via intermedio ionico **A** con l'ultimo stadio di sostituzione elettrofila intramolecolare di un carbocatione stabilizzato dal gruppo elettrondonatore (EDG); mentre un secondo meccanismo meno accreditato suggerisce uno stato di transizione asincrono concertato **B** (Schema 8).



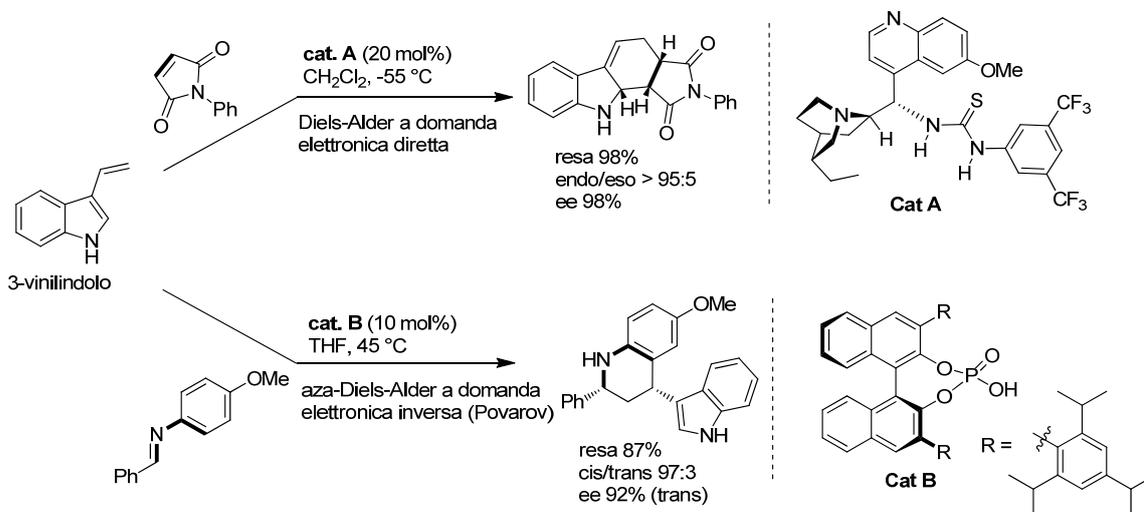
Schema 8: Meccanismi probabili della reazione di Povarov

Dalla sua scoperta ad oggi, la reazione di Diels-Alder è stata studiata inizialmente come reazione achirale e successivamente è stata ottimizzata per l'ottenimento di composti enantiopuri tramite l'utilizzo di ausiliari chirali e in seguito di catalizzatori chirali. Negli ultimi anni moltissimi sono stati i contributi apparsi in letteratura che riportano versioni catalitiche ed enantioselettive di questa importante reazione ottenute usando organocatalizzatori.<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Moyano, A., Rios, R.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.

## 2. Stato dell'arte e scopo della tesi

Nel corso degli ultimi anni nel laboratorio in cui ho svolto la tesi sono state sviluppate due diverse reazioni organocatalizzate di Diels-Alder<sup>13,1415</sup> utilizzando 3-vinilindoli (Schema 9). Nel primo caso, i 3-vinilindoli fungevano da dieni elettron-ricchi, reagendo con dienofili attivati come maleimmidi dando una cicloaddizione di Diels-Alder a domanda elettronica diretta, catalizzata da un catalizzatore bifunzionale contenente sia una base che un acido di Brønsted (l'azoto terziario e la tiourea, rispettivamente). Nel secondo caso, invece i 3-vinilindoli reagivano al doppio legame esociclico, particolarmente elettron-ricco per la presenza del nucleo eterociclico, dando una cicloaddizione di aza-Diels-Alder a domanda elettronica inversa (reazione di Povarov) con i sistemi dienici di N-arilimine, attivati per protonazione da un catalizzatore acido di Brønsted. Come mostrato nello schema 9 per due esempi rappresentativi, entrambi i tipi di cicloaddotti sono stati ottenuti con elevati eccessi enantiomerici e diasteromerici ed in ottime rese.



Schema 9: Esempi di reazioni Diels-Alder a domanda elettronica diretta ed inversa

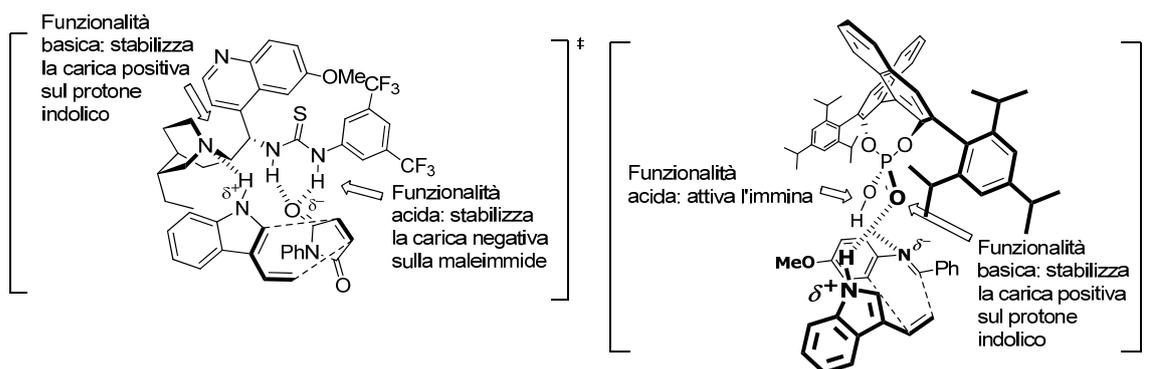
<sup>13</sup> (a) Gioia, C., Hauville, A., Bernardi, L., Fini, F., Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed* **2008**, *47*, 9236. (b)

Gioia, C., Bernardi, L., Ricci, A. *Synthesis* **2010**, 161.

<sup>14</sup> Bernardi, L., Comes-Franchini, M., Fochi, M., Leo, V., Mazzanti, A., Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 3399.

<sup>15</sup> Bergonzini, G., Gramigna, L., Mazzanti, A., Fochi, M., Bernardi, L., Ricci, A. *Chem Commun* **2010**, *46*, 327.

E' stato ipotizzato che le reazioni di Diels-Alder presentate nella schema 9 in alto procedano grazie alla coordinazione del catalizzatore bifunzionale, derivante da un alcaloide della *Cinchona*, al dienofilo tramite la funzionalità tioureidica, e al diene, mediante coordinazione al protone indolico da parte dell'azoto chinuclidinico del catalizzatore (Schema 10, figura a sinistra). Considerando la ridotta basicità del carbonile della maleimmide, accoppiata con la relativamente bassa acidità dei protoni tioureidici del catalizzatore, queste interazioni acquistano rilevanza solo nello stato di transizione della reazione, in cui le cariche (negativa sulla maleimmide e positiva sul protone indolico) sono maggiormente pronunciate e una coordinazione di questo tipo può venire rinforzata. In maniera analoga, è possibile visualizzare uno stato di transizione per quanto riguarda le reazioni con le immine catalizzate da acidi fosforici, presentate nello schema 9 in basso, in cui il catalizzatore è in grado di coordinare il protone indolico mediante l'ossigeno fosforilico (Schema 10, figura a destra).



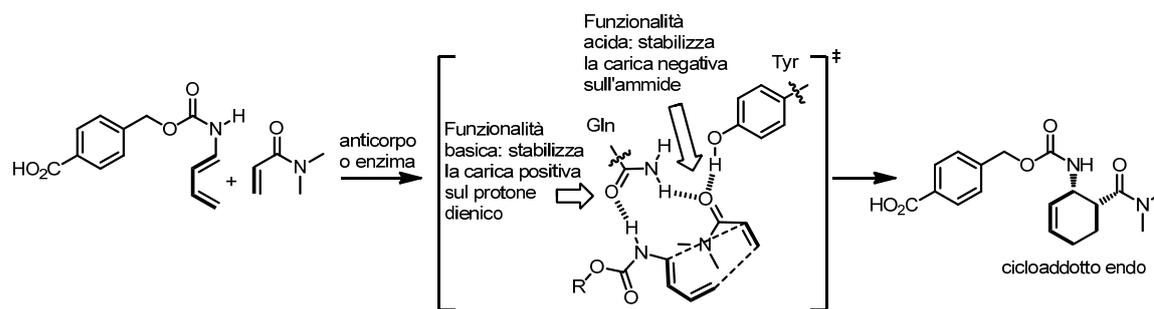
Schema 10: Stati di transizioni per le reazioni di Diels-Alder a domanda elettronica diretta ed inversa con 3-vinilindolo

Soprattutto nel caso della reazione di Diels-Alder, una doppia coordinazione diene-dienofilo di questo tipo ricorda molto da vicino le interazioni che sono state alla base dello sviluppo di anticorpi monoclonali catalitici,<sup>16</sup> e più recentemente di un enzima Diels-Alderase sviluppato *de-novo*,<sup>17</sup> in grado di promuovere reazioni di Diels-Alder fra *N*-carbamoil-1-azadieni, che presentano la stessa connettività atomica dei 3-vinilindoli

<sup>16</sup> (a) Hilvert, D.; Hill, K. W.; Nared, K. D.; Auditor, M.-T; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9261. (b) Braisted, A. C.; Schultz, P. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7430. (c) Yli-Kauhaluoma, J. T.; Ashley, J. A.; Lo, C.-H.; Tucker, L.; Wolfe, M. M.; Janda, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7041. (d) Gouverneur, V. F.; de Pasqual-Teresa, B.; Beno, B.; Janda, K. D.; Lerner, R. A.; *Science*, **1993**, *262*, 204.

<sup>17</sup> Siegel, J. B.; Zanghellini, A.; Lovick, H. M.; Kiss, G.; Lambert, A. R.; St. Clair, J. L.; Gallagher, J. L.; Hilvert, D.; Gelb, M. H.; Stoddard, B. L.; Houk, K. N.; Michael, F. E.; Baker, D.; *Science*, **2010**, *329*, 309.

per quanto riguarda la porzione 1-azadienica, e diversi dienofili, quali maleimmidi o acrilammidi (Schema 11).



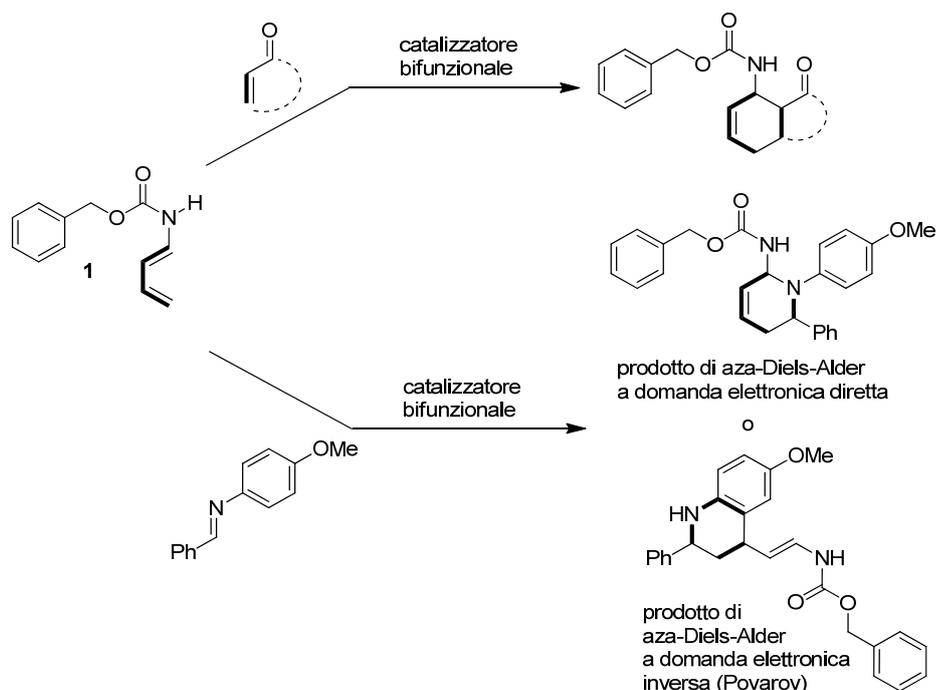
Schema 11: Reazione Diels-Alder con l'enzima Diels-Alderase

Anche in questo caso, infatti, accanto alla coordinazione del carbonile del dienofilo tramite donatori di legami a idrogeno (un residuo tirosinico e un protone ammidico), risulta di fondamentale importanza il carbonile di un residuo glutammico della proteina, in grado di fungere da base di Lewis e di coordinare il protone del diene. Come nel caso dei 3-vinilindoli, queste interazioni sono sicuramente massimizzate nello stato di transizione della reazione, in quanto gli stessi anticorpi sono stati sviluppati utilizzando come apteni analoghi stabili dello stato di transizione.

E' possibile quindi affermare che organocatalizzatori bifunzionali come quelli descritti (tiouree derivanti da alcaloidi della *Cinchona* e acidi binolfosforici) siano in grado di promuovere le reazioni utilizzando a grandi linee gli stessi principi meccanicistici operativi in reazioni enzimatiche e/o catalizzate da anticorpi.

Sulla base di questa ipotesi, lo scopo del mio lavoro di tesi è stato quello di approfondire questa analogia studiando dettagliatamente la reattività dell'*N*-benzilossicarbonil-1-azabutadiene **1**, analogo dei dieni utilizzati nelle reazioni catalizzate da anticorpi/enzimi, con una serie di dienofili in reazioni di Diels-Alder catalitiche enantioselettive promosse da catalizzatori bifunzionali in grado di dare interazioni deboli come legami a idrogeno. Si è cercato innanzitutto di stabilire la fattibilità delle reazioni stesse al variare della specie dienofila, prendendo in considerazione diverse condizioni di reazione e modificando la struttura della specie catalitica bifunzionale. Inoltre, tenendo presente la particolare reattività dei 3-vinilindoli con *N*-arilimmine, che come accennato portano alla formazione di prodotti derivanti da una cicloaddizione a domanda elettronica inversa con il sistema dienico delle immine, una parte del mio lavoro di tesi è stato focalizzato sull'analisi della reattività dell'*N*-benzilossicarbonil-1-azabutadiene **1** con questi

particolari composti azometinici. Queste reazioni infatti possono dare in linea di principio sia prodotti derivanti da reazioni di aza-Diels-Alder a domanda elettronica diretta in cui l'1-azadiene funge da diene, sia reazioni a domanda elettronica inversa in cui il doppio legame terminale dell'1-azadiene, maggiormente reattivo in quanto meno ingombrato, funge da olefina elettronica, in analogia con la reattività osservata con i 3-vinilindoli.



Schema 12: Reazioni di Diels-Alder con l'1-azadiene **1**

Oltre alla curiosità meccanicistica, un'ulteriore motivazione per lo sviluppo di questo tipo di reazioni riguarda l'utilità sintetica dei cicloaddotti. Cicloaddotti di Diels-Alder con questo tipo di dieni infatti sono stati spesso utilizzati come materiali di partenza in sequenze sintetiche che portano all'ottenimento di prodotti naturali particolarmente complessi, inclusa una sintesi del Tamiflu.<sup>18</sup> D'altra parte, strutture piperidiniche e

<sup>18</sup> Sintesi di prodotti naturali tramite l'uso del diene **1**:

(-)-*pumiliotoxin-C*: (a) Oppolzer, W.; Fröstl, W.; *Helv. Chim. Acta* **1977**, *58*, 590. (b) Oppolzer, W.; Fröstl, W.; Weber, H. P.; *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 593. (c) Oppolzer, W.; Flaskamp, E.; *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 204. (d) Oppolzer, W.; Fröstl, W.; *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 587.

(±)-*pumiliotoxin-C* e (±)-*gephyrotoxin*: (e) Overman, L. E.; Lesuisse, D.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5373. (f) Overman, L. E.; Fukaya, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1454. (g) Overman, L. E.; Jessup, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *14*, 1253. (h) Overman, L. E.; Jessup, P. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5179.

*isopabaculine*: (i) Danishefsky, S.; Hershenson, F. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1180. (l) Wipf, P., Wang, X.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8747; Huang, J., Bergmeier, S. C.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6434. Satoh, N., Akiba T., Yokoshima, S., Fukuyama, T.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239.

1,2,3,4-tetraidrochinoliniche potenzialmente derivanti dalle cicloaddizioni con le immine sono riscontrate in un grande numero di composti naturali e prodotti biologicamente attivi.<sup>19</sup>

---

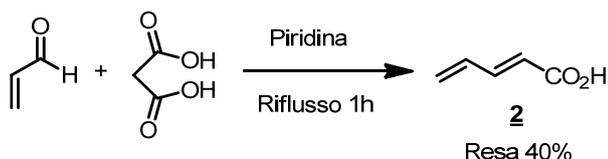
<sup>19</sup> Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., Menéndez, J. C.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157.

### 3. Discussione dei risultati

#### 3.1 Preparazione dei materiali di partenza e dei catalizzatori

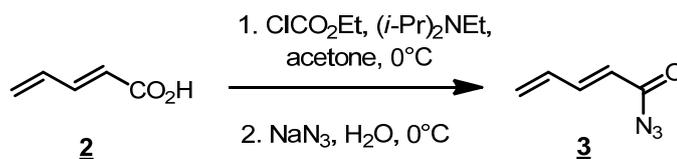
##### 3.1.1 Sintesi del benzil 1,3-butadiene-1-carbammato

La sintesi dell'azadiene **1** è stata eseguita in tre passaggi riportati in letteratura;<sup>20</sup> il primo è stato quello di sintetizzare l'acido trans-2,4-pentadionico **2** partendo da acido malonico ed acroleina in piridina (schema 13).



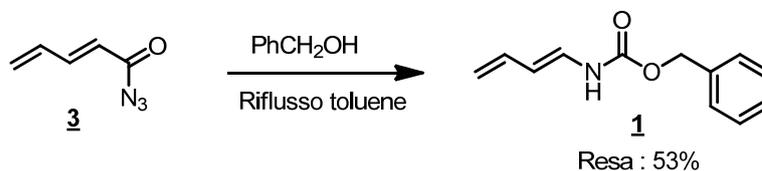
Schema 13: Sintesi dell'acido trans-2,4-pentadionico

L'acido dienoico **2** viene attivato convertendolo nell'anidride mista tramite reazione con etilcloroformiato in presenza di *N,N*-diisopropiletilammina e quindi nella penta-2,4-dienoil azide **3** mediante reazione con sodio azide (Schema 14).



Schema 14: Sintesi della penta-2,4-dienoil azide

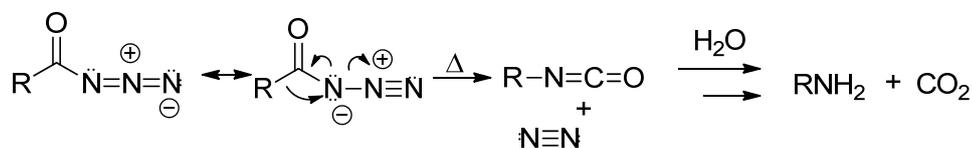
L'acilazide **3** non è stata isolata, ma è stata direttamente fatta reagire in toluene a refluxo ottenendo un isocianato dienico intermedio che viene intrappolato appena formatosi dall'alcol benzilico fornendo il benzil 1,3-butadiene-1-carbammato **1** desiderato in ottima resa (Schema 15).



