
ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BOLOGNA

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE
Corso di Laurea magistrale in Chimica Industriale
Classe LM-71-Scienze e tecnologie della chimica industriale

Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini"

**AZIRIDINAZIONE STEREOSELETTIVA DI CHETONI
 α,β -INSATURI α -SOSTITUITI VIA ORGANOCATALISI**

Tesi di Laurea Sperimentale

Presentata da:
Silvia Ranieri

Relatore:
Prof. Paolo Righi

Co-relatore:
Dott. Giorgio Bencivenni

Seconda Sessione

Anno Accademico 2010-2011

Alla mia famiglia

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
CHIRALITÀ E SINTESI ASIMMETRICA	3
ORGANOCATALISI ASIMMETRICA.....	5
AMMINOCATALISI	12
NUOVE VIE DI ATTIVAZIONE.....	18
CATALISI CON AMMINE PRIMARIE	20
AZIRIDINE.....	24
PROGETTO.....	29
RISULTATI E DISCUSSIONE	33
PARTE SPERIMENTALE.....	47
CONCLUSIONI.....	55
BIBLIOGRAFIA.....	57
<i>Appendice</i>.....	62

INTRODUZIONE

CHIRALITÀ E SINTESI ASIMMETRICA

La connessione tra diverse discipline scientifiche, così come la loro applicazione ed espressione nella vita di tutti i giorni è evidente. Il concetto di *chiralità* è un esempio di come un evento che si può osservare nella vita di tutti i giorni, le conchiglie, le scarpe o le mani, è comune anche alle discipline scientifiche, filosofiche e umanistiche.

La chiralità, dal greco *χείρ* (*cheir*, mano), è in generale la proprietà di un oggetto di avere l'immagine speculare e non sovrapponibile con se stesso, come avviene appunto nel caso delle mani. L'oggetto che ha questa proprietà è quindi detto *chirale* e pare che questa parola fu coniata da Lord Kelvin nel 1904 durante una lezione, in cui disse: "Chiamerò ogni figura geometrica, o gruppo di punti, chirale, e dirò che ha chiralità, se la sua immagine riflessa in uno specchio piano, realizzato idealmente, non può essere portata a coincidere con se stessa."¹

Le prime molecole chirali furono scoperte per la prima volta da Louis Pasteur nel 1848, durante i suoi studi di cristallografia, quando osservò che il deposito cristallino che si formava nelle botti di vino durante la fermentazione era composto in ugual quantità da cristalli destromorfi e levomorfi di sodio ammonio tartrato. Dopo averli separati osservò che le due forme polarizzavano la luce in modo opposto, uno a destra e uno a sinistra.²

Partendo da un concetto geometrico e spaziale di chiralità, questa idea è applicata in matematica, fisica e chimica. Per quanto riguarda la chimica la nozione di chiralità ha un ruolo fondamentale sia nei composti naturali, che in quelli sintetici: in natura gli esseri viventi selezionano solo specifici tipi di composti chirali, scegliendo solo amminoacidi levogiri e zuccheri destrogiri; allo stesso tempo la chimica di sintesi mira a preparare molecole chirali, poiché la loro struttura tridimensionale è la caratteristica fondamentale per le funzioni e proprietà della molecola.

Le molecole chirali sono molto sfruttate in campo farmaceutico e soprattutto negli ultimi anni è aumentata la tendenza a sviluppare una strategia sintetica che miri ad ottenere un singolo enantiomero, piuttosto che isolare da una miscela racemica l'enantiomero che ha azione terapeutica, poiché questo processo risulta spesso più costoso.

Per lungo tempo l'unico metodo per ottenere l'enantiomero di interesse è stato la risoluzione di racemati, ma vista l'importanza dei composti chirali si stanno sviluppando nuove metodologie per la loro preparazione. L'industria farmaceutica attualmente ottiene i composti chirali principalmente dalla risoluzione di racemati, ma si avvale anche della sintesi dal *chiral pool*, sfruttando la natura come risorsa di sintoni. Il successo di questa strategia è dovuto alla disponibilità commerciale di questi *building blocks*, le cui potenzialità sono invece piuttosto limitate. Altri metodi sono basati sulla trasformazione o derivatizzazione di precursori prochirali, essenzialmente utilizzando tecniche biochimiche o biologiche, come enzimi, colture cellulari e microorganismi. Questi metodi sono efficienti, ma i loro obiettivi sono molto limitati.

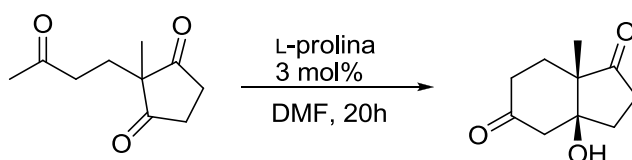
Negli ultimi decenni la sintesi asimmetrica, con la possibilità di controllare la struttura spaziale delle molecole, ha rivoluzionato la chimica. Le reazioni controllate da ausiliari chirali sono state ampiamente studiate e hanno raggiunto un elevato livello di complessità.³ La rimozione dell'ausiliario chirale dal prodotto di reazione è importante quanto la reazione asimmetrica in sé, quindi deve essere sempre considerato durante la progettazione di una sintesi. Di conseguenza, negli ultimi anni nello sviluppo della sintesi asimmetrica sta quindi assumendo un ruolo dominante la catalisi asimmetrica. In particolare la catalisi enantioselettiva è l'approccio più efficiente poiché potenzialmente permette di ottenere composti chirali con elevata purezza ottica in modo economico, con risparmio di energia e con minore impatto ambientale.⁴

Le straordinarie conoscenze acquisite nel campo della catalisi asimmetrica ed il conseguente sviluppo di nuovi concetti e metodi hanno reso questa la miglior strategia per ottenere prodotti enantiomericamente arricchiti. L'elevato livello attualmente raggiunto dalla catalisi asimmetrica è dovuto ai progressi ottenuti con la metallo-catalisi, tuttavia il notevole sviluppo dell'organocatalisi, l'uso di piccole molecole organiche per promuovere le reazioni, nell'ultimo decennio ha contribuito ad affermare la catalisi asimmetrica come la strategia più attraente per ottenere composti enantiopuri.

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

L'organocatalisi è una disciplina relativamente nuova^{7,8}, tuttavia attualmente è uno dei principali rami della catalisi enantioselettiva, insieme alla catalisi enzimatica e organometallica precedentemente affermate. I vantaggi di questo nuovo approccio catalitico sono stati immediatamente compresi dal mondo della ricerca: i catalizzatori organici disponibili in forma enantiopura in entrambi gli enantiomeri, generalmente non sono tossici e risultano essere particolarmente stabili nel tempo e non soggetti a degrado o perdita di efficienza catalitica se esposti all'aria. Ciò li rende facilmente "maneggiabili" e utilizzabili anche in condizioni di reazione che non necessitino di particolari precauzioni come atmosfera inerte e solventi e/o reagenti anidri. La prima conseguenza positiva di queste caratteristiche è che si ha una grande semplicità operativa, quindi una migliore riproducibilità. In secondo luogo siccome la maggior parte degli organocatalizzatori è costituita da composti naturali e loro derivati, come per esempio amminoacidi o alcaloidi della *Cinchona*, anche i costi operativi risultano essere, in generale, particolarmente bassi. Come tutte le metodologie relativamente "giovani" l'organocatalisi presenta alcuni e importanti limiti che tuttavia non ne hanno impedito la costante crescita. Un punto debole di questa metodologia è rappresentato dal basso *turnover number* dei catalizzatori oltre che dal loro elevato *loading* necessario (dal 2 al 20% mol). Inoltre, come spesso accade anche in altri processi catalitici, i substrati utilizzati sono limitati, in particolare l'organocatalisi è per ora applicata ai composti carbonilici.

Il primo esempio di una reazione organocatalizzata risale ai primi anni settanta, quando le ricerche di Hajos, Parrish, Eder, Sauer e Wiechert hanno mostrato l'abilità della prolina, un semplice amminoacido naturale, di catalizzare in maniera enantioselettiva la reazione aldolica intramolecolare di un trichetone⁵ (Schema 1).



Schema 1. La reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Negli anni seguenti ci furono solo altre sporadiche pubblicazioni⁶ che utilizzarono molecole organiche come catalizzatori, fino a quando nel 2000 List, Lerner e Barbas⁷ e MacMillan e collaboratori⁸ presentarono distintamente, due nuovi metodi di attivazione

di composti carbonilici attraverso l'uso di ammine secondarie. Convenzionalmente quindi è da questo momento in poi che si inizia a parlare di organocatalisi e di tutti i concetti correlati alla nascita di questo nuovo ramo di ricerca. In seguito a queste pubblicazioni che ne hanno definito i concetti base, l'interesse di molti chimici si è spostato sull'organocatalisi, tanto che in un solo decennio numerose nuove reazioni sono state sviluppate e altrettante sono state rivisitate utilizzando nuovi e sempre più efficienti catalizzatori organici.

Dal punto di vista meccanicistico i catalizzatori organici possono essere classificati come basi di Lewis, acidi di Lewis, basi di Brønsted e acidi di Brønsted. (Figura 1)

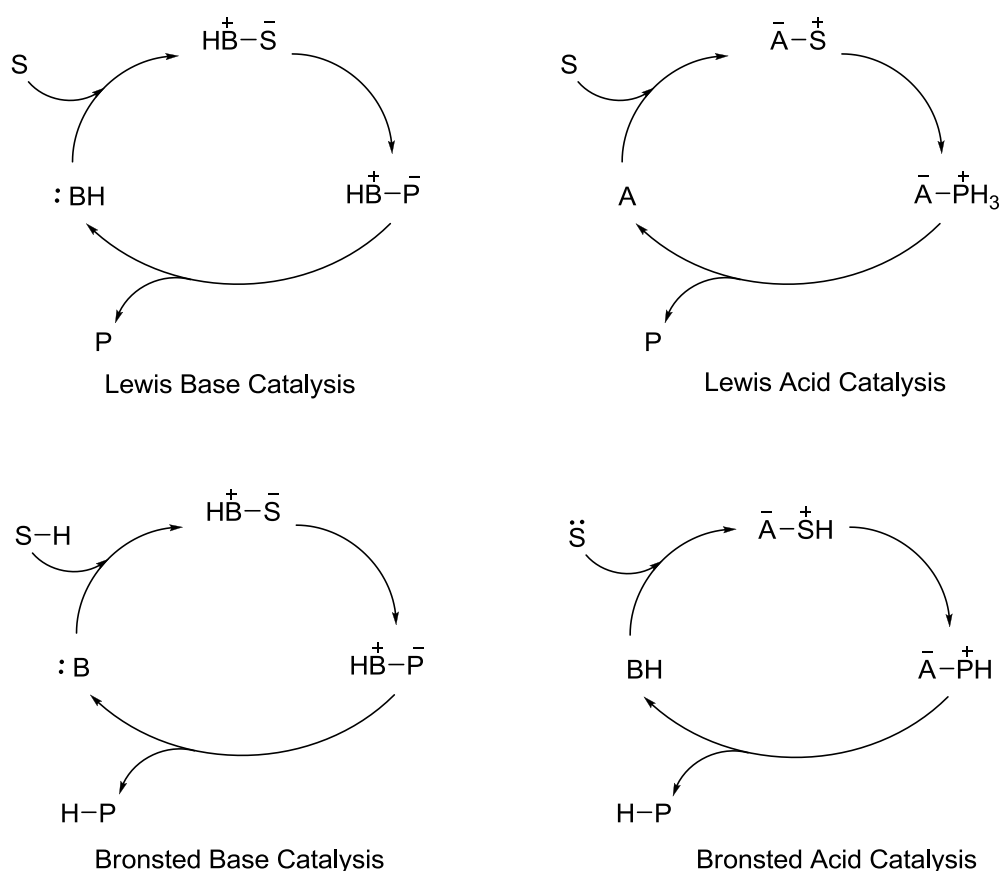


Figura 1. Cicli organocatalitici.