Schema 15: Sintesi del benzil 1,3-butadiene-1-carbammato

<sup>20</sup> (a) Overman, L. E.; Taylor, G.F.; Petty, C. B.; Jessup, P. J.; *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 2164. (b) Jessup, P. J.; Petty, C. B.; Roos, J.; Overman, L. E.; *Organic Syntheses, Coll.* **1988**, *6*, 95; *Organic Syntheses* **1979**, *59*, 1.

La trasformazione di una acilazide nel corrispondente isocianato è nota come riarrangiamento di Curtius, illustrato nello schema 16.

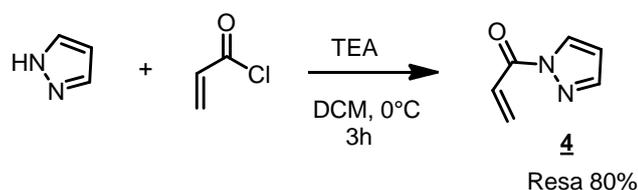


Schema 16: Riarrangiamento di Curtius

### 3.1.2 Sintesi dei dienofili eterociclici

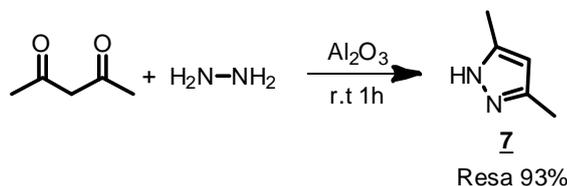
Sono stati sintetizzati alcuni dienofili derivanti da eterocicli largamente utilizzati in passato per reazioni di Diels-Alder, quali il pirazolo e l'ossazolidinone: l'1-(1*H*-pirazol-1-il)prop-2-en-1-one (**4**), l'1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazolil)prop-2-en-1-one (**5**) ed il 3-acriloilossazolidin-2-one (**6**).

La sintesi dell' 1-(1*H*-pirazol-1-il)prop-2-en-1-one (**4**) è stata eseguita tramite la reazione in atmosfera inerte tra il pirazolo e il crotonoil cloruro in diclorometano (DCM) in presenza di trietilammina (TEA) (Schema 17)<sup>21</sup>.



Schema 17: Sintesi del 1-(1*H*-pirazol-1-il)prop-2-en-1-one

L'1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazolil)prop-2-en-1-one (**5**) è stato ottenuto a partire dal 3,5-dimetil-1*H*-pirazolo (**7**) a sua volta sintetizzato utilizzando il 2,4-pantandione, disperso in allumina, e idrazina (Schema 18).<sup>22</sup>

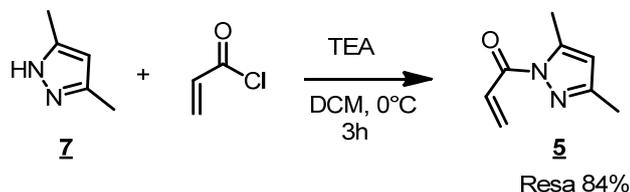


Schema 18: Sintesi 3,5-dimetil-1*H*-pirazolo

<sup>21</sup> Sibi, M.P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8064

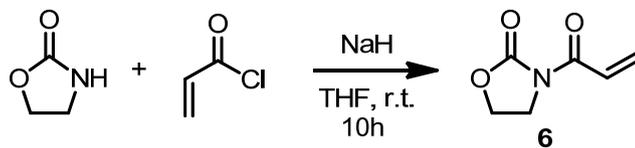
<sup>22</sup> Texier-Boullet, F.; Hamelin, B. K. *Synthesis*, **1986**, 409

Per ottenere il prodotto finale si è successivamente fatto reagire **7** con il crotonoil cloruro in DCM in presenza di trietilammina, in atmosfera inerte di azoto per ottenere **5** (Schema 19).



Schema 19: Sintesi dell'1-(3,5-dimetil-1H-pirazolil)prop-2-en-1-one

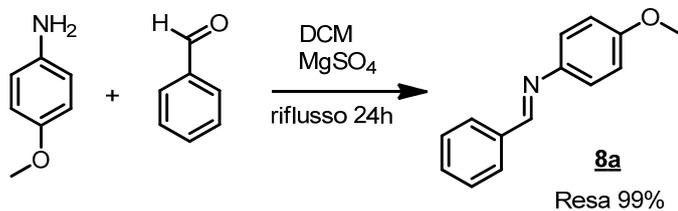
Il 3-acriloiloxazolidin-2-one (**6**) è stato sintetizzato in atmosfera inerte di azoto a partire dal 2-ossazolidinone e crotonoil cloruro, in tetraidrofurano (THF) ed in presenza di NaH (Schema 20) seguendo una procedura riportata in letteratura.<sup>23</sup>



Schema 20: Sintesi del 3-acriloiloxazolidin-2-one

### 3.1.3 Sintesi delle N-arilimine

La (*E*)-*N*-benzilidene-4-metossibenzammina **8a** è stata sintetizzata<sup>24</sup> tramite condensazione tra *para*-metossianilina e benzaldeide. La reazione ha avuto luogo in DCM e in presenza di MgSO<sub>4</sub> per rimuovere l'acqua che si forma nel corso della reazione (Schema 21).



Schema 21: Sintesi della (*E*)-*N*-benzilidene-4-metossibenzammina

<sup>23</sup> (a) Sibi, M. P.; Manyem, S; *Org. Lett.*, **2002**, 4,3435. (b) Sibi, M. P.; Manyem, S; *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2929

<sup>24</sup> Nakajima, T.; Inada, T.; Igarashi, T.; Sekioka, T.; Shimizu, I.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1941.

Altre immine presenti in laboratorio e sintetizzate con procedure analoghe sono state provate nel corso del mio lavoro e vengono riportate in figura 17:

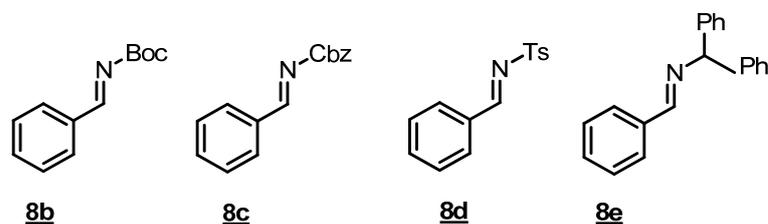
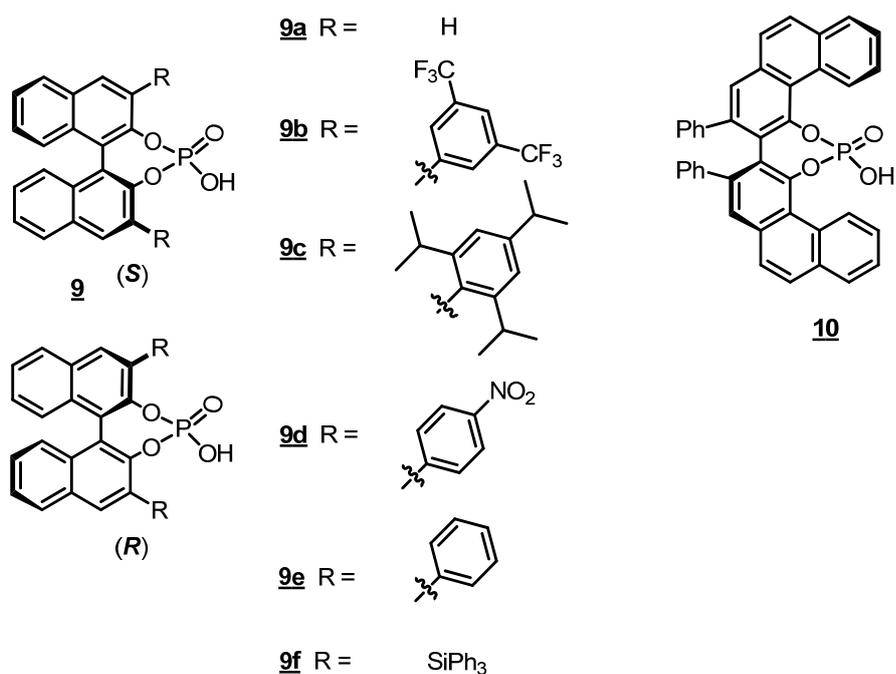


Figura 17: Le diverse immine provate (Boc = COO*t*-Bu, Cbz = COOCH<sub>2</sub>Ph, Ts = SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>)

### 3.1.4 Organocatalizzatori impiegati

Alcuni tra i catalizzatori utilizzati sono acidi fosforici **9** derivati dal BINOL recanti diversi sostituenti in posizione 3,3' e un acido fosforico derivante da (*S*)-VAPOL **10** (Schema 22).

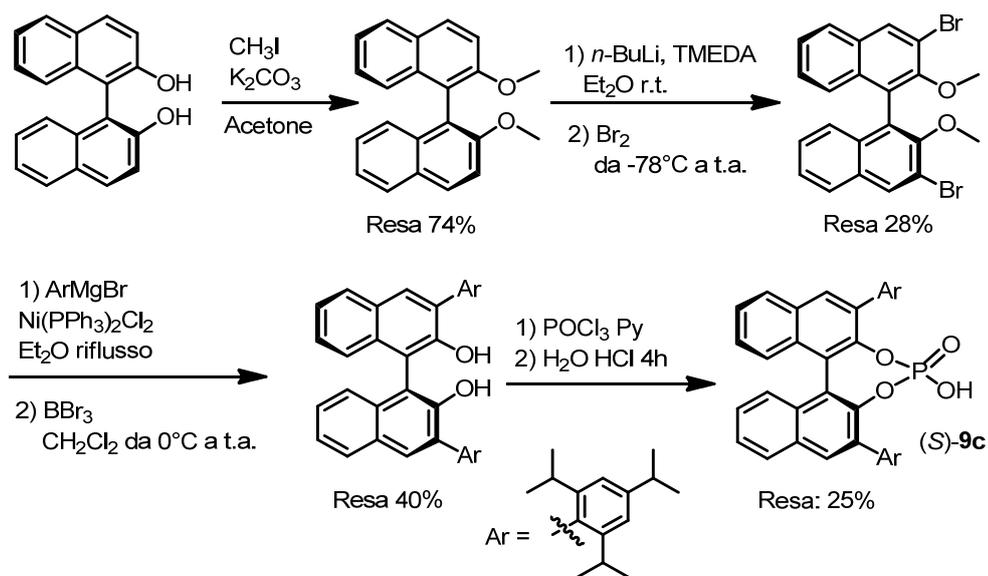


Schema 22: Acidi fosforici utilizzati derivati dal BINOL con diversi sostituenti in posizione 3,3'

I catalizzatori **9d**, **9e**, **9f** erano presenti in laboratorio mentre **9a** e **10** sono prodotti commerciali.

Il catalizzatore **9c**<sup>25</sup> è stato sintetizzato a partire da (*S*)-BINOL attraverso i seguenti passaggi reazionali (Schema 23):

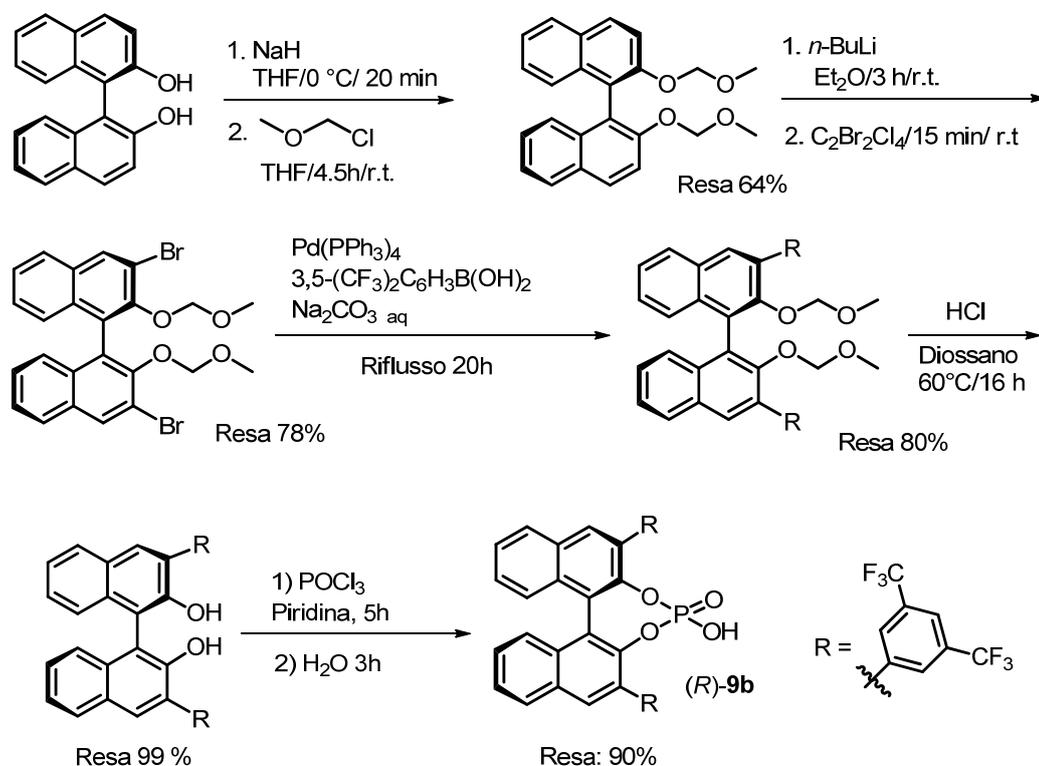
- protezione degli ossidrili tramite metilazione con MeI;
- generazione del composto dilitiato in posizione 3,3' che, per reazione con Br<sub>2</sub> porta alla formazione del dibromuro;
- reazione di *coupling* con 2,4,6-triisopropilfenilmagnesio bromuro in presenza di bis-(trifenilfosfina) nichel(II) cloruro come catalizzatore;
- deprotezione con BBr<sub>3</sub> per ripristinare le funzionalità ossidriliche;
- inserimento della funzionalità fosforica attraverso la reazione con POCl<sub>3</sub>



Schema 23: Sintesi del catalizzatore **9c**. TMEDA = *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiammina

<sup>25</sup> Preparazione del 3,3'-dibromo derivato: (a) Wipf, P.; Jung, J. K.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6319. (b) Teng, X.; Cefalo, D. R.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10779. Formazione dell'acido fosforico: (c) Liu, W. J.; Chen, X. H.; Gong, L. Z.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357.

Il catalizzatore **9b** è stato preparato seguendo una strategia<sup>26</sup> differente dalla precedente (Schema 24), che prevede l'utilizzo di un diverso metodo di protezione dei gruppi ossidrilici. La protezione richiesta in questo tipo di reazione è stata effettuata tramite aggiunta di metossimetilencloruro (MOMCl) a (*R*)-BINOL in presenza di NaH. La bromurazione in posizione 3,3' è stata effettuata tramite la deprotonazione con *n*-BuLi e l'aggiunta successiva di dibromotetracloroetano. La funzionalizzazione invece delle posizioni 3,3' è avvenuta tramite l'aggiunta dell'acido 3,5-bis-(trifluorometil)fenil boronico in presenza di Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> come catalizzatore. I passaggi successivi sono stati la deprotezione dei gruppi ossidrilici con HCl e l'inserimento dell'acido fosforico attraverso la reazione con POCl<sub>3</sub>.



Schema 24: Sintesi del catalizzatore **9b**

<sup>26</sup> Wu, T. R.; Shey, L.; Chong, J. M; *Org Lett* **2004**, 6, 2701.

Oltre ai catalizzatori acidi fosforici di tipo **9** e **10** sopra descritti, si sono provati altri catalizzatori bifunzionali in grado di dare interazioni di tipo legame a idrogeno, già presenti in laboratorio. Sono riportati di seguito quelli utilizzati durante questo lavoro (Fig 18).

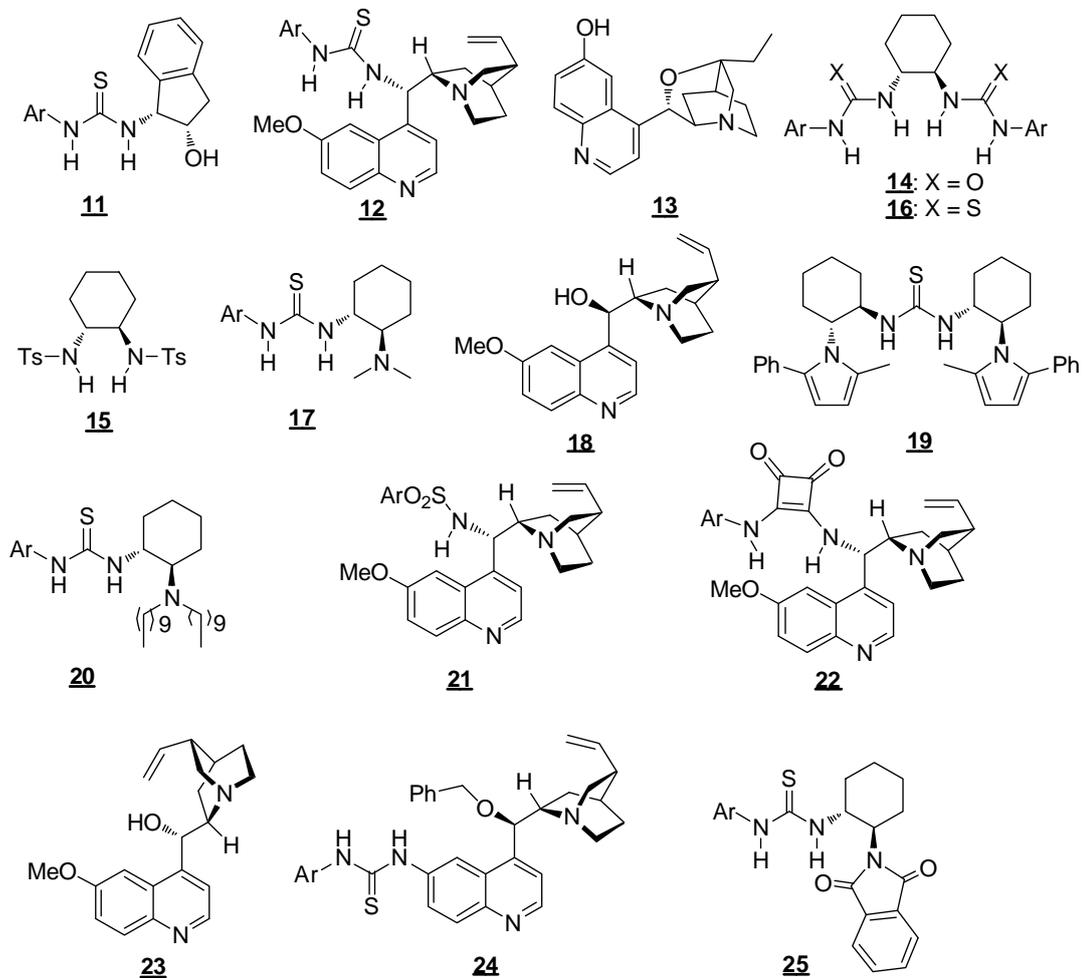


Fig 18: Elenco catalizzatori bifunzionali utilizzati nel lavoro

Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, e Ts = -SO<sub>2</sub>*p*-tolile

### 3.2 Studio preliminare delle reattività del benzil 1,3-butadiene-1-carbamato 1.

Per verificare la reattività del diene **1** e la fattibilità delle razioni di cicloaddizione progettate, sono state effettuate reazioni di prova utilizzando sia i dienofili precedentemente preparati, sia altri dienofili commercialmente disponibili o presenti nel laboratorio, in combinazione con organocatalizzatori non chirali come la tiourea **26** o il difenil fosfato **27** (Fig 19) conducendo le reazioni in condizioni “standard” (**26** o **27** 20 mol%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.2 M, RT, 24 h).