La catalisi con una base di Lewis inizia con una addizione nucleofila del catalizzatore (B:) al substrato (S), formando un complesso che, dopo la reazione, porta al prodotto (P) e rilascia il catalizzatore pronto per un altro ciclo. La catalisi con un acido di Lewis segue un'attivazione simile a quanto descritto precedentemente, in cui si forma il complesso tra il catalizzatore (A) e il substrato nucleofilo (S:). I cicli catalitici con base o acido di Brønsted

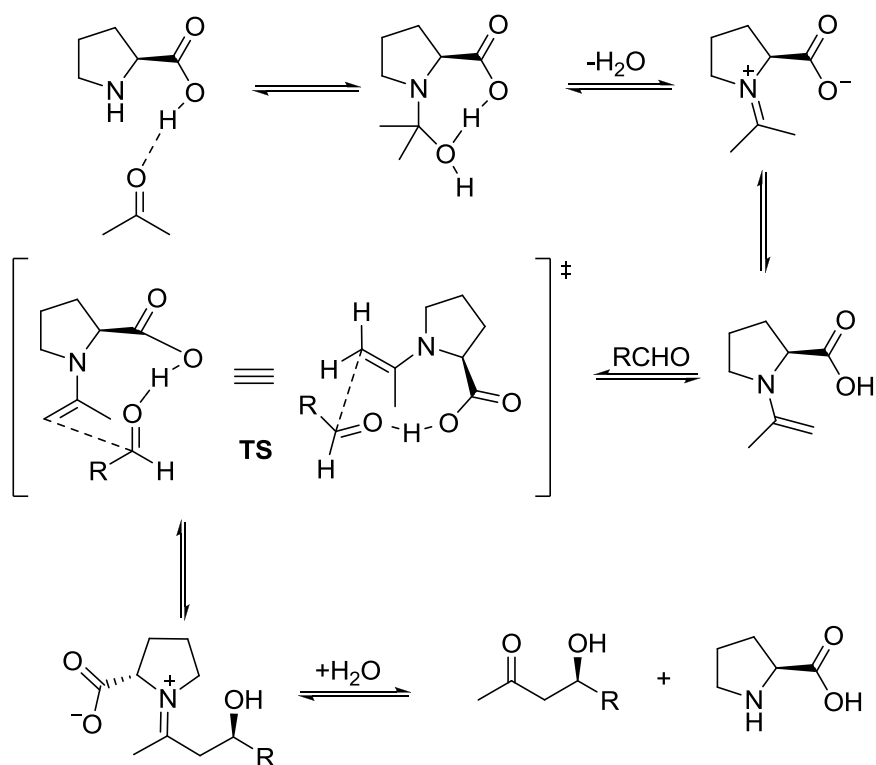
invece iniziano rispettivamente con una parziale deprotonazione o protonazione del substrato.

Le reazioni organocatalizzate si sono sviluppate principalmente dalla chimica dei leganti dei complessi metallorganici e tuttora molti dei leganti sviluppati per le reazioni catalizzate dai metalli sono anche tra i migliori catalizzatori organici. Di seguito si riportano gli esempi delle molecole organiche che fino ad oggi si sono dimostrate più efficaci in organocatalisi, i cosiddetti substrati privilegiati⁹:

- **Prolina e derivati**

La L-prolina è il catalizzatore organico più conosciuto e utilizzato sia nella sua forma naturale, che come derivato ed è facilmente disponibile otticamente puro, in entrambe le sue forme enantiomeriche. La prolina è l'unico amminoacido naturale ad avere una funzionalità amminica secondaria, inoltre la pK_a associata al protone amminico è molto più elevata rispetto a quella degli altri amminoacidi, perciò la prolina è maggiormente nucleofila. Ciò le consente di condensare facilmente sul gruppo carbonilico di un'aldeide o un chetone per generare uno ione imminio che si trova in equilibrio con la corrispondente enammina in grado di reagire per via dell'elevata nucleofilicità, con elettrofili che vengono spesso attivati dalla presenza della funzione acido-carbossilica presente nel catalizzatore.

La prolina infatti manifesta una elevata enantioselettività, dovuta alla sua capacità nello stato di transizione di formare una estesa interazione a idrogeno, favorendo una specifica geometria nel prodotto finale, mimando il meccanismo *host-guest* dei sistemi catalitici naturali.¹⁰ (Schema 2)



Schema 2. Meccanismo proposto per la reazione aldolica intermolecolare dell'acetone. La prolina reagisce via enammina, formando legami a idrogeno nello stato di transizione.

Non sempre però la prolina risulta abbastanza reattiva e selettiva, per esempio nella oligomerizzazione di aldeidi non ramificate non riesce a evitare reazioni competitive, mentre le reazioni aldoliche con l'acetaldeide danno bassa resa e selettività. Per questo si stanno sviluppando nuovi derivati sintetici della prolina, che spesso forniscono risultati migliori come reattività ed eccesso enantiomerico del prodotto (*ee*) (Figura 2).¹¹

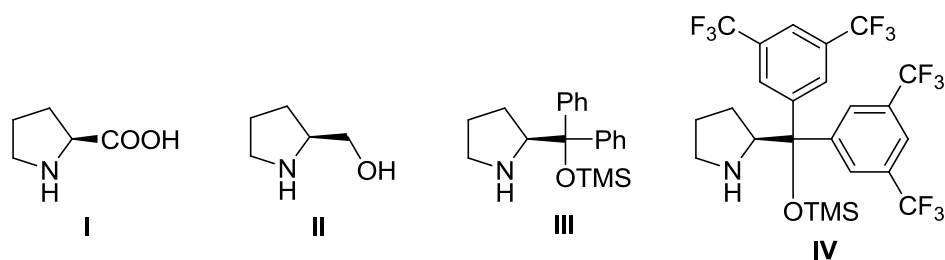


Figura 2. Prolina e i suoi derivati più utilizzati.

- **Alcaloidi della *Cinchona***

Gli alcaloidi della *Cinchona* sono facilmente disponibili e poco costosi, e sono commercializzati nelle due forme pseudoenantiomeriche, come chinina e chinidina o

cinchonina e cinchonidina, riportati in Figura 3. In questo caso le coppie di alcaloidi citate sono *epimeri*, ovvero sono diastereoisomeri che differiscono di configurazione ad un solo centro stereogenico e sono definiti *pseudoenantiomero* perché nelle reazioni inducono la stereoselettività in modo opposto.

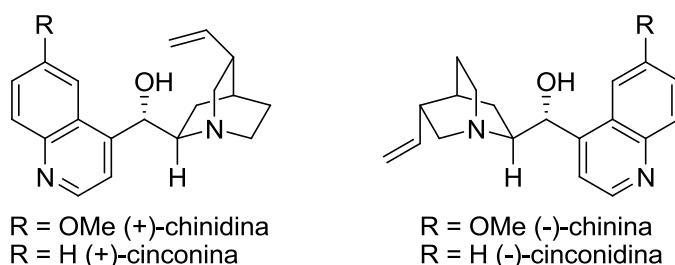
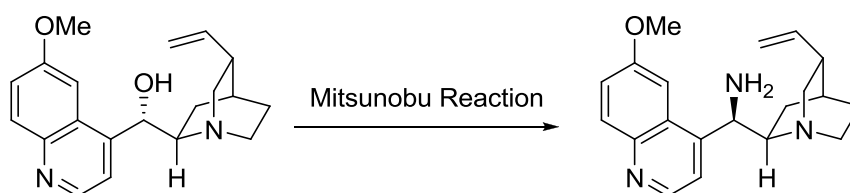


Figura 3. Alcaloidi della Cinchona, chinina e chinidina, cinchonina e cinchonidina.

Questi alcaloidi possono essere considerati dei catalizzatori bifunzionali per la presenza dell'azoto terziario quinuclidinico, centro nucleofilo e basico e la funzionalità idrossilica, acido di Lewis e donatore di H.

Recentemente si è visto con le cincone modificate possono essere catalizzatori molto efficienti in reazioni di Michael asimmetriche di composti carbonilici insaturi. In particolare si è dimostrato come i sali di 9-ammino-9-deossi-*epi*-chinina (**9-*epi*-NH₂-HQ**) e chinidina (**9-*epi*-NH₂-HQD**), preparati con una semplice reazione di Mitsunobu sul gruppo OH degli alcaloidi della *Cinchona* e trasformati quindi in ammine primarie (Schema 3), sono efficaci nell'attivazione di chetoni, attraverso la formazione dello ione imminio.



Schema 3. Inversione di Mitsunobu per preparare 9-*epi*-NH₂-HQD.

- **TADDOL, binaftolo e loro derivati**

Una classe di catalizzatori organici per l'attivazione dei composti carbonilici segue la via di attivazione attraverso il legame a idrogeno. Molto spesso la distinzione tra catalisi via legame a idrogeno e via acido di Brønsted, in cui si ha una netta formazione di catione e anione, non è netta. Il TADDOL, il binaftolo e i loro derivati si possono considerare appartenenti a questa classe di catalizzatori (Figura 4).

Il TADDOL è uno dei più vecchi ausiliari chirali, la cui preparazione deriva dall'acido tartarico, la meno costosa tra le molecole naturali con la possibilità di avere una duplice simmetria. Le due funzioni idrossiliche possono agire come doppia donazione di protone, rendendo possibile la formazione di complessi bidentati. Inoltre queste funzionalità possono essere sostituite, per dare luogo a numerosi derivati. Questa molecola si è dimostrata un efficace catalizzatore per le reazioni di Diels-Alder, etero-Diels-Alder e reazioni aldoliche¹².

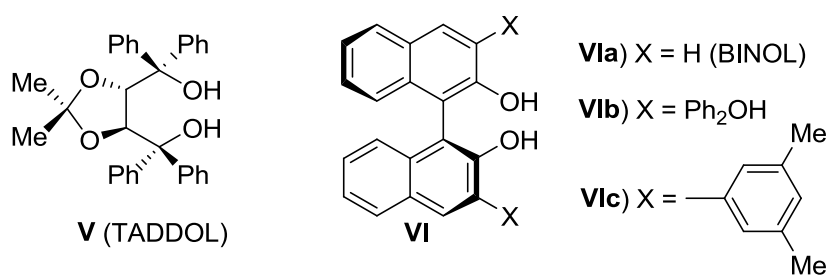
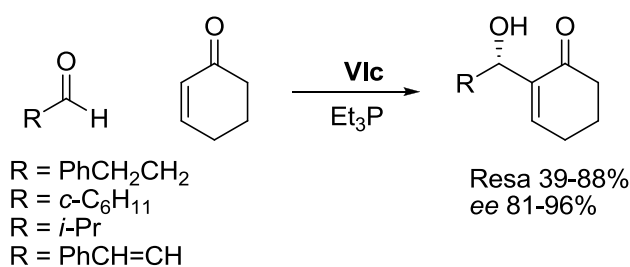


Figura 4. TADDOL, BINOL e derivati.

Il 1,1'-binaftil-2,2'-diolo (BINOL) e i suoi derivati sono atropoisomeri enantiomerici di completa sintesi, sviluppati per sfruttare la asimmetria indotta dalla rotazione limitata attorno al legame tra i due arili. Tra le reazioni più importanti catalizzate da un derivato di **VI** è riportata la reazione Morita-Baylis-Hillman, in cui l'enolato del cicloesanoone è stabilizzato via legame a idrogeno da **VIc** (Schema 4).¹³



Schema 4. Reazione di Morita-Balylis-Hillman catalizzata da VIc.

- **Derivati della tiourea**

Un altro gruppo di molecole che agiscono attraverso una catalisi via legame a idrogeno sono le tiouree, le quali possono attivare composti carbonilici o immine o nitrostireni attraverso un doppio ponte a idrogeno. La formazione di questi legami idrogeno ha una duplice funzione: consente di attivare il substrato e contemporaneamente permette di

formare un ambiente chirale dirigendo quindi l'entrata di un nucleofilo in maniera enantioselettiva. Questi catalizzatori hanno trovato largo impiego nelle varianti enantioselettive delle reazioni di Michael, Mannich e Friedel-Crafts¹².

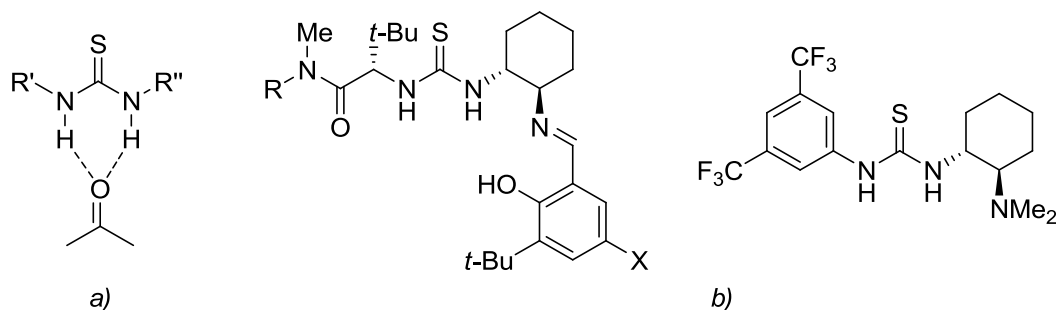


Figura 5. a) Modello di attivazione della tiourea; b) alcuni esempi di derivati della tiourea.

- **Acidi fosforici**

Un'altra classe di acidi di Brønsted utilizzati come catalizzatori chirali in reazioni enantioselettive sono gli acidi fosforici. I primi acidi fosforici sviluppati sono i derivati del BINOL (Figura 6), i quali hanno una struttura altamente asimmetrica e la natura dei sostituenti in posizione 3,3' è cruciale per la determinazione dell'enantioselettività della molecola. Questi acidi sono principalmente utilizzati per attivare substrati elettrofili contenenti azoto, come aldimmine, chetimine e aziridine, in reazioni di tipo Mannich, Friedel-Crafts e Diels-Alder.¹⁴

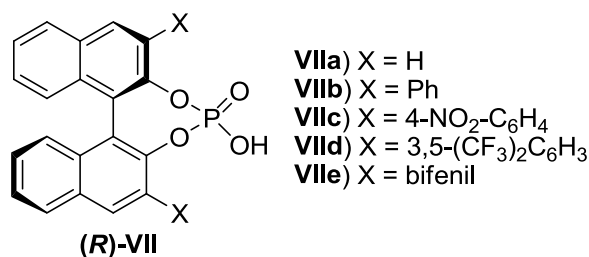
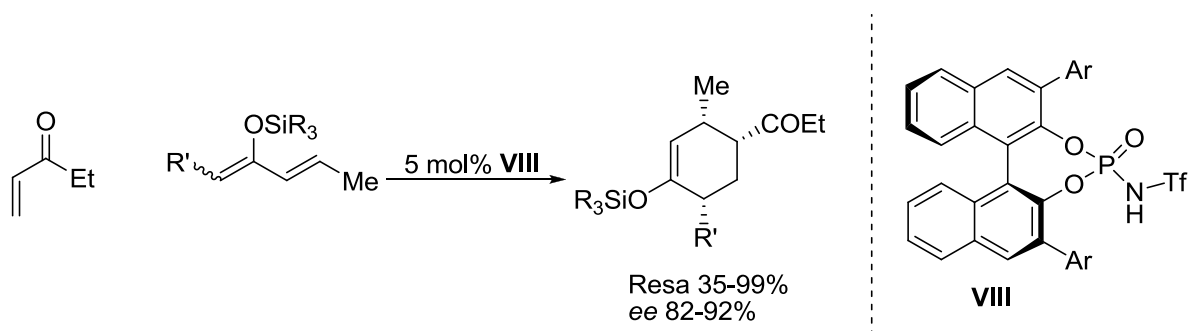


Figura 6. Acidi fosforici chirali derivati dell' (R)-BINOL.

Negli ultimi anni si sono sviluppati nuovi acidi di Brønsted chirali ancora più forti introducendo nei BINOL fosfati un forte gruppo elettron-attrattore, il gruppo trifilammide, generando le N-trifilfosforammidi (NTPAs). L'aumento di acidità rende possibile la loro applicazione anche nei confronti di basi deboli ed elettrofili meno reattivi,

come i composti carbonilici. Uno dei primi esempi di applicazione di questi acidi è la reazione di Diels-Alder utilizzando un chetone α,β -insaturo come dienofilo.¹⁵

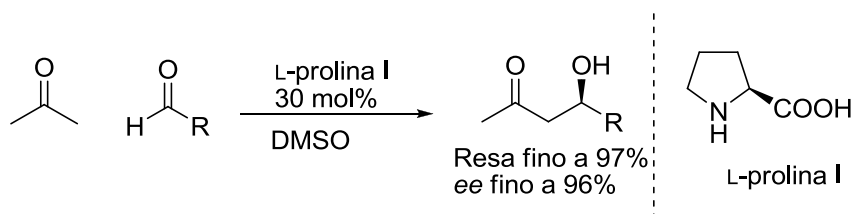


Schema 5. Struttura di un acido NTPA e applicazione in una reazione di Diels-Alder.

AMMINOCATALISI

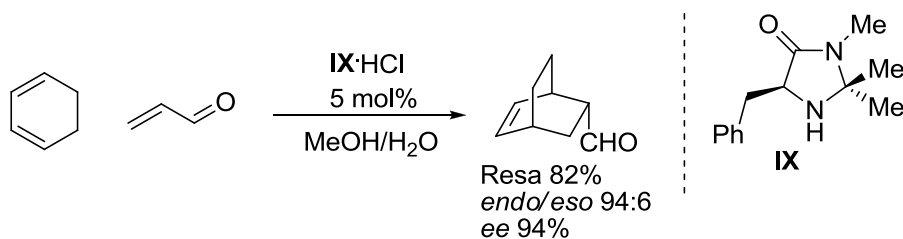
Uno dei rami più importanti dell'organocatalisi è l'utilizzo di catalizzatori basati sulle ammine. Questa classe di attivazione, denominata *amminocatalisi*, si è sviluppata inizialmente a partire da semplici molecole naturali, come gli aminoacidi, le quali si sono dimostrate validi catalizzatori per basilari reazioni di sintesi organica. Lo sviluppo della ricerca in questa direzione ha visto successivamente la nascita di nuovi catalizzatori sintetizzati apportando modifiche alla struttura dell'ammina naturale.

Il primo esempio di amminocatalisi è la reazione aldolica intermolecolare di un chetone con diverse aldeidi aromatiche, pubblicata da List, Lerner e Barbas nel 2000⁷. Questa reazione catalizzata dalla L-prolina getta le basi per lo sviluppo della catalisi asimmetrica basata sulla formazione di enammine: *Enamine Catalysis*.



Schema 6. Reazione aldolica intermolecolare tra acetone e un'aldeide, catalizzata dalla prolina I (si veda Figura 2).

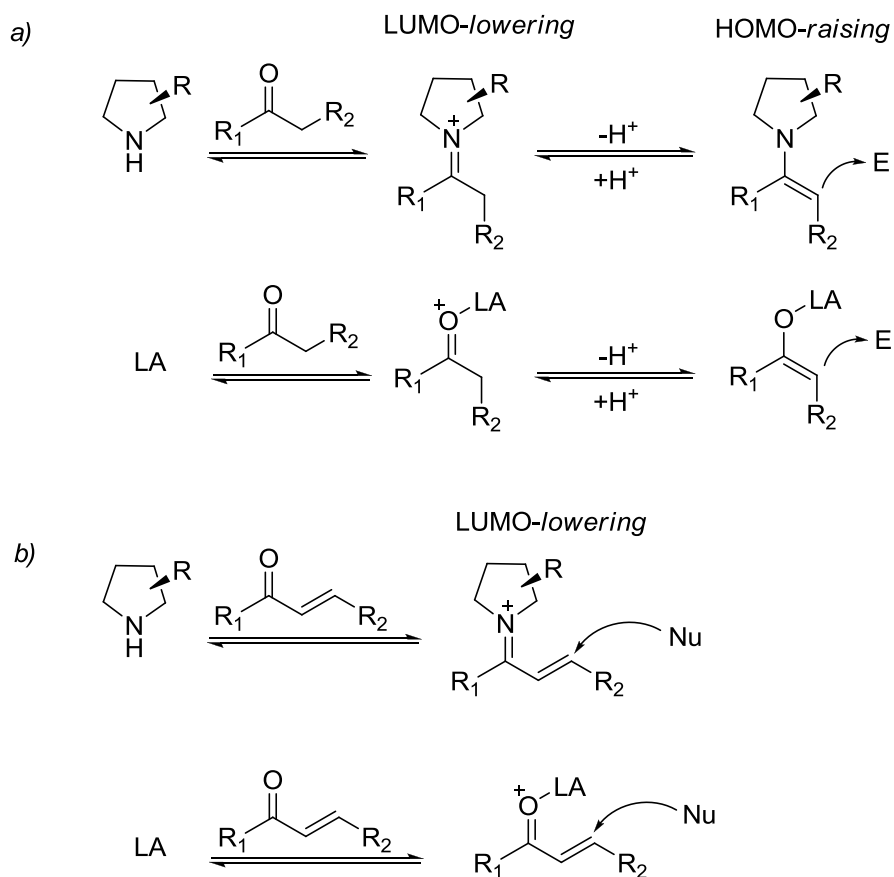
Poco tempo dopo MacMillan presentò la prima reazione di Diels-Alder catalizzata da un imidazolidinone chirale in grado di attivare aldeidi α,β -insature attraverso uno ione imminio come intermedio⁸: *Iminium Ion Catalysis*.