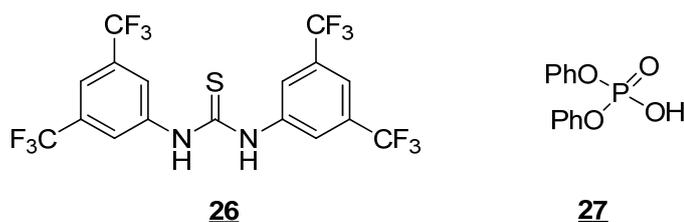


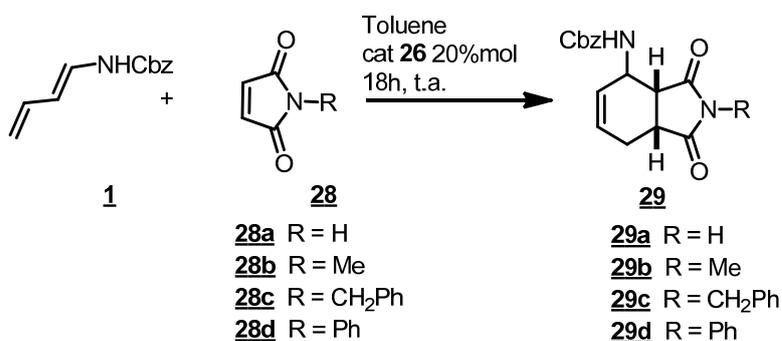
Figura 19: Esempi di catalizzatori non chirali

Come prime prove sono state provate olefine mono/bisostituite (Fig 20) ma non si è ottenuto il prodotto di cicloaddizione Diels-Alder desiderato.



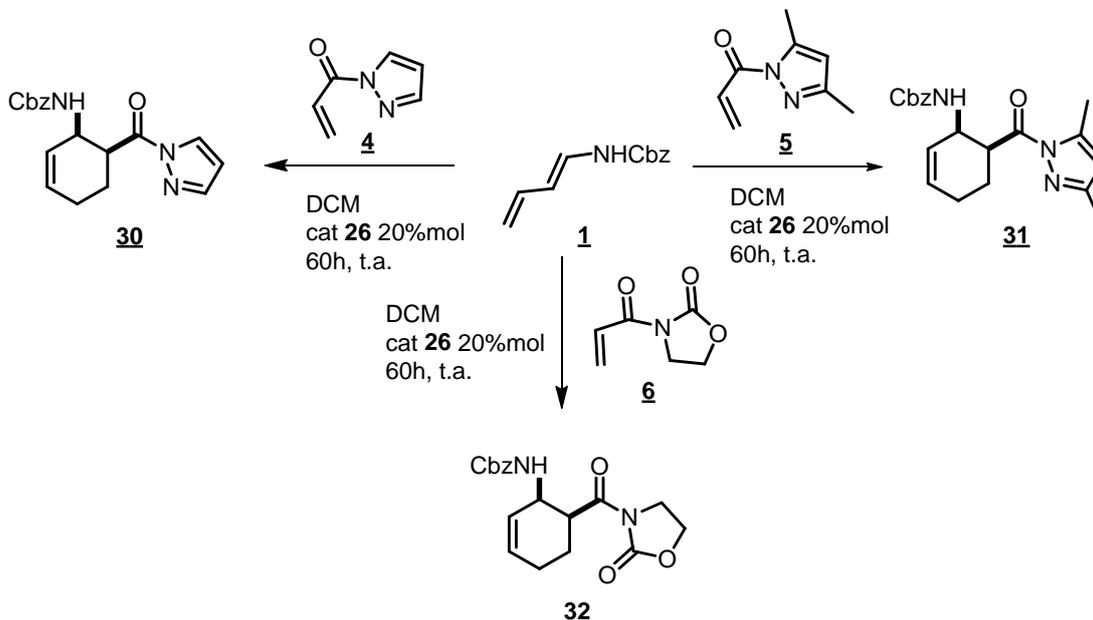
Figura 20: Esempi di olefine mono/bisostituite

Successivamente sono state effettuate prove per valutare la reattività del diene utilizzando i dienofili **28** derivati della maleimmide (schema 25). Tutte le reazioni provate sono andate a completezza portando ai corrispondenti prodotti di cicloaddizione Diels-Alder **29**, come singoli diastereoisomeri *endo* utilizzando **26** come catalizzatore, mentre un organocatalizzatori più acido come **27** porta alla degradazione dell'1-azadiene di partenza.



Schema 25: Reazione con la malimide **28**

E' stata quindi provata anche una diversa classe di dienofili basati su eterocicli come i pirazoli **4** e **5** e l'ossazolidinone **6**. Anche in questo caso la reazione avviene in presenza del catalizzatore tioureidico **26** e porta all'ottenimento dei prodotti di cicloaddizione desiderati **30-32** con elevata o completa *endo* diastereoselezione (Schema 26).

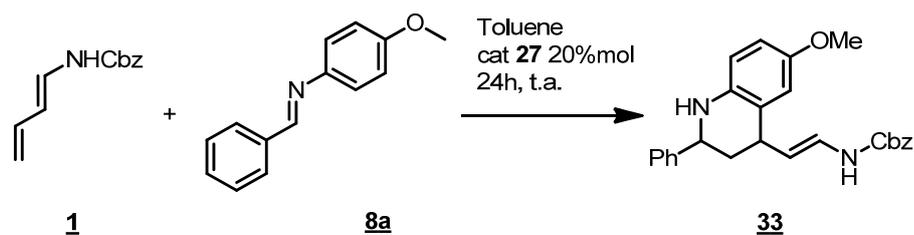


Schema 26: Reazioni con i derivati del pirazolo **4,5** e **6**

Infine sono state provate diverse immine. Tra queste, i derivati **8b-e** che recano un gruppo elettron-attrattore all'azoto (carbamoile, tosile), o un gruppo alchilico (benzidrilile), non hanno dato luogo alla formazione dei prodotti desiderati (Figura 17 pag. 30).

L'immina **8a** invece ha portato al prodotto di cicloaddizione viniloga a domanda elettronica inversa (reazione di Povarov) **33** (schema 27) coinvolgendo come sistema dienico l'immina stessa e come dienofilo il doppio legame terminale presente sull'azadiene. Evidentemente, gli effetti elettronici del gruppo carbammato si propagano nel sistema dienico rendendo il doppio legame terminale sufficientemente elettron-ricco da poter reagire con l'immina. La regioselettività della reazione, che porta alla reazione esclusiva del diene terminale stericamente meno ingombrato, può essere spiegata prendendo in considerazione effetti sterici.

La reazione avviene solo in presenza del catalizzatore acido fosforico **27**, mentre non si è osservata conversione in presenza del derivato tioureidico **26**.



Schema 27: Reazioni di Povarov tra il diene **1** e l'immina **8a**

Abbiamo quindi deciso di continuare lo studio delle reazioni descritte negli schemi 25, 26, 27 con i derivati della maleimmide **28**, i dieni eterociclici **4-6** e l'immina **8a** utilizzando gli organocatalizzatori a disposizione per valutare la loro capacità di indurre enantioselezione in queste reazioni di cicloaddizione.

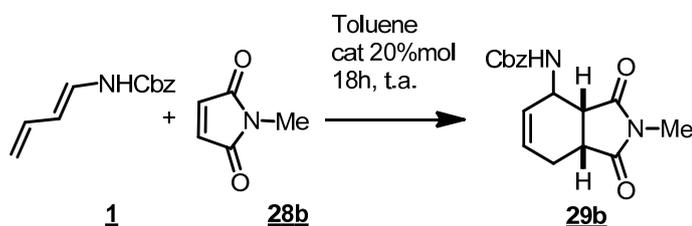
### 3.3 Studio della reazione di cicloadizione con maleimmidi e dieni eterociclici

E' stato intrapreso uno studio sistematico della reazione tra l'1-azadiene **1** e i derivati della maleimmide **28** (vedi schema 25, pag.34) impiegando svariati organocatalizzatori presenti nel laboratorio dove è stato svolto questo lavoro di tesi (Fig 18, pag. 33). Tutte le prove sono state effettuate utilizzando un eccesso del 20% molare di diene rispetto al dienofilo, 20%mol di catalizzatore rispetto al dienofilo, ed una concentrazione 0.2 M sempre rispetto al dienofilo.

Le maleimmidi **28a,c,d** hanno portato, in tutti i casi esaminati, alla formazione del prodotto di cicloadizione con conversione completa e con elevata diastereoselezione ma come racemo.

Utilizzando la *N*-Me maleimmide **28b** è stata invece osservata una modesta enantioselezione, come riportato in tabella 1, in presenza delle tiouree **16** e **17** (prove 6,7, per le strutture dei catalizzatori vedi Fig 18, pag. 33) in toluene come solvente. Il prodotto **29b** è stato invece ottenuto in forma racema con tutti gli altri catalizzatori utilizzati (prove 1-5). Non è stato osservato alcun miglioramento impiegando solventi diversi come il DCM o il THF.

Tabella 1



Prova <sup>a</sup>	Cat	Solvente	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>11</b>	Toluene <sup>d</sup>	>99	0
2	<b>12</b>	Toluene <sup>d</sup>	>99	0
3	<b>13</b>	Toluene	>99	0
4	<b>14</b>	Toluene	>99	0
5	<b>15</b>	Toluene	>99	0
6	<b>16</b>	Toluene	>99	5
7	<b>17</b>	Toluene <sup>d</sup>	>99	-10

a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), solvente (0.25 mL), 18 h, t.a.

b) Determinato tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.

c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale

d) Stesso risultato operando il THF o DCM come solventi.

Per cercare di migliorare i valori di enantioselezione si è provato a diminuire la temperatura di reazione a -45 °C (Tabella 2) Tutte le prove sono state effettuate utilizzando toluene come solvente e un tempo di reazione di 60 h.

Tabella 2

Prova <sup>a</sup>	Cat	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>11</b>	90	7
2	<b>12</b>	>98	20
3	<b>16</b>	>98	10
4	<b>17</b>	90	-29
5	<b>18</b>	>98	0
6	<b>19</b>	90	3
7	<b>20</b>	90	3
8	<b>21</b>	90	10
9	<b>22</b>	95	3

a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), solvente (0.25mL), 60h, t.a.;

b) Determinato tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.

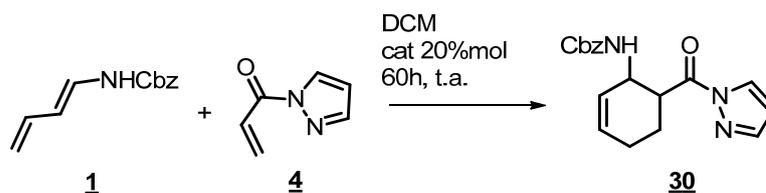
c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

Come si può notare dalla tabella 2 abbassando la temperatura a -45 °C si ottiene un miglioramento dei valori dell'eccesso enantiomerico mantenendo elevati i valori di conversione. In particolare con la tiourea **12** (prova 2) si passa da una miscela racemica ad un eccesso enantiomerico del 20%, e con la tiourea **17** (prova 4) si passa da un 10% al 29%. Purtroppo, gli altri organocatalizzatori provati in questa reazione (prove 1,3,5-9) hanno dato eccessi enantiomerici molto bassi. E' interessante osservare come le due tiouree **12** e **17** diano una enantioselezione opposta nel cicloaddotto **29b**, come del resto regolarmente osservato in altre classi di reazioni in cui le due funzionalità di questi catalizzatori sono in grado di coordinare e di attivare i substrati di reazioni in maniera estremamente efficiente, tramite un meccanismo bifunzionale. Si può quindi ipotizzare che anche nel nostro caso questi catalizzatori riescano a coordinare entrambi i nostri substrati, secondo il modello di reazione pianificato, stabilizzando lo stato di transizione della reazione. Purtroppo però è evidente come, in contrasto con molte reazioni riportate in letteratura,<sup>27</sup> non riescano a discriminare in maniera efficace i due stati di transizione diastereomerici che portano ai due enantiomeri del prodotto.

<sup>27</sup> (a) Takemoto, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. (b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. Connon, S. J.; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen E. N.; *Science* **2010**, *325*, 986.

Dato che i risultati ottenuti sono stati piuttosto insoddisfacenti, siamo passati ad esaminare le reazioni con i dienofili **4**, **5** e **6**, basati su sistemi eterociclici. Tutte le reazioni sono state effettuate con un eccesso del 20% molare di diene sul dienofilo in presenza di 20%mol di catalizzatore per 60 ore in DCM.

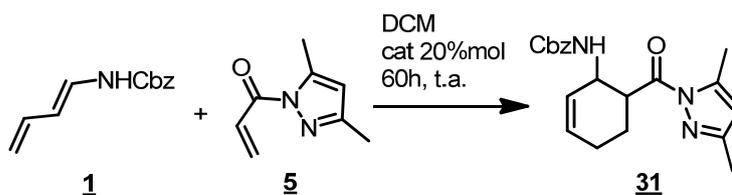
Utilizzando una selezione rappresentativa dei catalizzatori bi funzionali a disposizione, in combinazione con il dienofilo **4** (Schema 28) gli eccessi enantiomerici ottenuti per il cicloaddotto **30** sono stati sempre molto bassi, mentre sia la conversione che la diastereoselezione erano molto elevate.



Schema 28: Reazione tra il diene **1** e con il derivato del pirazolo **4**

Successivamente si è passati ad usare il dienofilo **5**. I risultati ottenuti lavorando a temperatura ambiente con gli organocatalizzatori riportati in schema 25, pag. 33 sono riportati in tabella 3. Il cicloaddotto **31** è stato ottenuto, in tutti i casi, con diastereoselezione molto elevata e quindi si riporta il valore di eccesso enantiomerico del solo diastereoisomero maggioritario.

Tabella 3



Prova <sup>a)</sup>	Cat.	Conversione (%) <sup>b)</sup>	ee (%) <sup>c)</sup>
1	<b>11</b>	95	16
2	<b>12</b>	>98	4
3	<b>13</b>	96	20
4	<b>16</b>	70	5
5	<b>17</b>	>98	4
6	<b>18</b>	90	14

a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), DCM (0.25mL), 60h, t.a.

b) Determinata tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.

c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

Dalla tabella si può notare che la tiourea **11** (prova 1) ha fornito il cicloaddotto **33** con un eccesso del 16%. La tiourea **12** (prova 2), derivante dalla chinina, ha dato un e.e. molto basso mentre il catalizzatore **13** (prova 3) ha fornito un e.e. del 20%. I catalizzatori **16** e **17** (prova 4 e 5) non hanno portato a risultati di particolare rilevanza, infatti come si può osservare si sono ottenuti un eccesso enantiomerico del 5 e 4% rispettivamente. Usando la chinina **18** come catalizzatore (prova 6), si è ottenuto un e.e. del 14 %.

Si è provato a diminuire la temperatura per cercare anche in questo caso di ottenere eccessi enantiomerici migliori: si sono eseguite prove a 0 °C e a -20 °C sempre in DCM come solvente e mantenendo un tempo di reazione di 60 h (tabella 4).

Tabella 4

Prova <sup>a</sup>	Cat	T (°C)	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>11</b> <sup>d</sup>	0	95	18
2	<b>13</b>	0	<5	-
3	<b>14</b>	0	35	0
4	<b>15</b>	0	23	11
5	<b>16</b>	0	53	0
6	<b>18</b>	0	37	2
7	<b>19</b>	0	68	0
8	<b>20</b>	0	67	7
9	<b>24</b>	0	85	5
10	<b>25</b>	0	>99	15
11	<b>11</b>	-20	<5	-
12	<b>13</b>	-20	<5	-
13	<b>23</b>	-20	<5	-

a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), DCM (0.25mL), 60h.

b) Determinato tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.

c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

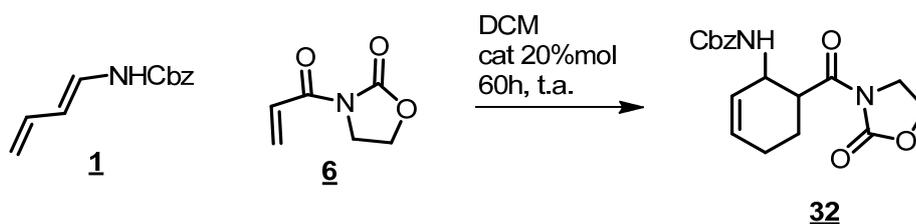
d) La stessa reazione effettuata in toluene, TBME ed EtOAc ha fornito e.e. del 13%, 3% e 0% rispettivamente.

Purtroppo l'abbassamento della temperatura non ha dato risultati significativi: gli eccessi enantiomerici ottenuti non sono migliorati (per esempio si può confrontare il catalizzatore **11** in tabella 3 prova 1 e.e. 16%, in tabella 4 prova 1 18%) e la conversione nella maggioranza dei casi analizzati è calata drasticamente, tanto che le prove a -20 °C (prove 11-13) non hanno portato alla formazione del prodotto desiderato.

Come si può notare si è avuta una discreta conversione utilizzando i catalizzatori **19** e **20** (prova 7 e 8) ma il prodotto si è presentato in forma racemica o con un ee molto basso. Ottimi risultati in termini di conversione si sono ottenuti con il catalizzatore **24** e la

tiourea **25** (prova 9 e 10) ma anche in questo caso i prodotti avevano un e.e. rispettivamente del 5 e 15%.

Infine abbiamo utilizzato il dienofilo **6** (schema 29). Anche in questo caso, il corrispondente prodotto di cicloaddizione **32** è stato ottenuto con buone conversioni e diastereoselezioni, ma prevalentemente in forma racemica con tutti i catalizzatori bifunzionali o tioureidici **11-25** utilizzati. Come per gli altri dienofili, le reazioni catalitiche sono state condotte in diclorometano (0.2 M).



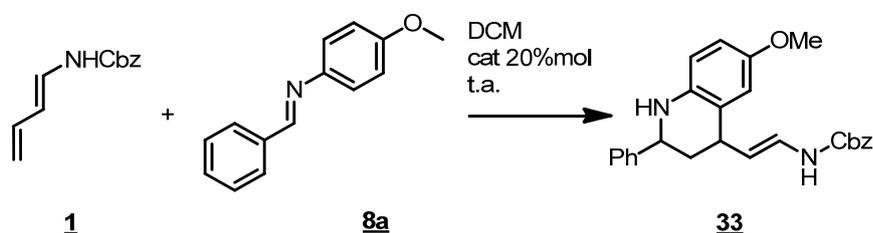
Schema 29: Reazione tra il diene **1** e il derivato del pirazolo **6**

Dall'analisi delle prove fatte con questi tipi di dienofili possiamo affermare che la reazione è fattibile visto che le conversioni sono elevate, ma gli eccessi enantiomerici utilizzando gli organocatalizzatori disponibili non sono elevati, probabilmente non hanno una struttura catalitica e un meccanismo di attivazione adeguato ai reagenti in gioco.