Schema 7. Reazione di Diels-Alder di aldeidi α,β -insature, catalizzata da IX.

In entrambe le attivazioni si forma un intermedio generato dalla condensazione dell'ammina ciclica chirale con il gruppo carbonilico del substrato. Dal meccanismo della reazione aldolica (si vedano Schema 2 e Schema 6) si ipotizza che nel primo step di condensazione si generi uno ione imminio, il cui stato elettronico può essere considerato analogo a quello degli orbitali π nella catalisi con acidi di Lewis (Schema 8). Infatti l'energia del LUMO di questo sistema è effettivamente diminuita e nel caso si abbia un sistema π isolato questa attivazione rende acidi i protoni in α al carbonile. Questo induce una veloce deprotonazione che porta alla formazione dell'enammina, un sistema dove il riarrangiamento elettronico ha come conseguenza l'innalzamento in energia dell'HOMO, rendendo possibile la funzionalizzazione in posizione α con degli elettrofili.

Nel caso in cui lo ione imminio sia generato dalla condensazione dell'ammina con un sistema α,β -insaturo, si forma un sistema π coniugato e la ridistribuzione elettronica rende possibile l'addizione nucleofila in posizione β .



Schema 8. *a)* confronto tra l'attivazione di un composto carbonilico via enammina e via acido di Lewis (LA); *b)* confronto tra l'attivazione di un composto carbonilico α,β -insaturo via ione imminio e via acido di Lewis (LA).

Le vie di attivazione qui descritte dominano tuttora il campo dell'amminocatalisi asimmetrica e dopo queste prime pubblicazioni del 2000, sono apparsi numerosi altri lavori di funzionalizzazioni in posizione α di aldeidi e chetoni con catalisi via enammina (HOMO-raising) e funzionalizzazioni in β di composti carbonilici insaturi, attraverso la catalisi via ione imminio (LUMO-lowering)¹⁰.

Attraverso un attento studio dei due cicli catalitici si può osservare che in entrambi è presente lo stesso intermedio reattivo. Nel ciclo catalitico via ione imminio (Figura 7 *a*) la condensazione del catalizzatore con l'aldeide α,β -insatura genera l'intermedio ione imminio **A** il quale subisce addizione da parte di un nucleofilo portando alla formazione della specie enamminica **B** che per successiva protonazione ed idrolisi evolve nel composto **D** funzionalizzato in posizione β . Nel ciclo catalitico via enammina (Figura 7 *b*) invece la specie enamminica **F** deriva dalla deprotonazione dello ione imminio **E** formato dalla condensazione dell'ammina chirale con l'aldeide satura. L'intermedio **F** reagisce

quindi con una specie elettrofila generando un nuovo intermedio ione imminio **G**, il quale dopo idrolisi fornisce il prodotto **H**, l'aldeide funzionalizzata in α . E' possibile osservare che nei due cicli distinti, l'intermedio **B** e l'intermedio **F** sono fondamentalmente la stessa cosa.

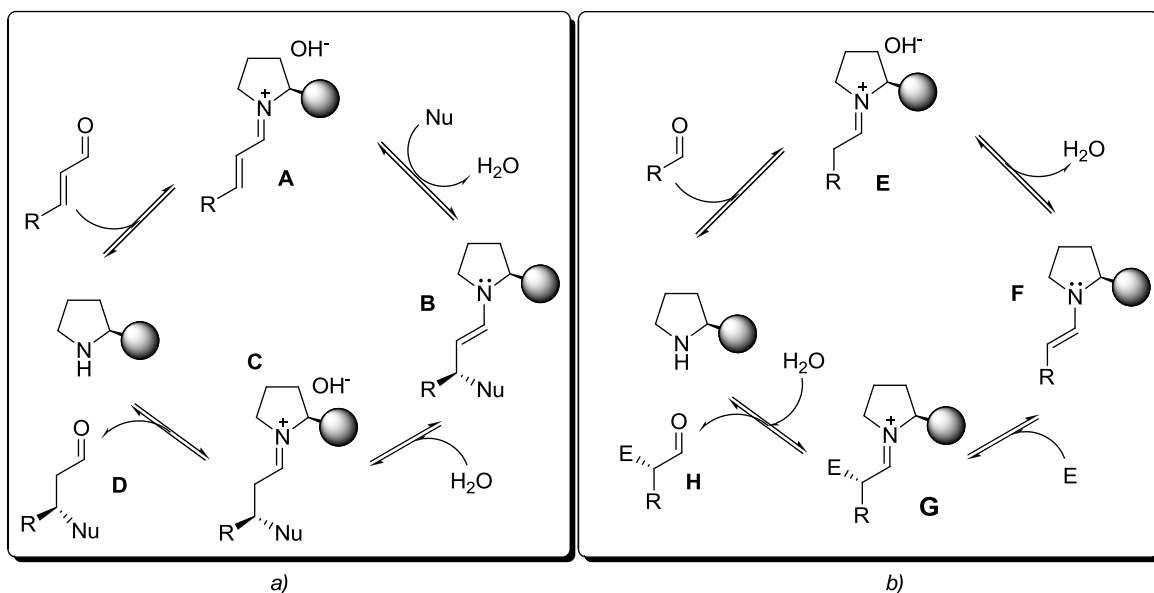
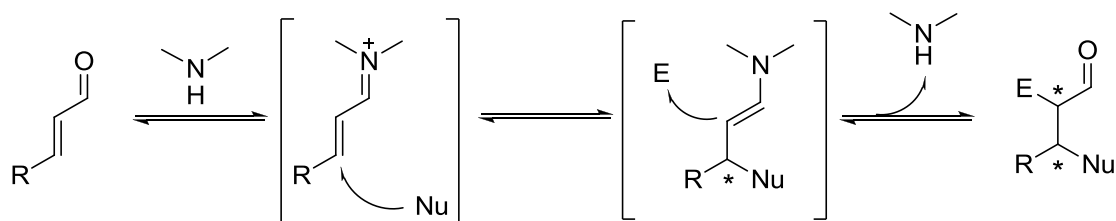


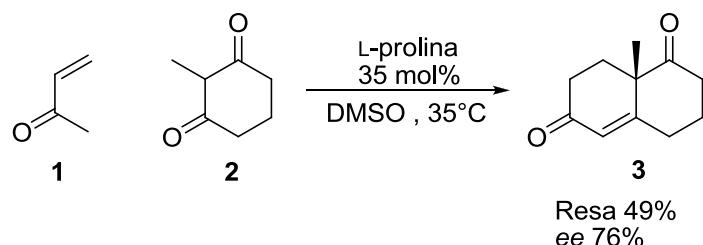
Figura 7. Cicli catalitici: *a)* via ione imminio, *b)* via enammina.

Queste due vie catalitiche se prese singolarmente rappresentano due metodologie di funzionalizzazione di composti carbonilici ortogonali tra loro, tuttavia se associate in un'unica reazione, possono essere utilizzate per realizzare reazioni *tandem* che possano fornire molecole enantiomericamente arricchite dall'elevata complessità strutturale in una semplice operazione *one-pot*. Le due vie catalitiche sono quindi divergenti, ma hanno in comune la presenza di intermedi ione imminio ed enammina, e per questo sono state definite dal B. List come lo *Ying* e lo *Yang* dell'organocatalisi¹⁶. Questo nuovo approccio evidenzia numerosi aspetti positivi, poiché a partire da semplici aldeidi o chetoni α,β -insaturi, (Schema 9), è possibile ottenere in un processo a cascata prodotti complessi, evitando lunghi e costosi processi di protezione/deprotezione ed isolamento degli intermedi, realizzando di fatto un processo ad elevata economia atomica.



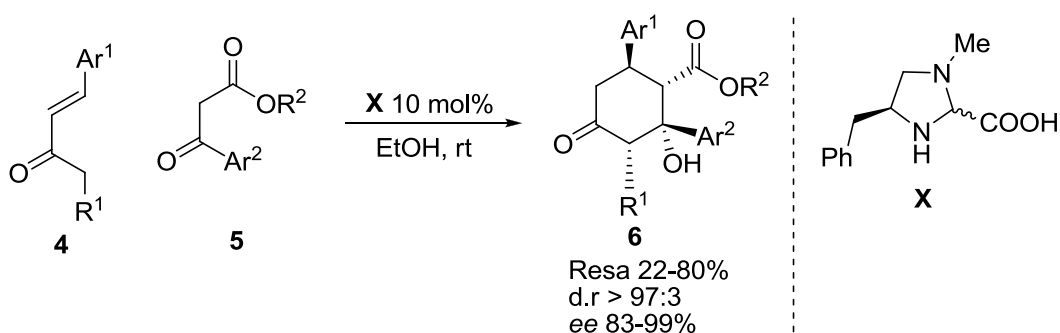
Schema 9. Sequenza di attivazione ione imminio-enammina.

Il primo esempio di una reazione domino amminocatalizzata fu l'annulazione di Robinson presentata da Barbas nel 2000 (Schema 10). La L-prolina inizialmente catalizza l'addizione coniugata di **1** con **2**, successivamente l'intermedio achirale è convertito nel prodotto **3**, con una resa del 49% e *ee* del 76%.¹⁷



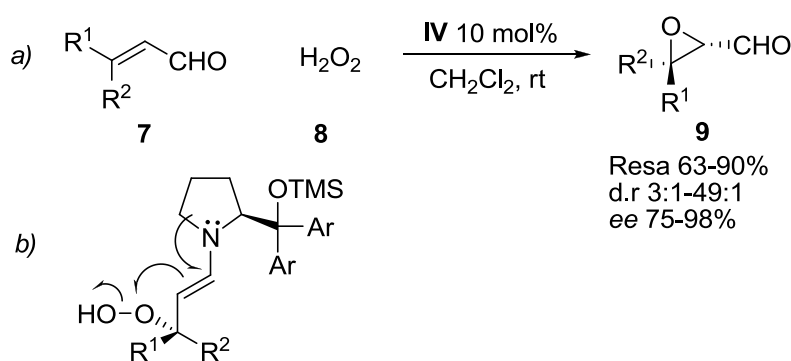
Schema 10. Annulazione di Robinson asimmetrica.

Nel 2004 Jørgensen presentò invece una reazione tra un β -chetoestere e un chetone α,β -insaturo, catalizzata dall'imidazolidinone **X** (Schema 11)¹⁸. La reazione avviene inizialmente con una addizione di Michael seguita da una reazione aldolica che porta alla chiusura dell'anello, ottenendo il prodotto **6** con quattro stereocentri diastericamente puri (d.r.>97:3) e con *ee* molto elevato.



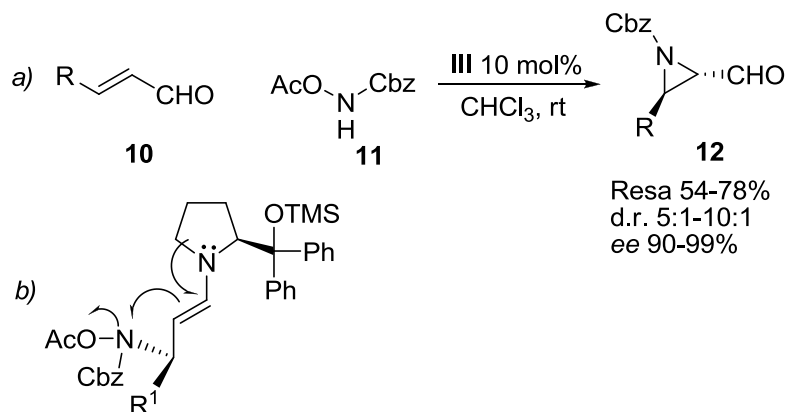
Schema 11. Reazione di addizione di Michael/aldolica coniugate.