### 3.4 Studio della reazione di cicloaddizione di Povarov con la (*E*)-*N*-benzilidene-4-metossibenzammina **8a**

Come riportato in precedenza, abbiamo osservato come la reazione tra **8a** e l'1-azadiene **1** portasse al prodotto **33** di cicloaddizione viniloga a domanda elettronica inversa (reazione di Povarov) (vedi schema 27, pag. 36) con ottime conversioni e in modo altamente diastereoselettivo, promossa dal catalizzatore acido fosforico **27**. Questa interessante reazione è stata quindi provata in presenza dei derivati degli acidi binolfosforici chirali enantipuri **9b-f** e **10** in DCM come solvente. I risultati ottenuti lavorando a temperatura ambiente sono riportati in tabella 5.

Tabella 5



Prova <sup>a</sup>	Cat	t (h)	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>9b</b>	3	78	60
2	<b>9c</b>	3	72	13
3	<b>9d</b>	3	57	20
4	<b>9e</b>	24	88	15
5	<b>9f</b>	24	30	10
6	<b>10</b>	24	70	4

a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), DCM (0.25mL), t.a.

b) Determinata tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione

c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

L'acido binolfosforico **9b** recante come sostituito in posizione 3,3' degli anelli naftalenici il gruppo 3,5-bis(trifluorometil)fenile, (prova 1) ha portato alla formazione del cicloaddotto **33** con una conversione del 78% e un ee del 60%, nettamente superiore a quello ottenuto con gli altri derivati **9c-f** e **10** (prove 2-6) ed è quindi il migliore per la reazione di cicloaddizione tra quelli attualmente a disposizione. Utilizzando **9b** come organocatalizzatore abbiamo quindi cercato le condizioni operative ottimali per migliorare ulteriormente l'eccesso enantiomerico.

Innanzitutto è stata valutata l'influenza del solvente effettuando la reazione di cicloaddizione per la sintesi di **33** in presenza del catalizzatore **9b** in vari solventi mantenendo costante la temperatura al valore ambiente e il tempo di reazione di 24 ore come riportato in Tabella 6.

Tabella 6

Prova <sup>a</sup>	Solvente	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	THF	>99	50
2	EtOAc	>99	48
3	TBME	>99	58
4	Toluene	>99	62
5	MTBE/Tol 1:1	>99	52

- a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), solvente (0.25mL), t.a., 24h  
 b) Determinato tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.  
 c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

Come si può vedere dai risultati ottenuti, il miglior solvente, tra quelli provati, è il toluene (prova 4) che ha portato ad una conversione completa ed ad un eccesso enantiomerico del 62%. Non abbiamo osservato comunque un effetto drastico del solvente sull'andamento della reazione, in quanto tutti i solventi utilizzati hanno portato a risultati comparabili (prove 1-3, 5)

Si è quindi passati alla valutazione dell'effetto dell'introduzione nell'ambiente di reazione di setacci molecolari di varie dimensioni (Tabella 7) che in diversi altre reazioni di cicloaddizione hanno portato a netti miglioramenti.<sup>13a,14,15,28</sup> Tutte le prove sono state fatte in toluene mantenendo costante tempo e temperatura di reazione (24h, t.a.): in questo caso però non si è osservato nessun vantaggio.

Tabella 7

Prova <sup>a</sup>	Setacci	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	3 Å pellets (50 mg)	>99	59
2	4 Å polvere (50 mg)	>99	55
3	4 Å pellets (50 mg)	>99	56
4	5 Å pellets (50 mg)	>99	54

- a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), toluene (0.25mL), t.a., 24h.  
 b) Determinato tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.  
 c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

<sup>28</sup> Momiya, N.; Konno, T.; Furiya, Y.; Iwamoto, T.; Terada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294.

Infine è stata variata la temperatura di reazione mantenendo costante il solvente (toluene) e tempo di reazione (24h) (Tabella 8).

Tabella 8

Prova	T (°C)	Conversione (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	0	95	62
2	-20	81	62
3	-45	41	65

a) Condizioni: dienofilo (0.05mmol), diene (0.06mmol), catalizzatore (0.01mmol), toluene (0.25mL), 24h

b) Determinato tramite analisi <sup>1</sup>H NMR sul grezzo di reazione.

c) Determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale.

Come si può osservare, passando da temperatura ambiente fino a -20 °C (prove 1,2) non si riscontra nessun miglioramento dell'eccesso enantiomerico che rimane costante mentre si ha una leggera diminuzione della conversione. Portando la temperatura a -45 °C (prova 3) si è riscontrato un minimo aumento dell'eccesso enantiomerico fino a 65% ma a scapito della conversione che cala sensibilmente.

Si può affermare che i risultati ottenuti sono promettenti e che la reazione di cicloaddizione tra l'1-azadiene **1** e l'immina **8a** dovrà essere ulteriormente ottimizzata valutando altri catalizzatori recanti diversi sostituenti in posizione 3,3'.

#### 4. Conclusioni e prospettive future

In questo lavoro di tesi è stata studiata la reattività dell'*N*-benzilossicarbonil-1-azabutadiene **1**, con una serie di dienofili in reazioni di Diels-Alder organocatalitiche enantioselettive; il diene **1** può dare sia prodotti derivanti da reazioni di Diels-Alder a domanda elettronica diretta in cui l'1-azadiene **1** funge da diene, sia reazioni a domanda elettronica inversa in cui l'1-azadiene **1** funge da olefina elettronica. Dai risultati ottenuti si può concludere che:

- Le olefine elettronpovere bi- e monosostituite non hanno fornito nessun risultato visto che la reazione non avveniva o portava alla degradazione del diene.
- I derivati della maleimmide, **28a-d**, e i dieni contenenti strutture eterocicliche **4-6**, hanno dato ottimi risultati in termini di conversione e diastereoselezione nei corrispondenti cicloaddotti **29-32** ma bassi eccessi enantiomerici;
- L'immina **8a** in presenza di organocatalizzatori derivanti dal BINOL **9b-f** ha portato alla formazione del prodotto di cicloaddizione a domanda elettronica inversa **33** con un eccesso enantiomerico del 65% che lascia ben sperare per il proseguo del lavoro.

In futuro, verrà maggiormente studiata la reazione di Povarov catalitica enantioselettiva, per cercare di migliorare i risultati ottenuti in termini di enantioselezione. Inoltre, verrà determinata la stereochimica sia relativa che assoluta del prodotto di ciclo addizione. Questo prodotto verrà inoltre utilizzato per diverse elaborazioni sintetiche in quanto presenta un gruppo ene-carbammato sinteticamente molto versatile, trasformabile facilmente in una serie di funzionalità (aldeide, ammina, ione imminio) che possono poi subire ulteriori modificazioni, oltre a presentare esso stesso una tipica reattività nucleofila.

## 5. Parte Sperimentale

### *Metodi generali*

Gli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati registrati tramite uno spettrometro Varian AS 300, 400 o 600. In particolare gli spettri  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati acquisiti utilizzando il disaccoppiamento a banda larga. I chemical shifts ( $\delta$ ) sono stati riportati in ppm utilizzando come riferimenti i segnali residui dei solventi deuterati.

<i>Solvente</i>	<i><math>^1\text{H}</math> NMR (ppm)</i>	<i><math>^{13}\text{C}</math> NMR (ppm)</i>
<i><math>\text{CDCl}_3</math></i>	<i>7.26</i>	<i>77.00</i>
<i><math>\text{C}_6\text{D}_6</math></i>	<i>7.16</i>	<i>128.0</i>

Gli eccessi enantiomerici (ee) dei prodotti sono stati determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale (colonne Daicel Chiralpak AD-H o AS) utilizzando un rivelatore UV operante a 254 nm.

### *Materiali*

Se non diversamente specificato, solventi e reagenti disponibili commercialmente sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni. Il THF e l'etere etilico sono stati distillati da Na in presenza di benzofenone, mentre la piridina è stata anidrificata su setacci molecolari attivati da 4 Å.

Le purificazioni cromatografiche sono state effettuate usando silice di mesh 70-230.

I catalizzatori (**9a**, **9d-f** e **10-25**) erano già presenti in laboratorio, mentre i catalizzatori **9b** e **9c** sono stati sintetizzati con le procedure riportate in letteratura.

Sono qui riportate tutte le abbreviazioni per identificare tutti i solventi e reagenti utilizzati:

Diclorometano: DCM

*N,N,N',N'*-Tetrametiletilendiammina: TMEDA

Dietiletere :  $\text{Et}_2\text{O}$

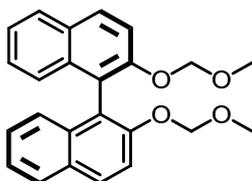
*n*-Butillitio: *n*-BuLi

Tetraidrofurano: THF

### Sintesi del (*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil idrogeno fosfato (9b)

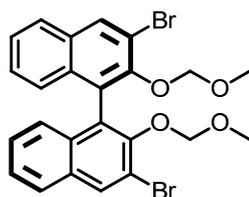
La sintesi di questo catalizzatore è stata eseguita in più passaggi ognuno dei quali è descritto in seguito.<sup>26</sup>

#### (*R*)-2,2'-bis(MOM)-1,1'-binaftalene



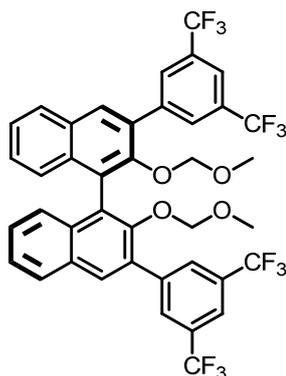
In un pallone da 500 mL munito di agitazione magnetica e in atmosfera inerte di azoto, si aggiunge NaH (1.54g, 60% in olio, 38.5 mmol) ad una aliquota anidra di THF (80 mL) a 0°C. Si è aggiunto, attraverso un imbuto sgocciolatore, una soluzione di (*R*)-2,2'-di-idrossi-1,1'- binaphthalene (5,00g 17,47 mmol) in THF (26 mL). La miscela è stata sottoposta ad agitazione per 1 ora a 0°C, successivamente si è portata a temperatura ambiente per 15 min. La miscela è stata poi riportata a 0°C ed è stato aggiunto lentamente il clorometilmetilere (2.9 mL, 38.4 mmol). Dopo questa aggiunta, si è portata la reazione a temperatura ambiente ed è stata mantenuta in agitazione per 4.5 ore. Si aggiunge quindi una soluzione di NH<sub>4</sub>Cl satura (26 mL) al pallone di reazione e successivamente si concentra sotto vuoto. Il residuo è stata estratto con DCM (3x 26 mL), le fasi organiche riunite sono state lavate con una soluzione satura di NaCl, anidificate con MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il prodotto ottenuto è stato purificato tramite colonna cromatografica (Esano/EtOAc 10:1) ed ottenuto con una resa del 64% (4.32 g, 11.3 mmol). mp 89-92 °C (lit<sup>5</sup> mp 88-91°C); IR (KBr):  $\nu$  (max) 1236, 1144, 1028 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.88-8.14 (ArH, 2H, m), 7.76-7.84 (ArH, 2 H, m), 7.10-7.62 (ArH, 8 H, m), 4.97, 5.08 (OCH<sub>2</sub>O, 4 H, d, AB, J<sub>AB</sub> = 8.5 Hz), 3.10 (OCH<sub>3</sub>, 6 H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  15206, 130.0, 129.9, 129.3, 127.8, 126.3, 125.5, 124.0, 121.3, 117.3, 95.2, 55.7; MS m/e (intensità relativa): 374 (M<sup>+</sup>, 100), 298 (90), 270 (71), 239 (23).

**(R)-3,3'-Dibromo-2,2'-bis(MOM)-1,1'-binaftalene**



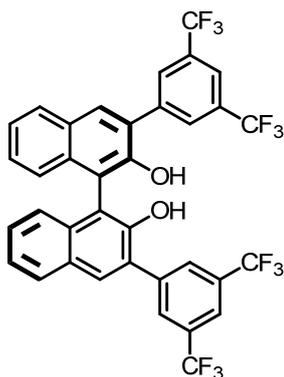
In un pallone da 250 mL munito di agitazione magnetica e sotto atmosfera inerte di azoto, l'(R) 2,2'-bis(MOM)-1,1'-binaphthalene (2.8g, 7.5 mmol) è stato disciolto in Et<sub>2</sub>O anidro (128 mL). Alla miscela in agitazione è stato aggiunto a temperatura ambiente tramite una siringa *n*BuLi (14.1 mL di una soluzione in esano 1.6M, 22.5 mmol). In seguito la reazione è stata sottoposta ad agitazione per 3 ore. È stato aggiunto quindi, tramite una siringa, il THF (83 mL) e la miscela è stata mantenuta in agitazione per un'altra ora. Successivamente la miscela è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio per 5 minuti, poi si è aggiunto dibromotetracloroetano (7.33 g, 22.5 mmol), la miscela poi è stata mantenuta in agitazione per altri 15 min. La miscela è stata spenta con una soluzione di NH<sub>4</sub>Cl satura. Le due fasi sono state separate, le fasi acquose sono state ulteriormente estratte con Et<sub>2</sub>O mentre le fasi organiche riunite, sono state lavate con una soluzione satura di NaCl, anidificate con MgSO<sub>4</sub> anidro, si è filtrato e concentrato sotto vuoto. Il prodotto ottenuto è stato purificato tramite colonna cromatografica (Esano/EtOAc 8:2) ed ottenuto con una resa del 78% (3.11 g, 5.85 mmol). mp 125-126°C (lit<sup>5</sup> mp 124-126 °C); IR (KBr):  $\nu$  (max) 1235, 1157, 1026 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.25-8.30 (ArH, 2H, m), 7.78-7.82 (ArH, 2 H, m), 7.18-7.48 (ArH, 6 H, m), 4.81,4.82 (OCH<sub>2</sub>O, 4H, d, AB,  $J_{AB}$  = 6.0Hz), 2.56 (OCH<sub>3</sub>, 6 H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  153.2, 141.0, 133.6, 131.8, 131.6, 127.2, 126.7, 126.6, 126.2, 125.6, 99.8, 98.8, 56.6; MS m/e (intensità relativa): 535 (M<sup>+3</sup>, 20), 534 (M<sup>+2</sup>, 18), 533 (M<sup>+1</sup>, 4), 532 (M<sup>+</sup>, 9), 457 (24), 455 (47), 453 (28), 376 (20), 268 (23), 45 (100).

**(R)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,2'-bis(MOM)-1,1'-binaftalene**



In un pallone, ad una dimetossi etano (24 mL) sono stati aggiunti in atmosfera inerte di azoto, (R)-3,3'-dibromo-2,2'-bis(MOM)-1,1'-binaftalene (1.12 g, 2.10 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.24g, 0.21 mmol). Alla miscela sotto agitazione si è aggiunto l'acido 3,5-bis(trifluorometil)fenil boronico (1.90 g, 7.36 mmol) e una soluzione acquosa Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (5.5mL). La miscela è stata mantenuta in agitazione ed a riflusso per 10 ore. Dopo averla raffreddata fino a temperatura ambiente si è effettuata una filtrazione su celite. La fase organica è stata concentrata sotto vuoto, successivamente è stata disciolta in DCM e lavata con una soluzione satura di NH<sub>4</sub>Cl, acqua e una soluzione satura di NaCl, poi è stata anidrificata con MgSO<sub>4</sub> e purificata su colonna cromatografica (DCM/Esano 2:3) ottenendo una resa del 79% (1.32g, 1.65 mmol). mp 69-71 °C; IR (KBr):  $\nu$  (max) 1621,1377, 1281, 1153 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20-8.32 (ArH, 4 H, m), 7.86-8.08 (ArH, 6 H, m), 7.20-7.56 (ArH, 6 H, m), 4.43, 4.37 (OCH<sub>3</sub>, 4 H,d, AB  $J_{AB}$  = 6.0Hz), 2.50 (OCH<sub>3</sub>, 6 H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  151.3, 141.2, 134.2, 132.8, 132.0, 131.5, 131.1, 130.7, 130.0, 128.3, 127.5, 126.4, 126.3, 125.9, 125.6, 121.1, 99.2, 56.2.

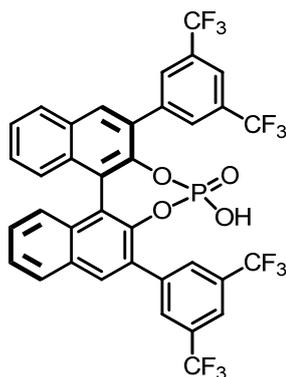
**(R)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,1'-binaftalene -2,2' diolo**



In un pallone da 100 mL, munito di refrigerante e agitatore magnetico, sono stati aggiunti **(R)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,2'-bis(MOM)-1,1'-binaftalene** (1.32g, 1.65 mmol) e 1,4-diossano (33 mL, 0.05 M). Una soluzione acquosa di HCl 12 N (3.3 mL) è stata fatta sgocciolare per poi riscaldare la reazione fino a 60 °C e tenerla in agitazione per 16 ore. Successivamente si è fatta raffreddare fino a temperatura ambiente ed è stata diluita con DCM (65mL) per poi essere lavata con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> (160 mL). Le fasi acquose sono state estratte con DCM (160 mL), e le fasi organiche una volte riunite sono state anidificate con MgSO<sub>4</sub>, filtrate e concentrate a vuoto per 24 ore. Si è ottenuta una resa del 99% (1.16g, 1.63 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz): δ 8.27 (s, 4 H), 8.12 (s, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.94 (s, 2 H), 7.47 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2 H), 7.40 (td, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.05 (s, 2 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 133.5, 132.0, 131.5, 129.8, 129.4, 129.7, 128.4, 127.9, 124.9, 124.1, 123.4, 121.2, 112.3 ppm.

**(R)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,1'-binaftalene –fosfato**

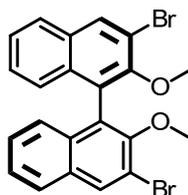


A una soluzione di (R)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,1'-binaftalene-2,2'-diolo (0.61g, 0.86 mmol) in piridina (9 mL) è stato aggiunto lentamente a temperatura ambiente  $\text{POCl}_3$  (0.12 mL, 1.29 mmol). La reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 5 ore, al termine si è raffreddata a  $0^\circ\text{C}$  e si è aggiunto 4.5 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  e si è continuato ad agitare per altre 3 ore. Dopo aver rimosso la piridina si è aggiunto HCl 6M (25 mL) e dopo averla fatta riflussare per altre 2 ore si è filtrato ottenendo un solido grigio che è stato disciolto in DCM, anidrificato con  $\text{MgSO}_4$  e purificato tramite colonna cromatografica (Etere di petrolio/EtOAc 1:2), si è successivamente lavato il prodotto con HCl 1M, si sono riunite le fasi organiche, e concentrate a vuoto ottenendo una resa del 90% (0.60 g, 0.78 mmol) Successivamente si è lavato il prodotto con HCl 1M. m.p  $> 250^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.24 (s, 4 H), 7.94-7.98 (m, 4 H), 7.81 (s, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.15$  Hz, 2 H), 7.26-7.33 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.5, 140.2, 132.8, 131.5, 131.2, 130.9, 130.7, 130.3, 128.5, 127.2, 126.9, 126.7, 125.9, 124.5, 123.3, 122.4, 120.8, 120.2 ppm.

### Sintesi di (S)-3,3'-bis-(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil idrogeno fosfato (9c)

La sintesi di questo catalizzatore è stata eseguita in più passaggi ognuno dei quali è descritto in seguito <sup>29</sup>.

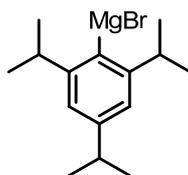
#### (S)-3-3'-bibromo-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile



In un pallone da 250 mL, ad una soluzione di TMEDA (5.21 mL, 35 mmol) in Et<sub>2</sub>O preventivamente anidrificato (250 mL) sono stati aggiunti 22.27 mL di una soluzione 2.5 M di *n*-BuLi (55.70 mmol). Dopo che la soluzione è stata sottoposta ad agitazione per 1 ora, l' (S)-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile è stato aggiunto in una porzione (5.0 g, 15.9 mmol) e la miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione per 3 ore a temperatura ambiente. Dopo aver raffreddato a -78 °C la sospensione bruna risultante, si aggiunge il bromo (Br<sub>2</sub>) (4.1 mL, 80.0 mmol) in un periodo di 10 minuti. Al termine dell'addizione, la soluzione è stata portata a temperatura ambiente e, dopo 4 ore, è stata cautamente aggiunta una soluzione satura di Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 mL). La soluzione è stata fatta reagire per altre 4 ore al termine delle quali è stata raffreddata a 0°C, ed è stata diluita con 50 ml di acqua. Si sono effettuati dei lavaggi con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml), la fase organica è stata poi lavata con una soluzione satura di NaCl satura, anidrificata con MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrata e concentrata a sotto vuoto. Il prodotto ottenuto è stato purificato tramite colonna cromatografica (Esano/ EtOAc 95:5) ed ottenuto come un solido con una resa del 30% (2.1 g, 4.50 mmol). I dati relativi al suo spettro <sup>1</sup>H NMR sono risultati conformi a quelli riportati in letteratura.

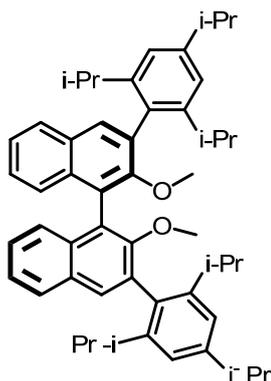
<sup>29</sup>Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R.; Sherry Zhu, S.; Cefalo D.R.; La, D.S; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 8251.

## 2,4,6-(Triisopropilfenil)magnesio bromuro



In un pallone a tre colli da 50 mL contenente magnesio in trucioli (3.0 g, 125 mmol) ed equipaggiato con un condensatore sono stati aggiunti 10 mL di una soluzione 1.4 M di 2,4,6-triisopropilfenil bromuro (20.0 g in 50 mL di Et<sub>2</sub>O, 70.6 mmol). Dopo 5 minuti sono stati aggiunti 0.20 mL (0.002 mmol) di 1,2-dibromoetano. Una volta che la soluzione ha cominciato a riflussare, è stata aggiunta, con una siringa, la rimanente soluzione di 2,4,6-triisopropilfenilbromuro in un intervallo di tempo di 1 ora. Una volta completata l'addizione, la reazione è stata mantenuta sotto agitazione e a riflusso per 12 ore. Il prodotto della reazione, ottenuto come una sospensione lattiginosa è stato conservato in un contenitore anidro.

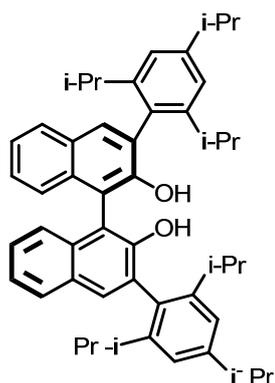
**(S)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile**



(S)-3,3'-dibromo-2,2' dimetossi -1,1' binaftile (2.13 g, 4.50 mmol) e  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.32 g, 0.49 mmol) sono stati sospesi in 50 mL di toluene anidro in un pallone a 3 colli dotato di refrigerante sotto azoto. A questa sospensione è stato poi aggiunto lentamente, sotto vigorosa agitazione ed a temperatura ambiente il 2,4,6- (triisopropilfenil)magnesio bromuro (0.6 M, 22.54 mL, 13.5 mmol) precedentemente preparato; al termine dell'aggiunta, lasciati trascorrere altri 10 minuti, la risultante soluzione di colore verde scuro è stata lasciata a riflusso per 24 ore. Successivamente la reazione è stata raffreddata a 0°C e spenta lentamente con l'aggiunta di 50 mL di HCl 1 M. La fase acquosa, separata dalla fase eterea è stata estratta con 50 mL di  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), le fasi organiche riunite sono state anidificate su  $\text{MgSO}_4$ , filtrate e concentrate a vuoto.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.71 (s, 2H, ArH), 7.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, ArH), 7.35–7.31 (m, 4H, ArH), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 4H, ArH), 3.04 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.99–2.93 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.88–2.85 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.82–2.76 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.54 (s, 12H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.09 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.4, 148.4, 147.3, 147.0, 134.4, 134.2, 133.5, 131.4, 131.2, 130.5, 128.2, 126.2, 126.1, 125.0, 124.8, 120.9, 60.1, 34.6, 31.3, 31.2, 25.8, 25.6, 24.5, 24.4, 23.7, 23.7.

**(S)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-2,2'-diidrossi-1,1'-dinaftile**

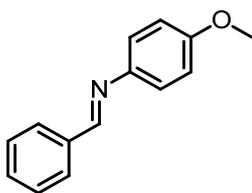


L'(*S*)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-2,2'-diidrossi-1,1'-dinaftile, senza subire nessuna purificazione è stato posto in un pallone da 250 mL, sciolto in diclorometano (DCM) (145 mL) e addizionato lentamente di una soluzione 1M di BBr<sub>3</sub> (37.6 mmol) a 0°C. La miscela di reazione, dopo aver rimosso il bagno di ghiaccio, è stata lasciata sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente. Al termine di ciò, è stata nuovamente portata a 0°C e spenta tramite l'aggiunta lenta di 50 mL di acqua. Dopo l'estrazione della fase acquosa con DCM (3x50 mL), la rimozione dell'acqua dalle fasi organiche ricombinate e l'eliminazione del solvente, il prodotto è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (esano/Etil acetato 99 :1). Il prodotto è stato ottenuto come una polvere bianca con una resa del 22%.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.75 (s, 2H, Ar*H*), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.32–7.26 (m, 4H, Ar*H*), 7.12 (s, 2H, Ar*H*), 7.10 (s, 2H, Ar*H*), 4.90 (s, 2H, OH), 2.95–2.93 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.85–2.81 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.69–2.65 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10–1.06 (m, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.9, 149.4, 148.1, 148.0, 133.7, 131.0, 130.7, 129.4, 129.3, 128.5, 126.9, 124.8, 124.1, 121.5, 121.5, 113.4, 34.7, 31.2, 31.2, 24.6, 24.6, 24.4, 24.3, 24.2, 24.0.



### Sintesi di (E)-N-benzilidene-4-metossibenzammina

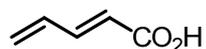


In un pallone minuto di ancorotta magnetica, la 4-metossianilina (0.615g, 3 mmol) è stata disciolta in DCM (25 mL), è stato poi aggiunto del magnesio solfato anidro (2.0g) ed è stata addizionata la benzaldeide (0.505 mL, 5.00 mmol), per poi mantenere la soluzione in agitazione per la notte. Successivamente è stata filtrata e concentrata a vuoto. Il solido ottenuto è stato disciolto in pentano e portata a secco sotto vuoto, ottenendo una resa del 99% (0.104g, 0.49 mmol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,):  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.23 (ad,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.93 (ad,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). I dati analitici relativi sono risultati conformi a quelli riportati in letteratura.<sup>24</sup>

### Sintesi di 1-N-acilammino-1,3 butadiene

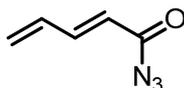
La sintesi di questo diene è stata eseguita in più passaggi ognuno dei quali è descritto in seguito<sup>20</sup>

### Acido trans-2,4-pentadionico



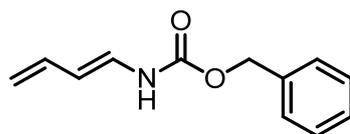
In un pallone a tre colli equipaggiato con agitatore magnetico, condensatore con H<sub>2</sub>O fredda (~ 0°C) con valvola di cloruro di calcio all'estremità superiore, si aggiunge piridina anidra (52.5 mL, 0.65 mol), e sotto forte agitazione si è aggiunto a piccole porzioni, tramite un imbuto per solidi, l'acido malonico (52g, 0.5mol). Si è tolto l'imbuto da solidi per mettere l'imbuto sgocciolatore si carica l'acroleina (37.5 mL, 0.56 mol) e la si aggiunge in 30 min sotto forte agitazione. Dopo 1 ora finito lo sviluppo di CO<sub>2</sub> la soluzione è posta in ghiaccio in una beuta e si acidifica con cautela utilizzando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrato (112 mL). Si estrae la fase organica con DCM (4x 60 mL) e si anidrifca con MgSO<sub>4</sub> per 10 min. Si filtra e si concentra sotto vuoto usando un bagno di ghiaccio fino ad ottenere ~ 75 mL. Si cristallizza in freezer a -10°C per diverse ore. Si filtra, si concentrano le acque madri e si lascia nuovamente a cristallizzare. Successivamente si è anidrificato con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vuoto, ottenendo 19 g (resa 40%) m.p 69-71 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3200-2700 (OH), 1696 (C=O), 1640, 1600, 1280, 1010; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, assegnazione): δ 5.1-5.8 (m, 2H, 2H al C-5), 5.92 (d, *J* = 15, 1H, H del C-2), 6.2-6.8 (m, 1H, H del C-4), 7.37 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 15, *J*<sub>3,4</sub> = 11, 1H, H del C-3), 12.0 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

### Penta-2,4-dienoil azide



In un pallone a tre colli anidro sotto atmosfera inerte di azoto, equipaggiato con agitatore magnetico e termometro è stato aggiunto acido trans-2,4-pentadienico (3.00g, 0.03 mol), N,N-diisopropiletilamina (6.85mL, 0.0398 mol) ed acetone (20 mL). La soluzione sotto agitazione è stata portata a 0°C in un bagno di ghiaccio. Si aggiunge etil cloroformio (3 mL, 0.0312 mol) alla soluzione mantenendo la temperatura sotto 0°C in 30 min. Si è mantenuta la soluzione sotto agitazioni per altri 30 min, poi si è aggiunta sodio azide in acqua (4.00g, 0.0612 mol in 10 mL di H<sub>2</sub>O) in 20 minuti mantenendo costante la temperatura sotto 0°C. Si tiene sotto agitazione per 10-15 minuti e si separano le due fasi utilizzando una soluzione di acqua/ghiaccio. L'acil azide viene isolata per estrazione con toluene (6 x 15 mL), anidrificato con MgSO<sub>4</sub>, filtrata e concentrata fino ad un volume di ~20 mL sotto vuoto. La soluzione così ottenuta viene utilizzata nel passaggio successivo senza ulteriori purificazioni.

### Benzil 1,3-butadiene-1-carbamato

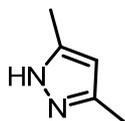


In un pallone a tre colli equipato con agitatore magnetico, mantello riscaldante sistema di distillazione è stato aggiunto benzilalcol (2.63g, 0.02 mol), 4-terbutil-fenolo (15.3 mg) e 15 mL di toluene. Circa 2 mL di toluene sono stati rimossi dal pallone per distillazione per rimuovere le tracce di acqua, si è tolto il distillatore per mettere un refrigerante con un raccordo per azoto. Si lascia che la miscela vada a riflusso e si aggiunge la penta-2,4-dienoil azide in 30 minuti.. La conversione in carbammato è completa dopo circa 30 minuti, la reazione viene portata a temperatura ambiente e immersa in un bagno di ghiaccio. Il toluene viene rimosso al rotavapor per poi ottenere un solido giallo. Il grezzo di reazione è stato purificato su colonna cromatografica (Esano/EtOAc 9:1) ottenendo una resa dell' 53% (3.30g, 0.016 mol) riferita all'acido acido trans-2,4-pantadionico. m.p 74-75°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (assegnazione): δ 4.8-5.0 (m, 2H, due H al C-4), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.4-5.8 (m, 2H, H del C-2 e NH), 6.26 (dt, *J* = 10, *J* = 17, 1H, H C-3), 6.71 (d, *J* = 9, 1H, H C-1), 7.33 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (assegnazione): δ 67.5 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 112.5 (C-2), 113.5(C-4), 127.2 (C-1), 128.3 (para-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (meta-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.7 (orto-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.6 (C-3), 136.0 (peri-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 153.7 (C=O).

### Sintesi del 1-(3,5-dimetil-1H-pirazolil)prop-2-en-1-one

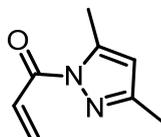
La sintesi di questo dienofilo è stata eseguita in più passaggi ognuno dei quali è descritto in seguito<sup>22</sup>

#### 3,5-dimetil-1H-pirazolo



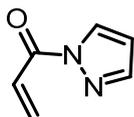
In un pallone munito di agitatore magnetico, sono stati aggiunti 2,4-pentandione (10.20 mL, 0.1 mol), disperso in alumina (Merck 60 neutral; 3g), e l'idrazina (0.32g, 0.110 mol). La reazione è stata lasciata in agitazione per 1 ora a temperatura ambiente. Il prodotto è stato estratto con DCM (2 x 25 mL), quando l'alumina viene rimossa si è ottenuto il prodotto pulito con resa del 93%. m.p 108°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, assegnazione): δ 2.29 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.6 Hz), 5.81 (q, 1H; CH=, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.6 Hz), 10.68 (br. s, 1H, NH);

#### 1-(3,5-dimetil-1H-pirazolil)prop-2-en-1-one<sup>21</sup>



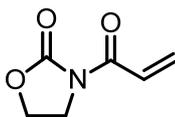
In un pallone, ad una soluzione di crotonoil cloruro (4.41mL, 54.6 mmol) in diclorometano (90mL) è stata aggiunta a 0°C e in atmosfera inerte di azoto una soluzione di 3,5-dimetil-1H-pirazolo (5.0 g, 52 mmol) in DCM (90 mL) e piridina (4.4 mL, 54.6 mmol). La soluzione è stata lasciata sotto agitazione per 3 ore a 0°C, successivamente si è versata in 100 mL di acqua e estratta con DCM (3x 100 mL). Le fasi organiche riunite sono state lavate con una soluzione di NaCl satura, anidificate con MgSO<sub>4</sub>, si è filtrato e concentrato a vuoto. Il prodotto è stato purificato su colonna cromatografica (esano/ Et<sub>2</sub>O 5;5) ottenendo una resa del 84 % (7.2 g). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.24 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 5.96 (dd, J = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 17.2, 15.6 Hz, 1H).

### Sintesi 1-(1H-pirazol-1-il)prop-2-en-1-one<sup>21</sup>



In un pallone, ad una soluzione di crotonoil cloruro (2.4 mL, 30 mmol) in diclorometano (90 mL) è stata aggiunta a 0°C e in atmosfera inerte di azoto una soluzione di 1H-pirazolo (1.36 g, 20 mmol) in DCM (90mL) e piridina (4.4 mL, 54.6 mmol). La soluzione è stata lasciata sotto agitazione per 3 ore a 0°C, successivamente si è versata in 100 mL di acqua e estratta con DCM (3x 100 mL). Le fasi organiche riunite sono state lavate con una soluzione di NaCl satura, anidificate con MgSO<sub>4</sub>, si è filtrato e concentrato a vuoto. Il prodotto è stato purificato su colonna cromatografica (esano/Et<sub>2</sub>O 5:5) ottenendo una resa dell'80 % (1.75g, 14.4mmol). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 6.09 (dd, 1H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.6 Hz), 6.48 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H, *J* = 17.3 Hz, *J*=1.6 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 17.3 Hz, *J*=10.5 Hz), 7.75 (br. s, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz)

### Sintesi di 3-acrililossazolidin-2-one<sup>23</sup>



In un pallone munito di ancoretta magnetica e in atmosfera inerte di azoto contenente 2-ossazolidinone (0.87g, 10mmol) e THF (20mL) è stato aggiunto NaH (60% in olio minerale, 0.48g, 12 mmol) in porzioni a 0°C. Una volta terminata l'aggiunta si lascia la miscela in agitazione per 30 minuti a 0°C.

Una soluzione di crotonoil cloruro (0.89mL, 11 mmmol) in 5 mL di THF è stata aggiunta goccia a goccia a 0°C in 10 minuti, si è lasciata la miscela in agitazione per ulteriori 10 ore a temperatura ambiente.

La reazione si è spenta con 1 mL di una soluzione di NH<sub>4</sub>Cl ed estratta con EtOAc (3 x 30 mL). Le fasi estratte sono riunite e lavate con una soluzione satura di NaCl (2 x 5 mL), anidificate con MgSO<sub>4</sub> e concentrate. Il grezzo è stato purificato attraverso colonna cromatografica (Esano/EtOAc 3:1) ottenendo una resa del 92% (2.0g). Mp: 150-151 °C (EtOH) [lett. 151-152.5 °C]<sup>1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.9, 62.2, 100.0, 116.6, 128.7, 129.0, 130.8, 134.6, 153.7, 165.5.

### **Procedura generale per le reazioni con il benzil 1,3-butadiene-1-carbamato**

In una provetta da reazione asciutta equipaggiata con un'ancoretta magnetica, si sono aggiunti il dienofilo (0.05 mmol), il catalizzatore della reazione (20%mol) e toluene (250 $\mu$ l).

Dopo aver portato la miscela alla temperatura opportuna, si è aggiunto alla reazione **1** (12.2 mg, 0.06 mmol) e la si è lasciata in agitazione per 24 ore.

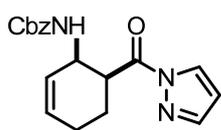
La soluzione è stata filtrata attraverso un plug di silice successivamente lavato per diverse volte con DCM e Et<sub>2</sub>O (4x). Dopo avere eliminato il solvente, il residuo è stato analizzato tramite <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) per calcolarne la conversione. Infine, è stato purificato tramite colonna cromatografica su gel di silice (Esano/EtOAc 8:2). Concentrato a vuoto, il prodotto è stato iniettato in HPLC utilizzando una colonna chirale Chiralpak AS o ADH per calcolare l'eccesso enantiomerico ottenuto.

### Benzil (2-metil-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-esaidro-1H-isoindol-4-il)carbamato (29b)



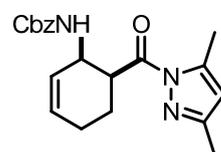
Seguendo la procedura generale ed operando a temperatura ambiente, in toluene per 18 ore, si è utilizzando 5.5 mg di N-Me maleimmide **28b** (tabella 2 prova 4), il prodotto ottenuto si presenta come un solido giallo pallido, ed è stato purificato su colonna cromatografica (Esano/EtOAc 8:2). L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC con l'utilizzo della colonna chirale Chiralpak ADH (*n*-esano/*i*-PrOH 80:20, flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{maj}$  = 23.4 min,  $t_{min}$  = 20.4 min,  $ee$  = -29 % usando il catalizzatore **17** (tabella 1 prova 7);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.08-2.18 (m, 1H), 2.65 (dd,  $J$  = 15.5 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.06-3.22 (m, 2H), 4.34-4.44 (m, 1H), 5.09 (br s, 2H), 5.68-5.83 (m, 2H), 8.85 (br d, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

### benzil (1,3-dioxo-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-esaidro-1H-isoindol-4-il)carbamato (30)



Seguendo la procedura generale ed operando a 0°C, in DCM per 24 ore, si è utilizzato 6.1 mg di **4**, il prodotto ottenuto si presenta come un solido giallo pallido, ed è stato purificato su colonna cromatografica (Esano/EtOAc 8:2). L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC con l'utilizzo della colonna chirale Chiralpak ADH (*n*-esano/*i*-PrOH 80:20, flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{maj}$  = 14.9 min,  $t_{min}$  = 18.3 min,  $ee$  = 3% con il catalizzatore **11**;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.08 (dd,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 1.68 Hz, 1H), 6.48 (br dd,  $J$  = 2.9 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H) 6.74 (dd,  $J$  = 17.0 Hz,  $J$  = 1.57 Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J$  = 17.0 Hz,  $J$  = 10 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H).