Un altro esempio di reazione *tandem* molto utile dal punto di vista sintetico è rappresentato dall'eossidazione di aldeidi α,β -insature β -mono o di sostituite presentata da Jørgensen nel 2005¹⁹. La reazione catalizzata dal derivato della prolina **IV** (si veda Figura 2) procede attraverso l'addizione coniugata del perossido di idrogeno via ione imminio. L'enammina risultante quindi si addiziona all'ossigeno perossidico portando all'eliminazione di acqua e alla formazione di un epossido enantiomericamente arricchito. (Schema 12).



Schema 12. a) Epossidazione catalizzata da **IV** (si veda Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.), con meccanismo a cascata ione imminio/enammina; b) intermedio enamminico che subisce la chiusura sull'ossigeno perossidico.

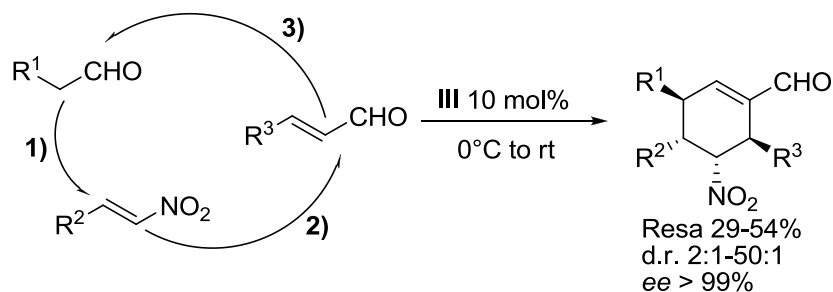
Il meccanismo di reazione *tandem* ione imminio/enammina è stato sfruttato anche da Córdova per promuovere la reazione di aziridinazione asimmetrica di aldeidi α,β -insature²⁰. Per questa reazione il fattore chiave del successo è stata la scelta della sorgente di azoto, il composto **11**, poiché inizialmente esso reagisce come nucleofilo, con catalisi via ione imminio, e successivamente come elettrofilo, con meccanismo via enammina. In questa reazione il catalizzatore utilizzato è **III**, riportato in Figura 2.



Schema 13. a) aziridinazione catalizzata da **III** (si veda Figura 2), con meccanismo a cascata ione imminio/enammina; b) intermedio enamminico che subisce la chiusura sull'azoto.

Da questi esempi è risultato sempre più evidente l'enorme potenziale che caratterizza l'aminocatalisi, portando ad aumentare sempre di più gli studi per espanderne l'applicabilità e l'efficienza. Nel 2006 Enders²¹ ha realizzato con successo la prima reazione domino a tre componenti organocatalizzata (Schema 14), basata sulla sequenza di attivazione enammina/ione imminio/enammina. L'ammina secondaria **III** (si veda

Figura 2) catalizza la reazione, costituita da una sequenza di condensazioni Michael/Michael/aldolica, ottenendo un cicloesenone altamente funzionalizzato come singolo dia stereoisomero e contenente quattro stereocentri praticamente enantiopuro.



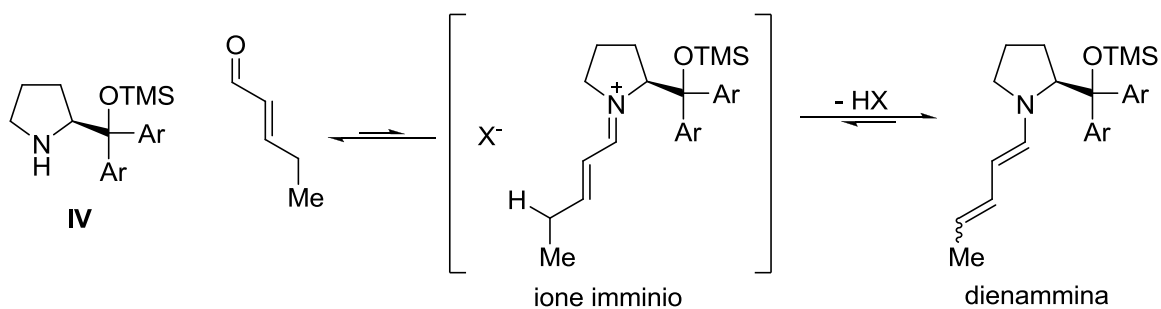
Schema 14. Reazione di Enders a tripla organocascata.

La grande competizione che si è sviluppata attorno all'organocatalisi asimmetrica ha portato allo sviluppo di nuovi catalizzatori e vie di attivazione. A partire da reazioni asimmetriche già consolidate, si sono investigate nuove reattività. In questo contesto sono nate la catalisi via dienammina, trienammina e la SOMO catalisi, oltre che la catalisi con ammine primarie.

NUOVE VIE DI ATTIVAZIONE

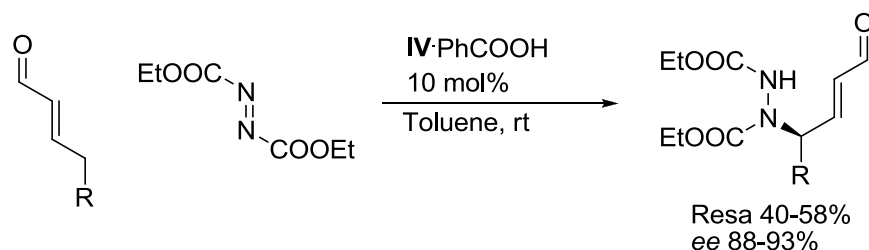
Catalisi via dienammina e trienammina

Durante gli studi NMR effettuati da Jørgensen sulla reazione di β -funzionalizzazione di aldeidi α,β -insature, si è osservato che alle condizioni utilizzate la concentrazione di ione imminio era molto inferiore a quanto atteso e in soluzione la specie più abbondante era la dienammina²². La formazione di questa specie deriva dalla deprotonazione in posizione γ dello ione imminio da parte del controione. La dienammina risulta quindi facilmente attaccabile dagli elettrofili e questa reattività è stata ulteriormente studiata per sviluppare questa nuova via di attivazione.



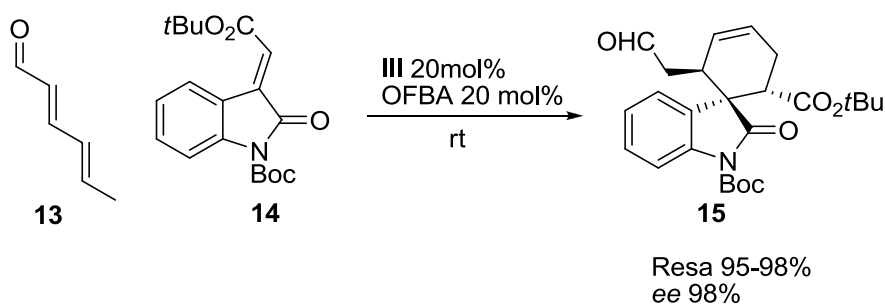
Schema 15. Formazione della dienammina dall'attivazione di un'aldeide α,β -insatura.

Su questa base è quindi stata sviluppata la reazione di γ -amminazione degli enali²²:



Schema 16. γ -amminazione di una aldeide α,β -insatura, catalizzata via dienammina.

Sviluppando ulteriormente l'attivazione via HOMO-raising, recentemente si è giunti alla ottimizzazione della catalisi via trienammina, in cui a partire da dienali si ottiene l'attivazione simultanea sia in posizione γ che in posizione ϵ . La prima reazione riportata (Schema 17) è la Diels-Alder tra 2,4-esadienale **U** e l'ossindolo **W**, catalizzata da **III** (si veda Figura 2)²³.

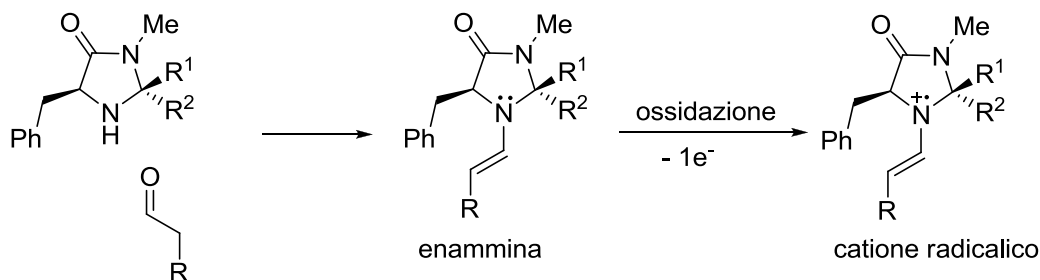


Schema 17. Reazione di Diels-Alder con catalisi via trienammina. (OFBA = acido *o*-fluorobenzoico).

Somo catalisi

Un'altra via di attivazione introdotta da MacMillan²⁴ è la SOMO catalisi (*singly occupied molecular orbital*), che vede nascere un collegamento tra l'organocatalisi e la chimica dei radicali, due vie di ricerca finora separate. La chiave di questa via di attivazione è la possibilità dell'intermedio enamminico di subire una ossidazione selettiva, generando un

catione radicalico, costituito da tre elettroni π e un orbitale molecolare singolarmente occupato, suscettibile di attacco da parte di nucleofili (Schema 18). E' importante sottolineare che con questa attivazione il carbonio in α ha reattività opposta rispetto alla classica catalisi via enammina. La catalisi SOMO è stata sfruttata in reazioni di α -allilazione, α -enolazione, α -arilazione di aldeidi e per α -alchilazioni di chetoni²⁴.



Schema 18. Attivazione con catalisi via SOMO.

CATALISI CON AMMINE PRIMARIE

Gli ottimi risultati ottenuti nella funzionalizzazione chemo- ed enantioselettiva delle aldeidi attraverso la catalisi con ammine secondarie chirali hanno portato all'estensiva applicazione di questa strategia. In particolare l'attenzione della comunità scientifica si è concentrata sull'utilizzo della prolina e di suoi derivati da cui è derivato lo studio sull'applicazione delle ammine secondarie cicliche come catalizzatori.

Nonostante i grandi passi avanti effettuati nel campo della catalisi con ammine secondarie, l'applicazione di tali molecole nella β -funzionalizzazione asimmetrica di chetoni con una attivazione via ione imminio ha sempre dato scarsi risultati. Si è quindi sentita l'esigenza di sviluppare una nuova classe di catalizzatori in grado di attivare tali substrati per poter raggiungere gli stessi livelli di efficienza ottenuti per la funzionalizzazione aminocatalizzata delle aldeidi. La risposta è stata trovata ancora una volta osservando la Natura: la catalisi con ammine primarie, sfruttata da enzimi come l'aldolasi di tipo I e la decarbossilasi, entrambe contenenti la lisina come aminoacido cataliticamente attivo. Per molto tempo si è trascurata la potenzialità delle ammine primarie a causa del loro equilibrio sfavorevole tra ione imminio-enammina, ma recentemente è stato riportato che queste molecole sono in grado di promuovere reazioni aldoliche²⁵ e di Michael²⁶, sfruttando la catalisi via enammina.

Questi esempi hanno rinnovato l'attenzione sulle ammine primarie, portando alla luce il vantaggio del loro utilizzo per attivare substrati stericamente più ingombrati, in cui catalizzatori come la prolina e alcuni sui derivati non avevano dato buoni risultati (Figura 8).

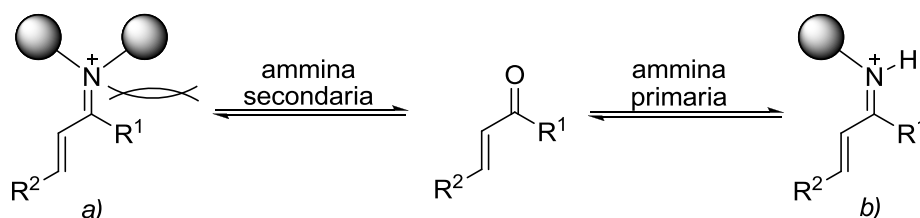
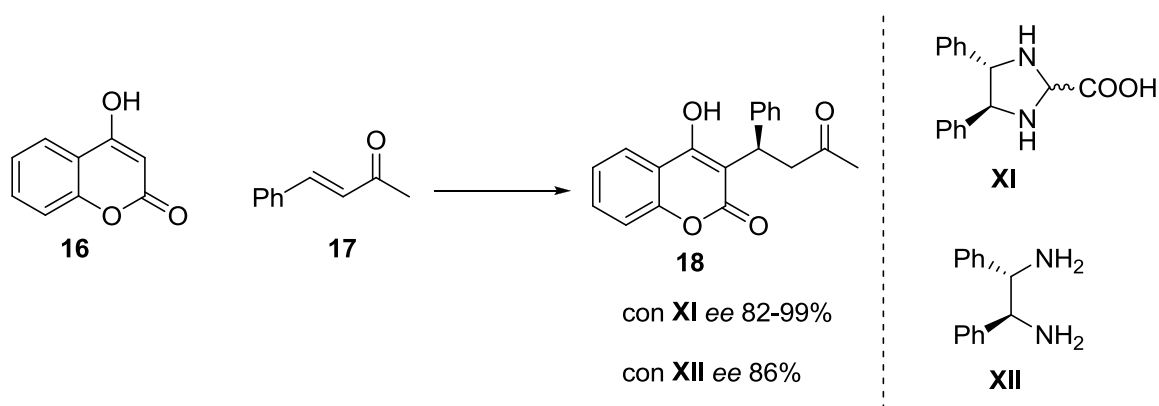


Figura 8. Fattori sterici nella formazione dello ione imminio a partire da un chetone con a) un'ammina secondaria, b) un'ammina primaria.

Le ammine primarie hanno poi trovato applicazione anche nell'attivazione via ione imminio, di cui uno dei primi esempi è stata la reazione di Diels-Alder enantioselettiva di α -acroleine²⁷, che era risultata estremamente difficile con la catalisi attraverso ammine secondarie.

L'esempio però che per primo ha mostrato l'effettivo potenziale delle ammine primarie nella attivazione via ione imminio è stata l'attivazione di chetoni lineari α,β -insaturi riportata nel 2006 da Chin^{28a}. La reazione studiata, la sintesi della warfarina (**18**), era già stata descritta in precedenza da Jørgensen^{28b}, in cui si ipotizzava un meccanismo in cui il catalizzatore **XI** utilizzato generava uno ione imminio condensandosi con **17**. Chin e collaboratori dimostrarono invece che nelle condizioni di reazione **XI** si decompone a **XII** ed è quest'ultimo l'effettiva specie catalitica della reazione (Schema 19).



Schema 19. Attivazione di un chetone aciclico α,β -insaturo.

Rimanendo nel contesto di attivazione dei chetoni α,β -insaturi è stato dimostrato che i sali di **9-*epi*-NH₂-HQ** e **9-*epi*-NH₂-HQD**, preparati mediante la reazione di Mitsunobu sui derivati della *Cinchona* (si vedano Figura 3 e Schema 3, pag. 9), risultano tra i catalizzatori più efficienti. Con tali catalizzatori si possono promuovere numerosi processi di addizione coniugata, via ione imminio, modulando la reattività e la selettività scegliendo l'appropriato controione. In particolare l'uso di acidi chirali come la (D)- o (L)-*N*-Boc fenilglicina o acidi fosforici chirali è risultato particolarmente efficace nella catalisi via ione imminio. (Figura 9).

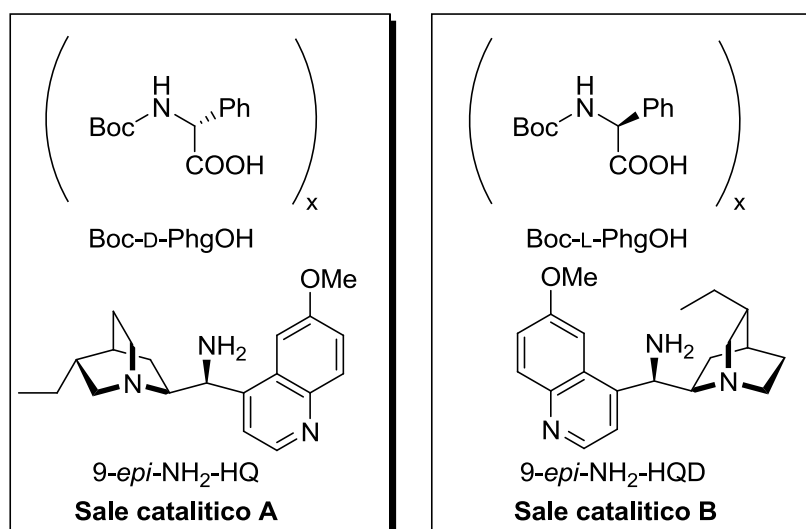


Figura 9. Combinazioni di ammina primaria e acido usati per le reazioni di funzionalizzazione di chetoni ciclici α,β -insaturi.

Questa strategia sintetica è stata introdotta da List nel 2006 ed è stata definita: *asymmetric counteranion-directed catalysis* (ACDC)²⁹. Sfruttando il fatto che la maggior parte delle trasformazioni chimiche procede mediante intermedi o stati di transizione ionici, la scelta dell'appropriato catalizzatore in grado di formare una coppia ionica chirale può ottimizzare il controllo stereochimico. Una delle prime applicazioni della strategia ACDC è basata sul sale catalitico **XIII**, composto da una ammina secondaria achirale e un acido fosforico chirale (3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)1,1'-diilidrogenofosfato, **TRIP**), che agisce come un catalizzatore via ione imminio altamente enantioselettivo per la reazione di idrogenazione di enali. La scelta di impiegare il TRIP, acido chirale derivato dal binaftolo, è stata ispirata dal suo precedente utilizzo come catalizzatore acido di Brønsted, nelle addizioni nucleofile ad immine (Figura 6). Successivamente si è estesa la reazione anche ai chetoni, in cui si è scelto di utilizzare il sale catalitico **XIV**, derivato da

una ammina primaria chirale e il TRIP (Figura 10). Si è ottenuta una efficiente attivazione, sia perché, come già detto in precedenza, le ammine primarie formano uno ione imminio meno congestionato, sia perché il controione chirale dirige la stereoselettività della reazione.

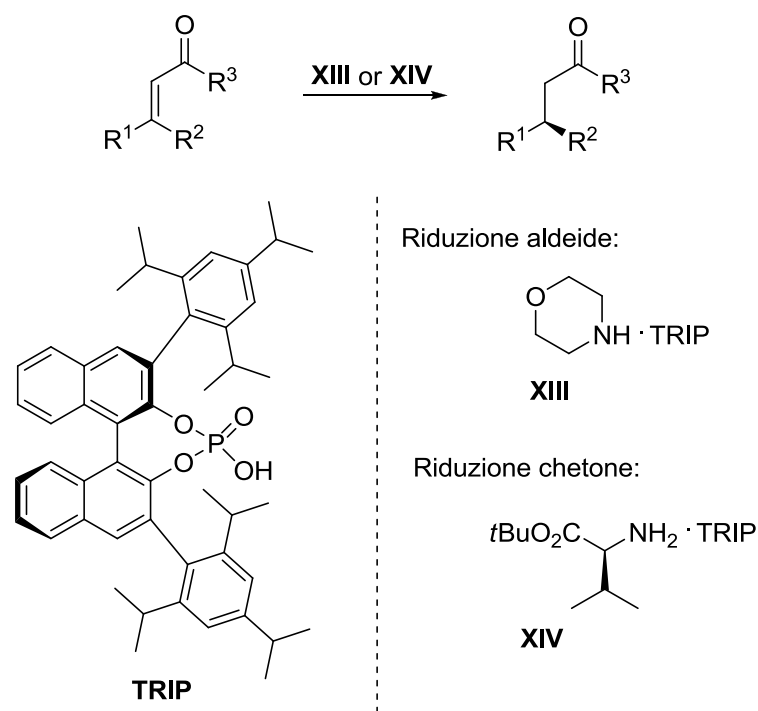
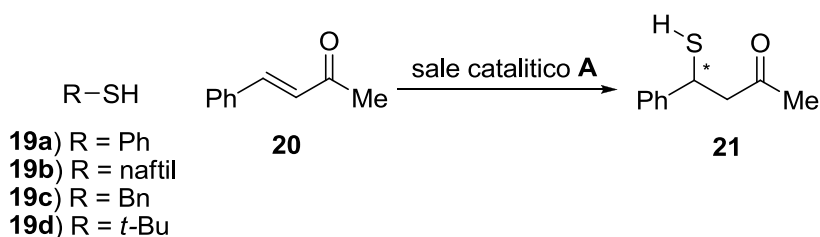


Figura 10. Idrogenazione di aldeidi e chetoni con i sali catalitici XIII e XIV.

I sali catalitici **A** e **B**, ricercati sulla base della strategia ACDC, sono quindi stati applicati da Melchiorre et al. per reazioni di addizione nucleofila coniugata agli enoni³⁰, attraverso un meccanismo *tandem* ione imminio-enammina. Un esempio di queste reazioni è l'addizione di Michael di tioli a chetoni α,β -insaturi lineari^{30c}. Nelle prime prove effettuate si usa come substrato *trans*-4-fenil-3-buten-2-one **20** e si esegue uno screening di vari nucleofili basati sullo zolfo, in presenza del sale catalitico **A**, formato da **9-*epi*-NH₂-HQ** e 2 equivalenti di *D-N*-Boc-fenilglicina (Schema 20). Successivamente, avendo identificato **19c** come miglior nucleofilo, si estende la reattività ad altri chetoni α,β -insaturi, giungendo ad ottenere il prodotto desiderato con un *ee* del 96%.



Schema 20. Reazione di Sulfa-Michael di **19** con **20** in presenza del sale catalitico **A**.