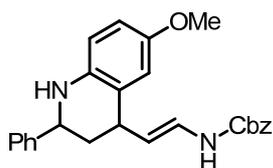
### benzil (1,3-dioxo-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-esaidro-1H-isoindol-4-il)carbamato (31)



Seguendo la procedura generale ed operando a temperatura ambiente, in DCM per 60 ore, si è utilizzato 7.5 mg di **5** (tabella 3 prova 3), il prodotto ottenuto si presenta come un solido giallo pallido, ed è stato purificato su colonna cromatografica (Esano/EtOAc 8:2).

L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC con l'utilizzo della colonna chirale Chiralpak ADH (*n*-esano/*i*-PrOH 80:20, flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{maj}$  = 8.9 min,  $t_{min}$  = 10.6 min,  $ee$  = 20 % con il catalizzatore **13** (prova 3 tabella 3);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.25 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 5.97 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.61 (dd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 1.67 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 10 Hz, 1H).

**(E)-Benzil (2-(6-metossi-2-fenil-1,2,3,4-tetraidrochinolina-4-il)vinil)carbamato (33)**



Seguendo la procedura generale ed operando a temperatura ambiente, in toluene per 24 ore, si è utilizzato 10.3 mg di **8a**, il prodotto ottenuto si presenta come un solido giallo pallido, ed è stato purificato su colonna cromatografica (Esano/EtOAc 8:2).

L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC con l'utilizzo della colonna chirale Chiralpak AS (*n*-esano/*i*-PrOH 80:20, flusso = 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_{maj} = 22,5$  min,  $t_{min} = 16,5$  min,  $ee = 62$  % con il catalizzatore **9b** (prova 4 tabella 6).  $m/z$  (ESI) = 437 (M+Na), 415 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.86 (dd,  $J = 12.3$  Hz,  $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.1 (ddd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 11.5$ Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 4.40 (dd,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J = 13.3$ Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.16 (br s, 2H), 6.43 (br d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.62-6.78 (m, 3H), 7.27-7.45 (m, 9H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  153.5, 152.2, 144.0, 138.9, 135.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.6, 125.1, 124.8, 115.3, 114.6, 113.5, 67.2, 56.8, 55.8, 40.2, 39.5.

## SCHEDA DI DATI DI SICUREZZA

secondo il Regolamento (CE) Num. 1907/2006

Versione 4.0 Data di revisione 13.03.2010

Data di stampa 04.02.2012

### 1. IDENTIFICAZIONE DELLA SOSTANZA/ MISCELA E DELLA SOCIETÀ/DELL'IMPRESA

Nome del prodotto : Chloromethyl ethyl ether

Codice del prodotto : 142670

Marca : Aldrich

Società : Sigma-Aldrich S.r.l.  
Via Gallarate 154  
I-20151 MILANO

Telefono : +39 02-3341-7310

Fax : +39 02-3801-0737

Telefono per le emergenze : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveleni Niguarda  
Ca' Granda - Milano)

Indirizzo e-mail : eurtechserv@sial.com

### 2. IDENTIFICAZIONE DEI PERICOLI

#### Classificazione della sostanza o della miscela

Secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008

Liquidi infiammabili (Categoria 2)

Tossicità acuta, Inalazione (Categoria 4)

Tossicità acuta, Dermico (Categoria 4)

Tossicità acuta, Orale (Categoria 4)

Irritazione oculare (Categoria 2)

Cancerogenicità (Categoria 2)

Secondo la Direttiva Europea 67/548/CEE, e successive modifiche.

Facilmente infiammabile. Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione. Irritante per gli occhi.

Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti.

#### Elementi dell'etichetta

Pittogramma



Avvertenza

Pericolo

Indicazioni di pericolo

H225

Liquido e vapori facilmente infiammabili.

H302

Nocivo se ingerito.

H312

Nocivo per contatto con la pelle.

H319

Provoca grave irritazione oculare.

H332

Nocivo se inalato.

H351

Sospettato di provocare il cancro.

Consigli di prudenza

P210

Tenere lontano da fonti di calore/scintille/fiamme libere/superfici riscaldate.  
- Non fumare.

P280

Indossare guanti protettivi/indumenti protettivi.

P305 + P351 + P338

IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per  
parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo.  
Continuare a sciacquare.

Simbolo/i di pericolo

F Facilmente infiammabile

Xn Nocivo

Frasi "R"

R11 Facilmente infiammabile.

R20/21/22 Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.

R36 Irritante per gli occhi.

R40 Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti.

Frasi "S"

S16 Conservare lontano da fiamme e scintille - Non fumare.

S36/37 Usare indumenti protettivi e guanti adatti.

#### Altri pericoli

Lacrimogeno.

### 3. COMPOSIZIONE/INFORMAZIONI SUGLI INGREDIENTI

Formula :  $C_3H_7ClO$

Peso Molecolare : 94,54 g/mol

No. CAS	No. CE	No. INDICE	Classificazione	Concentrazione
<b>Chloromethoxyethane</b>				
3188-13-4	221-687-5	-	Flam. Liq. 2; Acute Tox. 4; Eye Irrit. 2; Carc. 2; H225, H302, H312, H319, H332, H351 F, Xn, R11 - R20/21/22 - R36 - R40	-

Per quanto riguarda il testo completo delle dichiarazioni-H menzionate in questo paragrafo, consultare il paragrafo 16.

### 4. MISURE DI PRIMO SOCCORSO

#### Informazione generale

Consultare un medico. Mostrare questa scheda di sicurezza al medico curante.

#### Se inalato

Se viene respirato, trasportare la persona all'aria fresca. In caso di arresto della respirazione, procedere con la respirazione artificiale. Consultare un medico.

#### In caso di contatto con la pelle

Lavare con sapone e molta acqua. Consultare un medico.

#### In caso di contatto con gli occhi

Sciacquare accuratamente ed abbondantemente con acqua per almeno 15 minuti e rivolgersi ad un medico.

#### Se ingerito

NON indurre il vomito. Non somministrare alcunchè a persone svenute. Sciacquare la bocca con acqua. Consultare un medico.

### 5. MISURE ANTINCENDIO

#### Mezzi di estinzione idonei

Per piccoli incendi incipienti utilizzare mezzi estinguenti quali schiuma, polvere secca o anidride carbonica. Per incendi più vasti ricorrere all'acqua, mantenendo una distanza maggiore possibile. Utilizzare grandi quantità d'acqua in forma nebulizzata o spray; i getti potrebbero essere inefficaci. Raffreddare tutti i contenitori colpiti con abbondanti quantità d'acqua

#### Equipaggiamento speciale di protezione per gli addetti all'estinzione degli incendi

Indossare in caso di incendio, se necessario, dispositivi di protezione delle vie respiratorie con apporto d'aria indipendente.

## Ulteriori informazioni

Spruzzi d'acqua possono essere usati per raffreddare contenitori chiusi.

---

## 6. MISURE IN CASO DI RILASCIO ACCIDENTALE

### Precauzioni individuali

Usare i dispositivi di protezione individuali. Evitare di respirare vapori/nebbia/gas. Prevedere una ventilazione adeguata. Eliminare tutte le sorgenti di combustione. Evacuare il personale in aree di sicurezza. Attenti ai vapori addensati che possono formare delle concentrazioni esplosive. I vapori si possono addensare in zone poco elevate.

### Precauzioni ambientali

Evitare sversamenti o perdite supplementari, se questo può essere fatto senza pericolo. Non lasciar penetrare il prodotto negli scarichi.

### Procedure e materiali per il contenimento e la raccolta a scopo di pulizia

Contenere e raccogliere quanto sversato accidentalmente con materiale assorbente non combustibile (come ad esempio sabbia, terra, farina fossile, vermiculite) e porlo in un contenitore per l'eliminazione secondo le direttive locali o nazionali (riferirsi alla sezione 13).

---

## 7. MANIPOLAZIONE E IMMAGAZZINAMENTO

### Precauzioni per una manipolazione sicura

Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle. Non inalare vapori o nebbie. Conservare lontano da fiamme e scintille - Non fumare. Prendere misure preventive per evitare la produzione di cariche elettrostatiche.

### Condizioni per lo stoccaggio in condizioni di sicurezza

Immagazzinare in luogo fresco. Tenere il contenitore ermeticamente chiuso in un ambiente secco e ben ventilato. Chiudere accuratamente i contenitori aperti e riporli in posizione verticale per evitare perdite.

Temperatura di stoccaggio consigliata: 2 - 8 °C

---

## 8. CONTROLLO DELL'ESPOSIZIONE/PROTEZIONE INDIVIDUALE

Non contiene sostanze con valore limite di esposizione professionale.

### Protezione individuale

#### Protezione respiratoria

Qualora la valutazione del rischio preveda la necessità di respiratori a ventilazione assistita, utilizzare una maschera a pieno facciale con filtri combinati di tipo ABEK (EN 14387) come supporto alle misure tecniche. Se il respiratore costituisce il solo mezzo di protezione, utilizzare un sistema ventilato a pieno facciale. Utilizzare respiratori e componenti testati e approvati dai competenti organismi di normazione, quali il NIOSH (USA) o il CEN (UE).

#### Protezione delle mani

I guanti di protezione selezionati devono soddisfare le esigenze della direttiva UE 89/686/CEE e gli standard EN 374 che ne derivano.

Manipolare con guanti.

#### Protezione degli occhi

Visiera e occhiali di protezione.

#### Protezione della pelle e del corpo

Scegliere un tipo di protezione fisica in funzione dell'ammontare di concentrazione di sostanze pericolose al posto di lavoro.

#### Misure di igiene

Manipolare rispettando le buone pratiche di igiene industriale e di sicurezza adeguate. Lavarsi le mani prima delle pause ed alla fine della giornata lavorativa.

---

## 9. PROPRIETÀ FISICHE E CHIMICHE

### Aspetto

Forma fisica	liquido
Colore	incolore

### Dati di sicurezza

pH	nessun dato disponibile
Punto di fusione	nessun dato disponibile
Punto di ebollizione	82 °C - lit.
Punto di infiammabilità	19 °C - vaso chiuso
Temperatura di accensione	nessun dato disponibile
Limite di esplosività, inferiore	nessun dato disponibile
Limite di esplosività, superiore	nessun dato disponibile
Densità	1,019 g/cm <sup>3</sup> a 25 °C
Idrosolubilità	nessun dato disponibile

---

## 10. STABILITÀ E REATTIVITÀ

### Stabilità chimica

Stabile nelle condizioni di stoccaggio raccomandate.

### Condizioni da evitare

Calore, fiamme e scintille.

### Materiali da evitare

Agenti ossidanti forti Agenti ossidanti forti, Basi forti

### Prodotti di decomposizione pericolosi

Prodotti di decomposizione pericolosi in caso d'incendio. - Ossidi di carbonio, Gas di acido cloridrico

---

## 11. INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

### Tossicità acuta

nessun dato disponibile

### Corrosione/irritazione cutanea

nessun dato disponibile

### Lesioni oculari gravi/irritazione oculare

nessun dato disponibile

### Sensibilizzazione respiratoria o della pelle

nessun dato disponibile

### Mutagenicità sulle cellule germinali

nessun dato disponibile

### Cancerogenicità

Evidenza limitata di cancerogenità in studi sugli animali

IARC: Nessun componente di questo prodotto presente a livelli maggiori o uguali allo 0.1% è identificato

come cancerogeno conosciuto o previsto dallo IARC.

#### **Tossicità per la riproduzione**

nessun dato disponibile

#### **Tossicità specifica per organi bersaglio -esposizione singola**

nessun dato disponibile

#### **Tossicità specifica per organi bersaglio -esposizione ripetuta**

nessun dato disponibile

#### **Pericolo in caso di aspirazione**

nessun dato disponibile

#### **Potenziali conseguenze sulla salute**

<b>Inalazione</b>	Nocivo se inalato. Può provocare irritazione delle vie respiratorie.
<b>Ingestione</b>	Nocivo per ingestione.
<b>Pelle</b>	Nocivo se assorbito attraverso la pelle. Può provocare irritazione della pelle.
<b>Occhi</b>	Provoca irritazioni oculari.

#### **Segni e sintomi di esposizione**

Al meglio della nostra conoscenza, le proprietà chimiche, fisiche e tossicologiche non sono state oggetto di studi approfonditi., sensazione di bruciore, Tosse, asma, laringite, Mancanza di respiro, Mal di testa, Nausea, Vomito

#### **ulteriori informazioni**

RTECS: nessun dato disponibile

---

## **12. INFORMAZIONI ECOLOGICHE**

#### **Tossicità**

nessun dato disponibile

#### **Persistenza e degradabilità**

nessun dato disponibile

#### **Potenziale di bioaccumulo**

nessun dato disponibile

#### **Mobilità nel suolo**

nessun dato disponibile

#### **Valutazione PBT e vPvB**

nessun dato disponibile

#### **Altri effetti nocivi**

nessun dato disponibile

---

## **13. CONSIDERAZIONI SULLO SMALTIMENTO**

#### **Prodotto**

Bruciare in un inceneritore per prodotti chimici dotato di sistema di postcombustione e di abbattitore. Esercitare tuttavia estrema cautela all'atto dell'accensione, poichè il presente prodotto è estremamente infiammabile. Rispettare tutti i regolamenti europei, statali e locali in materia di protezione dell'ambiente. Per lo smaltimento del presente prodotto, rivolgersi a una società specializzata nello smaltimento dei rifiuti.

#### **Contenitori contaminati**

Smaltire come prodotto inutilizzato.

---

## **14. INFORMAZIONI SUL TRASPORTO**

#### **ADR/RID**

Numero ONU: 2354 Classe: 3 (6.1) Gruppo d'imballaggio: II

Nome di spedizione appropriato: ETERE CLOROMETILETILICO

#### **IMDG**

UN-Number: 2354 Class: 3 (6.1) Packing group: II  
Proper shipping name: CHLOROMETHYL ETHYL ETHER  
Marine pollutant: No

EMS-No: F-E, S-D

**IATA**

UN-Number: 2354 Class: 3 (6.1) Packing group: II  
Proper shipping name: Chloromethyl ethyl ether

---

**15. INFORMAZIONI SULLA REGOLAMENTAZIONE**

Questa scheda di sicurezza rispetta le prescrizioni del Regolamento (CE) Num. 1907/2006

---

**16. ALTRE INFORMAZIONI**

**Testo del/i codice/i H e frase/i R menzionate nella Sezione 3**

Acute Tox.	Tossicità acuta
Carc.	Cancerogenicità
Eye Irrit.	Irritazione oculare
Flam. Liq.	Liquidi infiammabili
H225	Liquido e vapori facilmente infiammabili.
H302	Nocivo se ingerito.
H312	Nocivo per contatto con la pelle.
H319	Provoca grave irritazione oculare.
H332	Nocivo se inalato.
H351	Sospettato di provocare il cancro.
F	Facilmente infiammabile
Xn	Nocivo
R11	Facilmente infiammabile.
R20/21/22	Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
R36	Irritante per gli occhi.
R40	Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti.

**Ulteriori informazioni**

Diritti d'autore 2010 Sigma-Aldrich. Si autorizza la stampa di un numero illimitato di copie per esclusivo uso interno.

Le informazioni di cui sopra sono ritenute corrette, tuttavia non possono essere esaurienti e dovranno pertanto essere considerate puramente indicative. La società Sigma-Aldrich, non potrà essere ritenuta responsabile per qualsiasi danno derivante dall'impiego o dal contatto con il prodotto di cui sopra. Per ulteriori termini e condizioni di vendita fare riferimento al retro della fattura o della bolla di accompagnamento.

## SCHEMA DI DATI DI SICUREZZA

secondo il Regolamento (CE) Num. 1907/2006

Versione 4.3 Data di revisione 22.12.2011

Data di stampa 04.02.2012

**1. IDENTIFICAZIONE DELLA SOSTANZA O DELLA MISCELA E DELLA SOCIETÀ/IMPRESA****1.1 Identificatori del prodotto**

Nome del prodotto : Iodometano

Codice del prodotto : 67692  
Marca : Sigma-Aldrich  
N. INDICE : 602-005-00-9  
N. CAS : 74-88-4**1.2 Usi pertinenti identificati della sostanza o miscela e usi sconsigliati**

Usi identificati : Chimici di laboratorio, Produzione di sostanze chimiche

**1.3 Informazioni sul fornitore della scheda di dati di sicurezza**Società : Sigma-Aldrich S.r.l.  
Via Gallarate 154  
I-20151 MILANO  
Telefono : +39 02-3341-7310  
Fax : +39 02-3801-0737  
Indirizzo e-mail : eurtechserv@sial.com**1.4 Numero telefonico di emergenza**Telefono per le emergenze : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveneni Niguarda  
Ca' Granda - Milano)**2. IDENTIFICAZIONE DEI PERICOLI****2.1 Classificazione della sostanza o della miscela****Classificazione secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 [EU-GHS/CLP]**Cancerogenicità (Categoria 2)  
Tossicità acuta, Dermico (Categoria 4)  
Tossicità acuta, Inalazione (Categoria 3)  
Tossicità acuta, Orale (Categoria 3)  
Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola (Categoria 3)  
Irritazione cutanea (Categoria 2)**Classificazione secondo le Direttive EU 67/548/CEE o 1999/45/CE**

Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti. Tossico per inalazione e ingestione. Nocivo a contatto con la pelle. Irritante per le vie respiratorie e la pelle.

**2.2 Elementi dell'etichetta****Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 [CLP]**

Pittogramma



Avvertenza

Pericolo

Indicazioni di pericolo

H301 Tossico se ingerito.  
H312 Nocivo per contatto con la pelle.  
H315 Provoca irritazione cutanea.  
H331 Tossico se inalato.  
H335 Può irritare le vie respiratorie.  
H351 Sospettato di provocare il cancro.

Consigli di prudenza	
P261	Evitare di respirare i vapori.
P280	Indossare guanti/ indumenti protettivi.
P301 + P310	IN CASO DI INGESTIONE: contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico
P311	Contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico.
Descrizioni supplementari del rischio	nessuno(a)

**Secondo la Direttiva Europea 67/548/CEE, e successive modifiche.**

Simbolo/i di pericolo



Frase "R"

R21	Nocivo a contatto con la pelle.
R23/25	Tossico per inalazione e ingestione.
R37/38	Irritante per le vie respiratorie e la pelle.
R40	Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti.

Frase "S"

S36/37	Usare indumenti protettivi e guanti adatti.
S38	In caso di ventilazione insufficiente, usare un apparecchio respiratorio adatto.
S45	In caso di incidente o di malessere consultare immediatamente il medico (se possibile, mostrargli l'etichetta).