AZIRIDINE

Le aziridine sono composti eterociclici a tre centri, contenenti un atomo di azoto, e sono di grande importanza in sintesi organica perché rappresentano *building blocks* molto versatili. La funzione aziridinica può anche essere trovata in prodotti naturali, come la mitomicina, la porfiromicina e la mitiromicina, le quali sono potenti agenti antitumorali e antibiotici³¹.

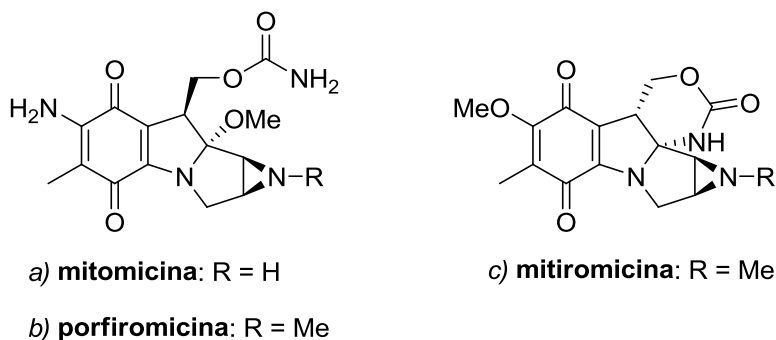


Figura 11. struttura di a) mitomicina, b) porfiromicina, c) mitiromicina.

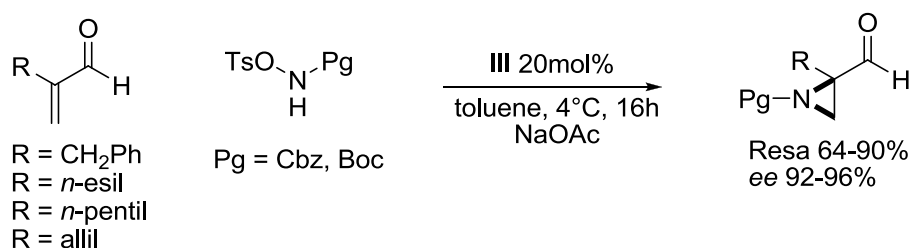
Le prime vie di sintesi asimmetrica delle aziridine sono state sviluppate a partire da substrati chirali e ausiliari chirali. La preparazione delle aziridine è stata studiata anche mediante vie catalitiche sfruttando catalizzatori organometallici, basati sul Cu^{32a,b,c}, Rh^{32d,e}, Ru^{32f}, Mn^{32g} e Ag^{32h}.

Visto lo sviluppo delle reazioni organocatalitiche che coinvolgono una combinazione di intermedi ione imminio-enammina, si è pensato di poter applicare questa strategia anche alla preparazione delle aziridine. Inizialmente si è ottimizzata la reazione per substrati poco ingombrati, le aldeidi α,β -insature lineari, per poi spostarsi su substrati via via più ingombrati, come le aldeidi α -sostituite, gli chetoni lineari e ciclici. Da letteratura risulta

che per la aziridinazione di enali, sia lineari²⁰ che α -sostituiti³³, i catalizzatori utilizzati sono derivati della prolina.

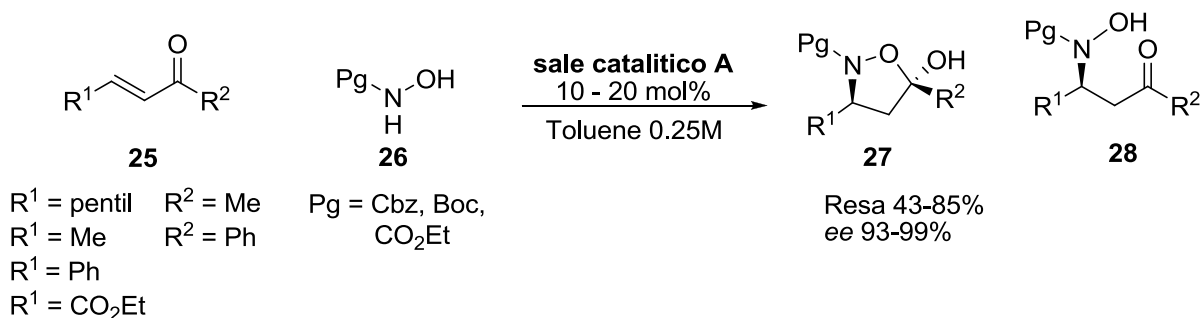
Nel lavoro di Córdoba²⁰, già precedentemente riportato (Schema 13) per promuovere la reazione di aziridinazione asimmetrica di aldeidi α,β -insature il fattore chiave del successo è stata la scelta della sorgente di azoto: una ammina secondaria sostituita con benzilcarbammato come gruppo protettore, facilmente removibile e da un buon gruppo uscente (OTs), che viene rimosso nello step di chiusura del ciclo dell'aziridina.

Successivamente si è giunti a ottimizzare la reazione di aziridinazione per enali α -ramificati³³, un substrato più ingombrato, ma per il quale è stato comunque possibile utilizzare un derivato della prolina come catalizzatore.



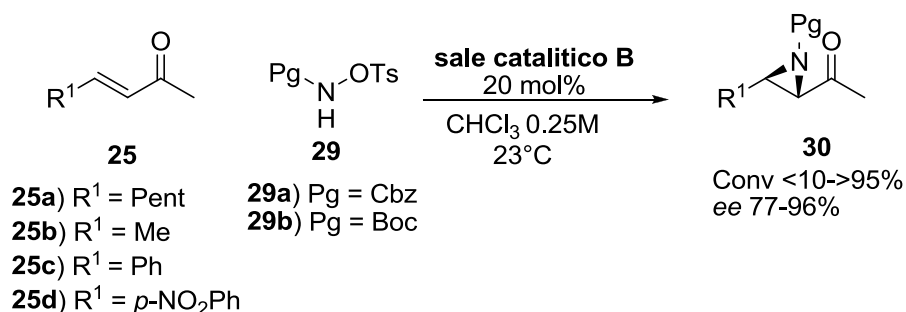
Schema 21. Reazione di aziridinazione di un'aldeide α,β -insatura catalizzata da un derivato della prolina.

L'utilizzo di chetoni α,β -insaturi in aminocatalisi è maggiormente limitato a causa del loro ingombro sterico, che rende lo stato di transizione altamente ingombrato, quando esso deriva dalla condensazione con una ammina secondaria. Lo sviluppo della catalisi con ammine primarie tuttavia ha contribuito a far sì che anche substrati più ingombrati potessero essere impiegati nelle stesse reazioni viste per le aldeidi. Tra queste reazioni quella di aziridinazione asimmetrica è sicuramente una delle più importanti. Nell'esempio riportato da Melchiorre e collaboratori nel 2008³⁴, si effettua uno studio preliminare di una trasformazione asimmetrica aza-Michael seguita da una condensazione aldolica intramolecolare (Schema 22), utilizzando come catalizzatore il sale catalitico **A** (Figura 9). La reazione prevedeva l'uso di un enone (**25**) e una idrossilammina *N*-protetta (**26**) come nucleofilo e si è ottenuto il prodotto **27**, in rapporto 9:1 con il prodotto non cicizzato **28**, con elevate rese e con *ee* compresi tra 93 e 99%.



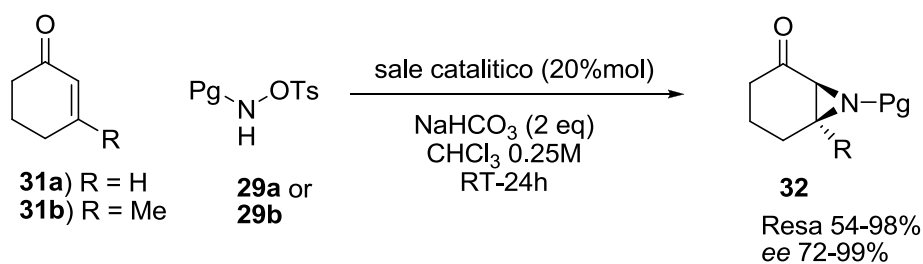
Schema 22. Studio di una reazione di addizione coniugata enantioselettiva di un enone, con il sale catalitico A.

Una volta confermata la possibilità di attivare gli enoni con il sale catalitico **A** si è sviluppata la sequenza domino di attivazione via ione imminio e step di ciclizzazione intramolecolare per poter ottenere le aziridine asimmetriche (Schema 23). Utilizzando il sale catalitico **B** si è quindi ottimizzata la reazione per i chetoni α,β -insaturi, utilizzando come nucleofilo **29**, ottenendo il prodotto **30** con resa molto elevata, tra 79 e 96%, e con *ee* fino a 99%, nel caso in cui il substrato utilizzato sia **25d**. Inoltre, siccome nello step di chiusura del ciclo dell'aziridina si produce acido *p*-toluensolfonico, il quale potrebbe ridurre l'efficienza del catalizzatore, si è deciso di utilizzare una base inorganica per neutralizzare l'acido formato. Si è infatti osservato che l'impiego di NaHCO_3 solido porta ad un innalzamento della conversione e della selettività dal processo.



Schema 23. Reazione di aziridinazione di chetoni α,β -insaturi con il sale catalitico B.

Successivamente la reazione di aziridinazione è stata estesa anche a chetoni ciclici α,β -insaturi³⁵, utilizzando sempre come catalizzatori i sali **A** e **B**, in cui il rapporto tra ammina primaria e amminoacido *N*-Boc protetto è pari a 1:1.5.



Schema 24. Reazione di aziridinazione di chetoni α,β -insaturi ciclici.

Per valutare ulteriormente l'efficienza del metodo utilizzato, oltre ai buoni risultati di resa e selettività ottenuti, deve essere possibile ottenere entrambi gli enantiomeri di un prodotto semplicemente scegliendo il diverso enantiomero del catalizzatore. Siccome il sale catalitico **A** è composto da due distinte entità chirali, la stessa reazione effettuata con la combinazione corrispondente al sale catalitico **B**, 9-*epi*-NH₂-HQD con *L-N*-Boc fenilglicina, ho portato alla formazione del prodotto **32** con configurazione opposta, mantenendo una elevata resa e selettività. Per avere una conoscenza ancora più accurata della reazione si è quindi deciso di utilizzare le combinazioni *mismatched* del sale catalitico (Figura 12):

- Sale catalitico **C**: 9-*epi*-NH₂HQ, Boc-*L*-PhgOH;
- Sale catalitico **D**: 9-*epi*-NH₂HQD, Boc-*D*-PhgOH.