**2.3 Altri pericoli**

Vescicante., Assorbito rapidamente attraverso la pelle.

**3. COMPOSIZIONE/ INFORMAZIONI SUGLI INGREDIENTI**

**3.1 Sostanze**

Sinonimi	:	Methyl iodide
Formula	:	CH <sub>3</sub> I
Peso Molecolare	:	141,94 g/mol

Component		Concentrazione
<b>Methyl iodide</b>		
N. CAS	74-88-4	-
N. CE	200-819-5	-
N. INDICE	602-005-00-9	-

**4. MISURE DI PRIMO SOCCORSO**

**4.1 Descrizione delle misure di primo soccorso**

**Informazione generale**

Consultare un medico. Mostrare questa scheda di sicurezza al medico curante.

**Se inalato**

Se viene respirato, trasportare la persona all'aria fresca. Se non respira, somministrare respirazione artificiale. Consultare un medico.

**In caso di contatto con la pelle**

Lavare con sapone e molta acqua. Portare subito l'infortunato in ospedale. Consultare un medico.

**In caso di contatto con gli occhi**

Sciacquare accuratamente ed abbondantemente con acqua per almeno 15 minuti e rivolgersi ad un medico.

**Se ingerito**

Non somministrare alcunchè a persone svenute. Sciacquare la bocca con acqua. Consultare un medico.

- 4.2 Principali sintomi ed effetti, sia acuti e che ritardati**  
Nausea, Vertigini, Mal di testa, Vista annebbiata, Debolezza, Sonnolenza, Atassia, Stato confusionale, Convulsioni, narcosi, Edema polmonare. Gli effetti possono non essere immediati.
- 4.3 Indicazione dell'eventuale necessità di consultare immediatamente un medico oppure di trattamenti speciali**  
nessun dato disponibile
- 

## **5. MISURE ANTINCENDIO**

### **5.1 Mezzi di estinzione**

#### **Mezzi di estinzione idonei**

Utilizzare acqua nebulizzata, schiuma alcool resistente, prodotti chimici asciutti o anidride carbonica.

### **5.2 Pericoli speciali derivanti dalla sostanza o dalla miscela**

Ossidi di carbonio, Acido iodidrico

### **5.3 Raccomandazioni per gli addetti all'estinzione degli incendi**

Indossare in caso di incendio, se necessario, dispositivi di protezione delle vie respiratorie con apporto d'aria indipendente.

### **5.4 Ulteriori informazioni**

nessun dato disponibile

---

## **6. MISURE IN CASO DI RILASCIO ACCIDENTALE**

### **6.1 Precauzioni personali, dispositivi di protezione e procedure in caso di emergenza**

Usare una protezione respiratoria. Evitare di respirare vapori/nebbia/gas. Prevedere una ventilazione adeguata. Evacuare il personale in aree di sicurezza.

### **6.2 Precauzioni ambientali**

Evitare sversamenti o perdite supplementari, se questo può essere fatto senza pericolo. Non lasciar penetrare il prodotto negli scarichi.

### **6.3 Metodi e materiali per il contenimento e per la bonifica**

Impregnare con materiale assorbente inerte e smaltire come rifiuto (vedere SEZ. 13). Conservare in contenitori adatti e chiusi per lo smaltimento.

### **6.4 Riferimenti ad altre sezioni**

Per lo smaltimento riferirsi alla sezione 13.

---

## **7. MANIPOLAZIONE E IMMAGAZZINAMENTO**

### **7.1 Precauzioni per la manipolazione sicura**

Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle. Non inalare vapori o nebbie.

### **7.2 Condizioni per l'immagazzinamento sicuro, comprese eventuali incompatibilità**

Immagazzinare in luogo fresco. Tenere il contenitore ermeticamente chiuso in un ambiente secco e ben ventilato. Chiudere accuratamente i contenitori aperti e riporli in posizione verticale per evitare perdite.

Sensibile alla luce. Sensibile all'umidità.

### **7.3 Usi finali specifici**

nessun dato disponibile

---

## **8. CONTROLLO DELL'ESPOSIZIONE/PROTEZIONE INDIVIDUALE**

### **8.1 Parametri di controllo**

#### **Componenti con limiti di esposizione**

Non contiene sostanze con valore limite di esposizione professionale.

### **8.2 Controlli dell'esposizione**

#### **Controlli tecnici idonei**

Evitare il contatto con la pelle, con gli occhi e con gli indumenti. Lavarsi le mani prima delle pause e subito dopo aver maneggiato il prodotto.

## Protezione individuale

### Protezioni per occhi/volto

Occhiali di sicurezza ben aderenti. Visiera protettiva (minimo 20 cm). Utilizzare dispositivi per la protezione oculare testati e approvati secondo i requisiti di adeguate norme tecniche come NIOSH (USA) o EN 166 (EU)

### Protezione della pelle

Manipolare con guanti. I guanti devono essere controllati prima di essere usati. Usare una tecnica adeguata per la rimozione dei guanti (senza toccare la superficie esterna del guanto) per evitare il contatto della pelle con questo prodotto. Smaltire i guanti contaminati dopo l'uso in accordo con la normativa vigente e le buone pratiche di laboratorio. Lavare e asciugare le mani.

I guanti di protezione selezionati devono soddisfare le esigenze della direttiva UE 89/686/CEE e gli standard EN 374 che ne derivano.

### Protezione fisica

Indumenti protettivi completi resistenti alle sostanze chimiche, Il tipo di attrezzatura di protezione deve essere selezionato in funzione della concentrazione e la quantità di sostanza pericolosa al posto di lavoro.

### Protezione respiratoria

Qualora la valutazione del rischio preveda la necessità di respiratori ad aria purificata, utilizzare una maschera a pieno facciale con filtri combinati di tipo AXBEK (EN 14387) come supporto alle misure tecniche. Se il respiratore costituisce il solo mezzo di protezione, utilizzare un sistema ventilato a pieno facciale. Utilizzare respiratori e componenti testati e approvati dai competenti organismi di normazione, quali il NIOSH (USA) il CEN (UE).

---

## 9. PROPRIETÀ FISICHE E CHIMICHE

### 9.1 Informazioni sulle proprietà fisiche e chimiche fondamentali

a) Aspetto	Stato fisico: liquido
b) Odore	nessun dato disponibile
c) Soglia olfattiva	nessun dato disponibile
d) pH	nessun dato disponibile
e) Punto di fusione/punto di congelamento	Punto/intervallo di fusione: -64 °C - lit.
f) Punto di ebollizione iniziale e intervallo di ebollizione.	41 - 43 °C
g) Punto di infiammabilità.	nessun dato disponibile
h) Tasso di evaporazione	nessun dato disponibile
i) Infiammabilità (solidi, gas)	nessun dato disponibile
j) Infiammabilità superiore/inferiore o limiti di esplosività	Limite superiore di esplosività: 66 %(V) Limite inferiore di esplosività: 8,5 %(V)
k) Tensione di vapore	544 hPa a 20 °C 1.660 hPa a 55 °C
l) Densità di vapore	4,90 - (Aria = 1.0)
m) Densità relativa	2,28 g/cm <sup>3</sup> a 25 °C
n) Idrosolubilità	14 g/l a 20 °C
o) Coefficiente di ripartizione: n-ottanolo/acqua	log Pow: 1,5 a 20 °C
p) Temperatura di	nessun dato disponibile

- autoaccensione
- q) Temperatura di decomposizione      nessun dato disponibile
- r) Viscosità      nessun dato disponibile
- s) Proprietà esplosive      nessun dato disponibile
- t) Proprietà ossidanti      nessun dato disponibile

## 9.2 Altre informazioni sulla sicurezza

nessun dato disponibile

---

## 10. STABILITÀ E REATTIVITÀ

### 10.1 Reattività

nessun dato disponibile

### 10.2 Stabilità chimica

nessun dato disponibile

Contiene il seguente stabilizzante(i):

Silver ( %)

### 10.3 Possibilità di reazioni pericolose

nessun dato disponibile

### 10.4 Condizioni da evitare

nessun dato disponibile

### 10.5 Materiali incompatibili

Agenti ossidanti forti, Basi forti, Ossigeno

### 10.6 Prodotti di decomposizione pericolosi

Altre prodotti di decomposizione pericolosi - nessun dato disponibile

---

## 11. INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

### 11.1 Informazioni sugli effetti tossicologici

#### Tossicità acuta

DL50 Orale - ratto - 76 mg/kg

CL50 Inalazione - ratto - 4 h - 1.300 mg/m<sup>3</sup>

DL50 Dermico - porcellino d'India - 800 mg/kg

#### Corrosione/irritazione cutanea

Pelle - su coniglio - Grave irritazione della pelle - Test di Draize

#### Lesioni oculari gravi/irritazioni oculari gravi

Occhi - su coniglio - Grave irritazione agli occhi - Test di Draize

#### Sensibilizzazione respiratoria o cutanea

Può provocare reazioni allergiche respiratorie e cutanee.

#### Mutagenicità delle cellule germinali

nessun dato disponibile

#### Cancerogenicità

Il presente prodotto è oppure contiene un componente ritenuto un possibile agente cancerogeno secondo la sua classificazione IARC, OSHA, ACGIH, NTP o EPA.

Evidenza limitata di cancerogenità in studi sugli animali

IARC:      3 - Gruppo 3: Non classificabile per quanto riguarda la sua carcinogenicità per l'uomo ( )

#### Tossicità riproduttiva

nessun dato disponibile

**Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola**

Può irritare le vie respiratorie.

**Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione ripetuta**

nessun dato disponibile

**Pericolo in caso di aspirazione**

nessun dato disponibile

**Potenziati conseguenze sulla salute**

<b>Inalazione</b>	Può essere fatale se inalato. Provoca irritazione delle vie respiratorie.
<b>Ingestione</b>	Tossico se ingerito.
<b>Pelle</b>	Tossico se assorbito attraverso la pelle. Provoca irritazione della pelle.
<b>Occhi</b>	Provoca ustioni agli occhi.

**Segni e sintomi di esposizione**

Nausea, Vertigini, Mal di testa, Vista annebbiata, Debolezza, Sonnolenza, Atassia, Stato confusionale, Convulsioni, narcosi, Edema polmonare. Gli effetti possono non essere immediati.

**ulteriori informazioni**

RTECS: nessun dato disponibile

---

**12. INFORMAZIONI ECOLOGICHE****12.1 Tossicità**

nessun dato disponibile

**12.2 Persistenza e degradabilità**

Biodegradabilità                      aerobico - Tempo di esposizione 28 d  
Risultato: 16 % - Non immediatamente biodegradabile.  
Metodo: Saggio di bottiglia chiusa

**12.3 Potenziale di bioaccumulo**

nessun dato disponibile

**12.4 Mobilità nel suolo**

nessun dato disponibile

**12.5 Risultati della valutazione PBT e vPvB**

nessun dato disponibile

**12.6 Altri effetti avversi**

nessun dato disponibile

---

**13. CONSIDERAZIONI SULLO SMALTIMENTO****13.1 Metodi di trattamento dei rifiuti****Prodotto**

Conferire le soluzioni non riciclabili e le eccedenze ad una società di smaltimento rifiuti autorizzata.

**Contenitori contaminati**

Smaltire come prodotto inutilizzato.

---

**14. INFORMAZIONI SUL TRASPORTO****14.1 Numero ONU**

ADR/RID: 2644

IMDG: 2644

IATA: 2644

**14.2 Nome di spedizione dell'ONU**

ADR/RID: IODURO DI METILE

IMDG: METHYL IODIDE

IATA: Methyl iodide

Passenger Aircraft: Not permitted for transport

Cargo Aircraft: Not permitted for transport

**14.3 Classi di pericolo connesso al trasporto**

ADR/RID: 6.1

IMDG: 6.1

IATA: 6.1



## SCHEMA DI DATI DI SICUREZZA

secondo il Regolamento (CE) Num. 1907/2006

Versione 4.1 Data di revisione 11.05.2011

Data di stampa 04.02.2012

**1. IDENTIFICAZIONE DELLA SOSTANZA O DELLA MISCELA E DELLA SOCIETÀ/IMPRESA****1.1 Identificatori del prodotto**

Nome del prodotto : (R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate

Codice del prodotto : 674605  
Marca : Aldrich  
N. CAS : 791616-62-1

**1.2 Usi pertinenti identificati della sostanza o miscela e usi sconsigliati**

Usi identificati : himici di laboratorio, Produzione di sostanze chimiche

**1.3 Informazioni sul fornitore della scheda di dati di sicurezza**

Società : Sigma-Aldrich S.r.l.  
Via Gallarate 154  
I-20151 MILANO

Telefono : +39 02-3341-7310  
Fax : +39 02-3801-0737  
Indirizzo e-mail : eurtechserv@sial.com

**1.4 Numero telefonico di emergenza**

Telefono per le emergenze : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveneni Niguarda Ca' Granda - Milano)

**2. IDENTIFICAZIONE DEI PERICOLI****2.1 Classificazione della sostanza o della miscela****Classificazione secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 [EU-GHS/CLP]**

Irritazione cutanea (Categoria 2)

Irritazione oculare (Categoria 2)

Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola (Categoria 3)

**Classificazione secondo le Direttive EU 67/548/CEE o 1999/45/CE**

Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle.

**2.2 Elementi dell'etichetta****Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 [CLP]**

Pittogramma



Avvertenza

Attenzione

Indicazioni di pericolo

H315

Provoca irritazione cutanea.

H319

Provoca grave irritazione oculare.

H335

Può irritare le vie respiratorie.

Consigli di prudenza

P261

Evitare di respirare la polvere/ i fumi/ i gas/ la nebbia/ i vapori/ gli aerosol.

P305 + P351 + P338

IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole

farlo. Continuare a sciacquare.

Descrizioni supplementari del rischio : nessuno(a)

**Secondo la Direttiva Europea 67/548/CEE, e successive modifiche.**

Simbolo/i di pericolo



Frase "R"  
R36/37/38

Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle.

Frase "S"  
S26

In caso di contatto con gli occhi, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e consultare un medico.

**2.3 Altri pericoli - nessuno(a)**

---

**3. COMPOSIZIONE/ INFORMAZIONI SUGLI INGREDIENTI**

**3.1 Sostanze**

Sinonimi : (R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,1'-bi-2-naphthol cyclic monophosphate  
(11bR)-2,6-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-idrossidinaphtho[2,1-d:1',2'-f]-1,3,2-diosfosfein 4-ossido

Formula : C<sub>36</sub>H<sub>17</sub>F<sub>12</sub>O<sub>4</sub>P

Peso Molecolare : 772,47 g/mol

Component	Concentrazione
<b>(R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate</b>	
N. CAS	791616-62-1
	-

---

**4. MISURE DI PRIMO SOCCORSO**

**4.1 Descrizione delle misure di primo soccorso**

**Informazione generale**

Consultare un medico. Mostrare questa scheda di sicurezza al medico curante.

**Se inalato**

Se viene respirato, trasportare la persona all'aria fresca. Se non respira, somministrare respirazione artificiale. Consultare un medico.

**In caso di contatto con la pelle**

Lavare con sapone e molta acqua. Consultare un medico.

**In caso di contatto con gli occhi**

Sciacquare accuratamente ed abbondantemente con acqua per almeno 15 minuti e rivolgersi ad un medico.

**Se ingerito**

Non somministrare alcunchè a persone svenute. Sciacquare la bocca con acqua. Consultare un medico.

**4.2 Principali sintomi ed effetti, sia acuti e che ritardati**

Al meglio della nostra conoscenza, le proprietà chimiche, fisiche e tossicologiche non sono state oggetto di studi approfonditi.

**4.3 Indicazione dell'eventuale necessità di consultare immediatamente un medico oppure di trattamenti speciali**

nessun dato disponibile

---

## 5. MISURE ANTINCENDIO

### 5.1 Mezzi di estinzione

#### Mezzi di estinzione idonei

Utilizzare acqua nebulizzata, schiuma alcool resistente, prodotti chimici asciutti o anidride carbonica.

### 5.2 Pericoli speciali derivanti dalla sostanza o dalla miscela

Ossidi di carbonio, Ossidi di fosforo, Acido fluoridrico

### 5.3 Raccomandazioni per gli addetti all'estinzione degli incendi

Indossare in caso di incendio, se necessario, dispositivi di protezione delle vie respiratorie con apporto d'aria indipendente.

### 5.4 Ulteriori informazioni

nessun dato disponibile

---

## 6. MISURE IN CASO DI RILASCIO ACCIDENTALE

### 6.1 Precauzioni personali, dispositivi di protezione e procedure in caso di emergenza

Usare i dispositivi di protezione individuali. Evitare la formazione di polvere. Evitare di respirare vapori/nebbia/gas. Prevedere una ventilazione adeguata. Evacuare il personale in aree di sicurezza. Non inalare polvere.

### 6.2 Precauzioni ambientali

Non lasciar penetrare il prodotto negli scarichi.

### 6.3 Metodi e materiali per il contenimento e per la bonifica

Ritirare e provvedere allo smaltimento senza creare polvere. Spazzare e spalare. Conservare in contenitori adatti e chiusi per lo smaltimento.

### 6.4 Riferimenti ad altre sezioni

Per lo smaltimento riferirsi alla sezione 13.

---

## 7. MANIPOLAZIONE E IMMAGAZZINAMENTO

### 7.1 Precauzioni per la manipolazione sicura

Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle. Evitare la formazione di polvere e la dispersione del prodotto nell'aria.

Adottare un'adeguata ventilazione nei luoghi dove si sviluppano le polveri. Normali misure di prevenzione antincendio.

### 7.2 Condizioni per l'immagazzinamento sicuro, comprese eventuali incompatibilità

Immagazzinare in luogo fresco. Tenere il contenitore ermeticamente chiuso in un ambiente secco e ben ventilato.

### 7.3 Usi finali specifici

nessun dato disponibile

---

## 8. CONTROLLO DELL'ESPOSIZIONE/PROTEZIONE INDIVIDUALE

### 8.1 Parametri di controllo

#### Componenti con limiti di esposizione

Non contiene sostanze con valore limite di esposizione professionale.

### 8.2 Controlli dell'esposizione

#### Controlli tecnici idonei

Manipolare rispettando le buone pratiche di igiene industriale e di sicurezza adeguate. Lavarsi le mani prima delle pause ed alla fine della giornata lavorativa.

## Protezione individuale

### Protezioni per occhi/volto

Occhiali di sicurezza con protezione laterale conformemente alla norma EN166 Utilizzare dispositivi per la protezione oculare testati e approvati secondo i requisiti di adeguate norme tecniche come NIOSH (USA) o EN 166 (EU)

### Protezione della pelle

Manipolare con guanti. I guanti devono essere controllati prima di essere usati. Usare una tecnica adeguata per la rimozione dei guanti (senza toccare la superficie esterna del guanto) per evitare il contatto della pelle con questo prodotto Smaltire i guanti contaminati dopo l'uso in accordo con la normativa vigente e le buone pratiche di laboratorio. Lavare e asciugare le mani.

I guanti di protezione selezionati devono soddisfare le esigenze della direttiva UE 89/686/CEE e gli standard EN 374 che ne derivano.

### Protezione fisica

indumenti impermeabili, Il tipo di attrezzatura di protezione deve essere selezionato in funzione della concentrazione e la quantità di sostanza pericolosa al posto di lavoro.

### Protezione respiratoria

Per bassi livelli di esposizione utilizzare respiratori per polveri di tipo P95 (US) o di tipo P1 (EU EN 143). Per livelli di protezione più alti utilizzare respiratori a cartucce di tipo OV/AG/P99 o di tipo ABEK-P2 (EU EN 143). Utilizzare respiratori e componenti testati e approvati dai competenti organismi di normazione, quali il NIOSH (USA) il CEN (UE).

---

## 9. PROPRIETÀ FISICHE E CHIMICHE

### 9.1 Informazioni sulle proprietà fisiche e chimiche fondamentali

a) Aspetto	Stato fisico: solido
b) Odore	nessun dato disponibile
c) Soglia olfattiva	nessun dato disponibile
d) pH	nessun dato disponibile
e) Punto di fusione/punto di congelamento	Punto/intervallo di fusione: 162 - 175 °C
f) Punto di ebollizione iniziale e intervallo di ebollizione.	nessun dato disponibile
g) Punto di infiammabilità.	nessun dato disponibile
h) Tasso di evaporazione	nessun dato disponibile
i) Infiammabilità (solidi, gas)	nessun dato disponibile
j) Infiammabilità superiore/inferiore o limiti di esplosività	nessun dato disponibile
k) Tensione di vapore	nessun dato disponibile
l) Densità di vapore	nessun dato disponibile
m) Densità relativa	nessun dato disponibile
n) Idrosolubilità	nessun dato disponibile
o) Coefficiente di ripartizione: n-ottanolo/acqua	nessun dato disponibile
p) Temperatura di autoaccensione	nessun dato disponibile

- |                                  |                         |
|----------------------------------|-------------------------|
| q) Temperatura di decomposizione | nessun dato disponibile |
| r) Viscosità                     | nessun dato disponibile |
| s) Proprietà esplosive           | nessun dato disponibile |
| t) Proprietà ossidanti           | nessun dato disponibile |

**9.2 Altre informazioni sulla sicurezza**  
nessun dato disponibile

---

**10. STABILITÀ E REATTIVITÀ**

**10.1 Reattività**

nessun dato disponibile

**10.2 Stabilità chimica**

nessun dato disponibile

**10.3 Possibilità di reazioni pericolose**

nessun dato disponibile

**10.4 Condizioni da evitare**

nessun dato disponibile

**10.5 Materiali incompatibili**

Agenti ossidanti forti

**10.6 Prodotti di decomposizione pericolosi**

Altre prodotti di decomposizione pericolosi - nessun dato disponibile

---

**11. INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE**

**11.1 Informazioni sugli effetti tossicologici**

**Tossicità acuta**

nessun dato disponibile

**Corrosione/irritazione cutanea**

nessun dato disponibile

**Lesioni oculari gravi/irritazioni oculari gravi**

nessun dato disponibile

**Sensibilizzazione respiratoria o cutanea**

nessun dato disponibile

**Mutagenicità delle cellule germinali**

nessun dato disponibile

**Cancerogenicità**

IARC: Nessun componente di questo prodotto presente a livelli maggiori o uguali allo 0.1% è identificato come cancerogeno conosciuto o previsto dallo IARC.

**Tossicità riproduttiva**

nessun dato disponibile

**Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola**

Inalazione - Può irritare le vie respiratorie.

**Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione ripetuta**

nessun dato disponibile

**Pericolo in caso di aspirazione**

nessun dato disponibile

**Potenziati conseguenze sulla salute**

**Inalazione**

Può essere nocivo se inalato. Provoca irritazione delle vie respiratorie.



---

**15. INFORMAZIONI SULLA REGOLAMENTAZIONE**

Questa scheda di sicurezza rispetta le prescrizioni del Regolamento (CE) Num. 1907/2006

**15.1 Norme e legislazione su salute, sicurezza e ambiente specifiche per la sostanza o la miscela**  
nessun dato disponibile

**15.2 Valutazione della sicurezza chimica**  
nessun dato disponibile

---

**16. ALTRE INFORMAZIONI****Ulteriori informazioni**

Diritti d'autore 2011 Sigma-Aldrich. Si autorizza la stampa di un numero illimitato di copie per esclusivo uso interno.

Le informazioni di cui sopra sono ritenute corrette, tuttavia non possono essere esaurienti e dovranno pertanto essere considerate puramente indicative. La società Sigma-Aldrich, non potrà essere ritenuta responsabile per qualsiasi danno derivante dall'impiego o dal contatto con il prodotto di cui sopra. Per ulteriori termini e condizioni di vendita fare riferimento al retro della fattura o della bolla di accompagnamento.

---

## SCHEDA DI DATI DI SICUREZZA

secondo il Regolamento (CE) Num. 1907/2006

Versione 4.2 Data di revisione 22.12.2011

Data di stampa 04.02.2012

### 1. IDENTIFICAZIONE DELLA SOSTANZA O DELLA MISCELA E DELLA SOCIETÀ/IMPRESA

#### 1.1 Identificatori del prodotto

Nome del prodotto : Acrilammide

Codice del prodotto : 148571

Marca : Aldrich

N. INDICE : 616-003-00-0

Num. REACH : 01-2119463260-48-XXXX

N. CAS : 79-06-1

#### 1.2 Usi pertinenti identificati della sostanza o miscela e usi sconsigliati

Usi identificati : Chimici di laboratorio, Produzione di sostanze chimiche

#### 1.3 Informazioni sul fornitore della scheda di dati di sicurezza

Società : Sigma-Aldrich S.r.l.  
Via Gallarate 154  
I-20151 MILANO

Telefono : +39 02-3341-7310

Fax : +39 02-3801-0737

Indirizzo e-mail : eurtechserv@sial.com

#### 1.4 Numero telefonico di emergenza

Telefono per le emergenze : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveneni Niguarda  
Ca' Granda - Milano)

### 2. IDENTIFICAZIONE DEI PERICOLI

#### 2.1 Classificazione della sostanza o della miscela

##### Classificazione secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 [EU-GHS/CLP]

Cancerogenicità (Categoria 1B)

Mutagenicità delle cellule germinali (Categoria 1B)

Tossicità per la riproduzione (Categoria 2)

Tossicità acuta, Orale (Categoria 3)

Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione ripetuta (Categoria 1)

Tossicità acuta, Inalazione (Categoria 4)

Tossicità acuta, Dermico (Categoria 4)

Irritazione oculare (Categoria 2)

Irritazione cutanea (Categoria 2)

Sensibilizzazione cutanea (Categoria 1)

##### Classificazione secondo le Direttive EU 67/548/CEE o 1999/45/CE

Tossico per ingestione. Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione. Può provocare il cancro. Può provocare alterazioni genetiche ereditarie. Possibile rischio di ridotta fertilità. Nocivo per inalazione e contatto con la pelle. Irritante per gli occhi e la pelle. Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.

#### 2.2 Elementi dell'etichetta

##### Etichettatura secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 [CLP]

Pittogramma



Avvertenza

Pericolo

Indicazioni di pericolo	
H301	Tossico se ingerito.
H312	Nocivo per contatto con la pelle.
H315	Provoca irritazione cutanea.
H317	Può provocare una reazione allergica cutanea.
H319	Provoca grave irritazione oculare.
H332	Nocivo se inalato.
H340	Può provocare alterazioni genetiche.
H350	Può provocare il cancro.
H361f	Sospettato di nuocere alla fertilità.
H372	Provoca danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta.

Consigli di prudenza	
P201	Procurarsi istruzioni specifiche prima dell'uso.
P280	Indossare guanti/ indumenti protettivi.
P301 + P310	IN CASO DI INGESTIONE: contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico
P305 + P351 + P338	IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.
P308 + P313	IN CASO di esposizione o di possibile esposizione, consultare un medico.

Descrizioni supplementari del rischio nessuno(a)

Unicamente ad uso di utilizzatori professionali.

**Secondo la Direttiva Europea 67/548/CEE, e successive modifiche.**

Simbolo/i di pericolo



Fraasi "R"

R45	Può provocare il cancro.
R46	Può provocare alterazioni genetiche ereditarie.
R20/21	Anche nocivo per inalazione e contatto con la pelle.
R25	Anche tossico per ingestione.
R48/23/24/25	Anche tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
R36/38	Irritante per gli occhi e la pelle.
R43	Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.
R62	Possibile rischio di ridotta fertilità.

Fraasi "S"

S53	Evitare l'esposizione - procurarsi speciali istruzioni prima dell'uso.
S45	In caso di incidente o di malessere consultare immediatamente il medico (se possibile, mostrargli l'etichetta).

Unicamente ad uso di utilizzatori professionali.

### 2.3 Altri pericoli - nessuno(a)

## 3. COMPOSIZIONE/ INFORMAZIONI SUGLI INGREDIENTI

### 3.1 Sostanze

Sinonimi	:	Acrylic acid amide
Formula	:	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> NO
Peso Molecolare	:	71,08 g/mol

Component	Concentrazione
<b>Acrylamide</b> Inclusa nell'elenco delle sostanze candidate estremamente preoccupanti (SVHC) secondo il Regolamento (CE) n. 1907/2006 (REACH)	
N. CAS	79-06-1
	-

N. CE	201-173-7	
N. INDICE	616-003-00-0	
Numero di registrazione	01-2119463260-48-XXXX	

#### 4. MISURE DI PRIMO SOCCORSO

##### 4.1 Descrizione delle misure di primo soccorso

###### Informazione generale

Consultare un medico. Mostrare questa scheda di sicurezza al medico curante.

###### Se inalato

Se viene respirato, trasportare la persona all'aria fresca. Se non respira, somministrare respirazione artificiale. Consultare un medico.

###### In caso di contatto con la pelle

Lavare con sapone e molta acqua. Portare subito l'infortunato in ospedale. Consultare un medico.

###### In caso di contatto con gli occhi

Sciacquare accuratamente ed abbondantemente con acqua per almeno 15 minuti e rivolgersi ad un medico.

###### Se ingerito

Non somministrare alcunchè a persone svenute. Sciacquare la bocca con acqua. Consultare un medico.

##### 4.2 Principali sintomi ed effetti, sia acuti e che ritardati

##### 4.3 Indicazione dell'eventuale necessità di consultare immediatamente un medico oppure di trattamenti speciali

nessun dato disponibile

#### 5. MISURE ANTINCENDIO

##### 5.1 Mezzi di estinzione

###### Mezzi di estinzione idonei

Utilizzare acqua nebulizzata, schiuma alcool resistente, prodotti chimici asciutti o anidride carbonica.

##### 5.2 Pericoli speciali derivanti dalla sostanza o dalla miscela

Ossidi di carbonio, ossidi di azoto (NOx)

##### 5.3 Raccomandazioni per gli addetti all'estinzione degli incendi

Indossare in caso di incendio, se necessario, dispositivi di protezione delle vie respiratorie con apporto d'aria indipendente.

##### 5.4 Ulteriori informazioni

nessun dato disponibile

#### 6. MISURE IN CASO DI RILASCIO ACCIDENTALE

##### 6.1 Precauzioni personali, dispositivi di protezione e procedure in caso di emergenza

Usare una protezione respiratoria. Evitare la formazione di polvere. Evitare di respirare vapori/nebbia/gas. Prevedere una ventilazione adeguata. Evacuare il personale in aree di sicurezza. Non inalare polvere.

##### 6.2 Precauzioni ambientali

Evitare sversamenti o perdite supplementari, se questo può essere fatto senza pericolo. Non lasciar penetrare il prodotto negli scarichi. La scarica nell'ambiente deve essere evitata.

##### 6.3 Metodi e materiali per il contenimento e per la bonifica

Ritirare e provvedere allo smaltimento senza creare polvere. Spazzare e spalare. Conservare in contenitori adatti e chiusi per lo smaltimento.

##### 6.4 Riferimenti ad altre sezioni

Per lo smaltimento riferirsi alla sezione 13.

---

## 7. MANIPOLAZIONE E IMMAGAZZINAMENTO

### 7.1 Precauzioni per la manipolazione sicura

Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle. Evitare la formazione di polvere e la dispersione del prodotto nell'aria. Evitare l'esposizione - procurarsi speciali istruzioni prima dell'uso. Adottare un'adeguata ventilazione nei luoghi dove si sviluppano le polveri.

### 7.2 Condizioni per l'immagazzinamento sicuro, comprese eventuali incompatibilità

Immagazzinare in luogo fresco. Tenere il contenitore ermeticamente chiuso in un ambiente secco e ben ventilato.

Sensibile alla luce.

### 7.3 Usi finali specifici

nessun dato disponibile

---

## 8. CONTROLLO DELL'ESPOSIZIONE/PROTEZIONE INDIVIDUALE

### 8.1 Parametri di controllo

#### Componenti con limiti di esposizione

Non contiene sostanze con valore limite di esposizione professionale.

### 8.2 Controlli dell'esposizione

#### Controlli tecnici idonei

Evitare il contatto con la pelle, con gli occhi e con gli indumenti. Lavarsi le mani prima delle pause e subito dopo aver maneggiato il prodotto.

#### Protezione individuale

##### Protezioni per occhi/volto

Visiera e occhiali di protezione. Utilizzare dispositivi per la protezione oculare testati e approvati secondo i requisiti di adeguate norme tecniche come NIOSH (USA) o EN 166 (EU)

##### Protezione della pelle

Manipolare con guanti. I guanti devono essere controllati prima di essere usati. Usare una tecnica adeguata per la rimozione dei guanti (senza toccare la superficie esterna del guanto) per evitare il contatto della pelle con questo prodotto. Smaltire i guanti contaminati dopo l'uso in accordo con la normativa vigente e le buone pratiche di laboratorio. Lavare e asciugare le mani.

I guanti di protezione selezionati devono soddisfare le esigenze della direttiva UE 89/686/CEE e gli standard EN 374 che ne derivano.

##### Protezione fisica

Indumenti protettivi completi resistenti alle sostanze chimiche, Il tipo di attrezzatura di protezione deve essere selezionato in funzione della concentrazione e la quantità di sostanza pericolosa al posto di lavoro.

##### Protezione respiratoria

Qualora la valutazione del rischio preveda la necessità di respiratori ad aria purificata, utilizzare un facciale filtrante con filtri di tipo P3 (EN 143) come supporto alle misure tecniche. Se il respiratore costituisce il solo mezzo di protezione, utilizzare un sistema ventilato a pieno facciale. Utilizzare respiratori e componenti testati e approvati dai competenti organismi di normazione, quali il NIOSH (USA) il CEN (UE).

---

## 9. PROPRIETÀ FISICHE E CHIMICHE

### 9.1 Informazioni sulle proprietà fisiche e chimiche fondamentali

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| a) Aspetto                | Stato fisico: solido                           |
| b) Odore                  | nessun dato disponibile                        |
| c) Soglia olfattiva       | nessun dato disponibile                        |
| d) pH                     | 5,2 - 6 a 500 g/l                              |
| e) Punto di fusione/punto | Punto/intervallo di fusione: 82 - 86 °C - lit. |

	di congelamento	
f)	Punto di ebollizione iniziale e intervallo di ebollizione.	125 °C a 33 hPa - lit.
g)	Punto di infiammabilità.	138 °C - vaso chiuso
h)	Tasso di evaporazione	nessun dato disponibile
i)	Infiammabilità (solidi, gas)	nessun dato disponibile
j)	Infiammabilità superiore/inferiore o limiti di esplosività	nessun dato disponibile
k)	Tensione di vapore	2,1 hPa a 84,50 °C 0,04 hPa a 40 °C 0,0900 hPa a 25 °C
l)	Densità di vapore	2,45 - (Aria = 1.0)
m)	Densità relativa	nessun dato disponibile
n)	Idrosolubilità	200 g/l a 20 °C
o)	Coefficiente di ripartizione: n-ottanolo/acqua	log Pow: -0,67
p)	Temperatura di autoaccensione	nessun dato disponibile
q)	Temperatura di decomposizione	nessun dato disponibile
r)	Viscosità	nessun dato disponibile
s)	Proprietà esplosive	nessun dato disponibile
t)	Proprietà ossidanti	nessun dato disponibile

## 9.2 Altre informazioni sulla sicurezza

nessun dato disponibile

---

## 10. STABILITÀ E REATTIVITÀ

### 10.1 Reattività

nessun dato disponibile

### 10.2 Stabilità chimica

nessun dato disponibile

Contiene il seguente stabilizzante(i):

Copper (>0,0025 - <0,003 %)

### 10.3 Possibilità di reazioni pericolose

nessun dato disponibile

### 10.4 Condizioni da evitare

nessun dato disponibile

### 10.5 Materiali incompatibili

Acidi, Agenti ossidanti, Ferro e sali di ferro, Rame, Ottone, Iniziatori di radicali liberi

### 10.6 Prodotti di decomposizione pericolosi

Altre prodotti di decomposizione pericolosi - nessun dato disponibile

---

## 11. INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

### 11.1 Informazioni sugli effetti tossicologici

#### Tossicità acuta

DL50 Orale - ratto - 124 mg/kg

CL50 Inalazione - ratto - 4 h - > 1.500 mg/m<sup>3</sup>

DL50 Dermico - ratto - 400 mg/kg

Osservazioni: Sangue: altre alterazioni Biochimica: inibizione o induzione enzimatiche, alterazione dei livelli enzimatici nel sangue o nei tessuti: transaminasi Biochimica: inibizione o induzione enzimatiche, alterazione dei livelli enzimatici nel sangue o nei tessuti: peptidasi

#### Corrosione/irritazione cutanea

Pelle - su coniglio - Leggera irritazione della pelle - 24 h

#### Lesioni oculari gravi/irritazioni oculari gravi

Occhi - su coniglio - Irritante per gli occhi - 24 h

#### Sensibilizzazione respiratoria o cutanea

Può causare una reazione allergica sulla pelle.

#### Mutagenicità delle cellule germinali

Può provocare alterazioni genetiche. I saggi in vivo hanno rivelato effetti mutagenici

#### Cancerogenicità

Il presente prodotto è oppure contiene un componente ritenuto un possibile agente cancerogeno secondo la sua classificazione IARC, OSHA, ACGIH, NTP o EPA. Possibile cancerogeno per l'uomo

IARC: 2A - Gruppo 2A: Probabilmente cancerogeno per l'uomo ( )

#### Tossicità riproduttiva

Sospetto tossico per la riproduzione umana

Può provocare disturbi dell'apparato riproduttivo

#### Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola

nessun dato disponibile

#### Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione ripetuta

nessun dato disponibile

#### Pericolo in caso di aspirazione

nessun dato disponibile

#### Potenziati conseguenze sulla salute

##### Inalazione

Nocivo se inalato. Provoca irritazione delle vie respiratorie.

##### Ingestione

Tossico se ingerito.

##### Pelle

Tossico se assorbito attraverso la pelle. Provoca irritazione della pelle.

##### Occhi

Provoca grave irritazione oculare.

#### ulteriori informazioni

RTECS: AS3325000

---

## 12. INFORMAZIONI ECOLOGICHE

### 12.1 Tossicità

Tossicità per i pesci mortalità NOEC - Lepomis macrochirus - 35 mg/l - 96 h

CL50 - Pimephales promelas (Cavedano americano) - 90 mg/l - 96 h

Tossicità per la daphnia e per altri invertebrati acquatici mortalità NOEC - Daphnia magna (Pulce d'acqua grande) - 60 mg/l - 48 h

CE50 - Daphnia magna (Pulce d'acqua grande) - 160 mg/l - 48 h



ulteriori termini e condizioni di vendita fare riferimento al retro della fattura o della bolla di accompagnamento.

---