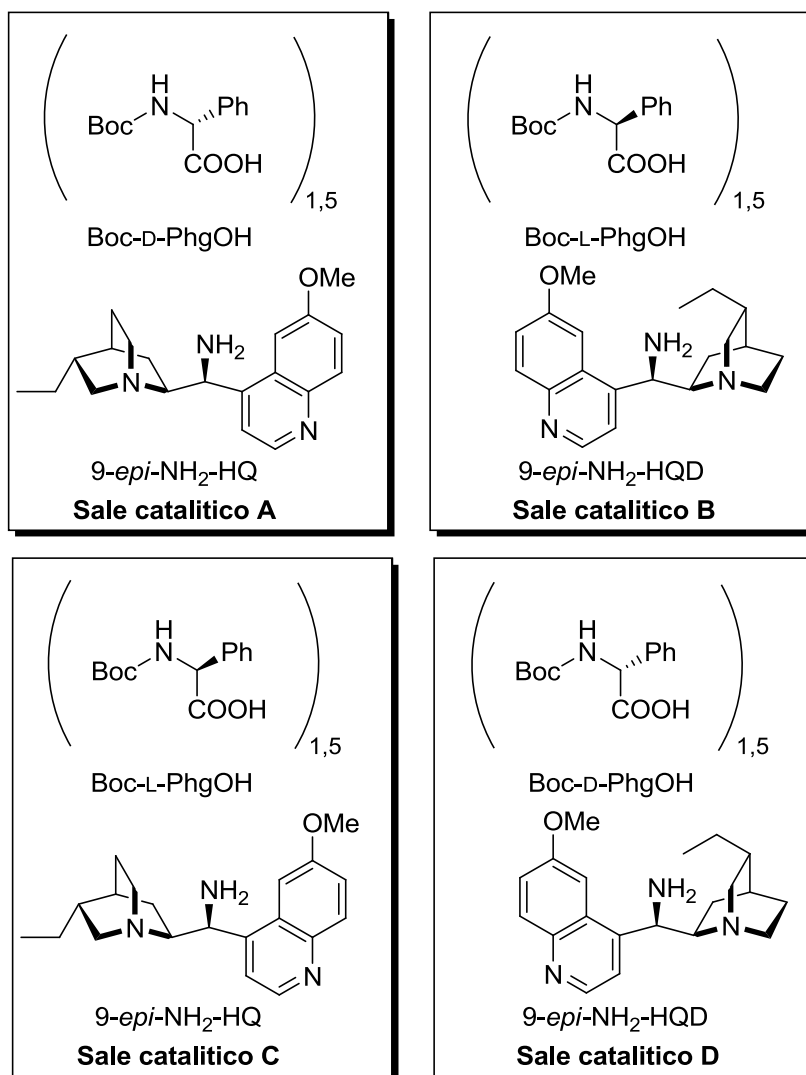


Figura 12. Combinazioni di ammina primaria e acido usati per l'aziridinazione di chetoni ciclici α,β -insaturi.

In entrambi i casi la reazione ha portato a una diminuzione della reattività e stereoselettività, da cui si è potuto concludere che l'ammina primaria chirale è la principale responsabile per la stereoselettività del processo, mentre il co-catalizzatore chirale è importante per migliorare la generale efficienza dell'aziridinazione.

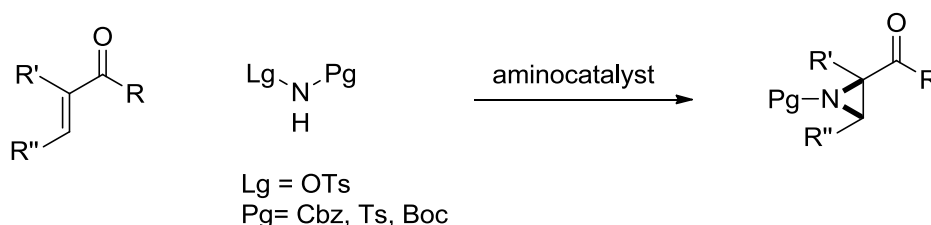
PROGETTO

Il lavoro della presente Tesi è mirato allo sviluppo della sintesi asimmetrica di aziridine chirali a partire da chetoni α,β -insaturi α -sostituiti, con l'obiettivo di ottenere le corrispondenti aziridine in elevate rese ed elevata stereoselettività.

L'uso di substrati come i chetoni α,β -insaturi ramificati in posizione α nasce dalla necessità dimostrare che le ammine primarie sono in grado di attivare substrati chetonici ulteriormente ingombrati, impartendo inoltre un buon controllo stereochimico sui relativi prodotti. Tale studio rappresenta una novità assoluta nel campo dell'organocatalisi e della sintesi asimmetrica in generale.

La reazione di aziridinazione catalizzata da un'ammina primaria è stata scelta sia per via delle ottime conoscenze del meccanismo, sia dall'elevata utilità sintetica che generalmente tali composti ricoprono. Anche in questo caso, come per le reazioni di aziridinazione precedentemente mostrate, abbiamo cercato di realizzare una sequenza *tandem*, ione imminio-enammina, attraverso la mediazione di un'ammina primaria e di un opportuno co-catalizzatore acido.

Contemporaneamente allo studio dell'attività catalitica abbiamo cercato la specie fonte di azoto ottimale in grado di combinare al meglio le caratteristiche di nucleofilicità (catalisi via ione imminio) ed elettrofilicità (catalisi via enammina) richieste affinché la reazione sia ottimizzata. In generale tale composto è una ammina secondaria, sostituita con un gruppo protettore (Cbz, Boc, Ts) e un gruppo uscente (OTs). (Schema 25)



Schema 25. Schema generale della reazione di aziridinazione organocatalizzata.

Vista la conoscenza acquisita sul meccanismo di reazione con ammine primarie, nell'attivazione con una sequenza *tandem* ione imminio-enammina, si riporta di seguito il ciclo catalitico ipotetico per la aziridinazione di chetoni α,β -insaturi α -sostituiti (Figura 13).

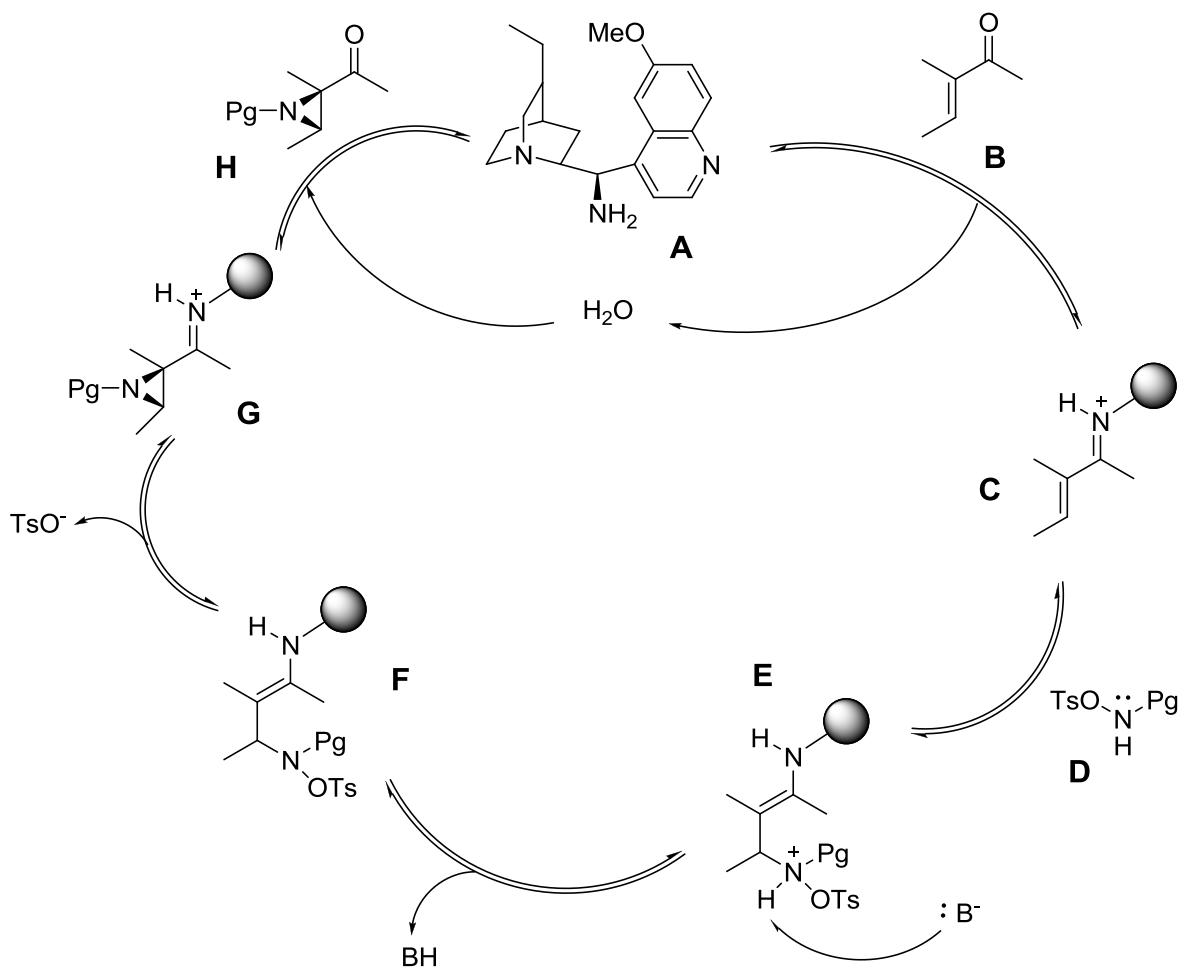


Figura 13. Ipotetico ciclo catalitico dell'aziridinazione con meccanismo *tandem* imminio-enammina.

Il ciclo catalitico ipotizzato si suddivide nei seguenti stadi:

1. Condensazione dell'ammina primaria **A** con il chetone α,β -insaturo **B**, che porta alla formazione dello ione imminio **C**. Tale reazione è favorita dalla presenza di acido, per generare H_2O come gruppo uscente. L'equilibrio della formazione dello ione imminio è quindi favorito da un ambiente acido, a pH ottimale circa 5. Un ambiente più acido infatti sfavorirebbe questa reazione perché l'ammina primaria sarebbe completamente protonata, quindi non nucleofila e incapace di attaccare il carbonile;
2. Addizione nucleofila di **D** nella posizione coniugata della specie ione imminio. Successivamente l'azione di una base porta alla formazione del prodotto di aza-Michael **F**;

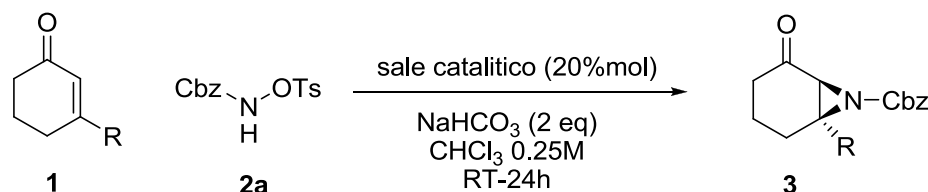
3. L'intermedio chirale enamminico **F** generato compie un attacco nucleofilo intramolecolare sull'atomo di azoto e viene rilasciato acido *p*-toluensolfonico, portando alla formazione del ciclo aziridinico;
4. Infine con una reazione di idrolisi viene rilasciato il prodotto **H**, enantiomericamente arricchito ed il catalizzatore di partenza è ripristinato.

Il ciclo catalitico riportato mostra l'importanza di neutralizzare l'acido *p*-toluensolfonico generato nello step di ciclizzazione, poiché potrebbe disattivare il catalizzatore. Si è osservato che l'utilizzo di una base inorganica che neutralizzi l'acido formato, migliori sia la conversione che la selettività del processo.³⁶

Infine anche gli altri parametri della reazione, come il solvente, la concentrazione e la stechiometria, sono stati scelti in modo da individuare le migliori condizioni di reazione.

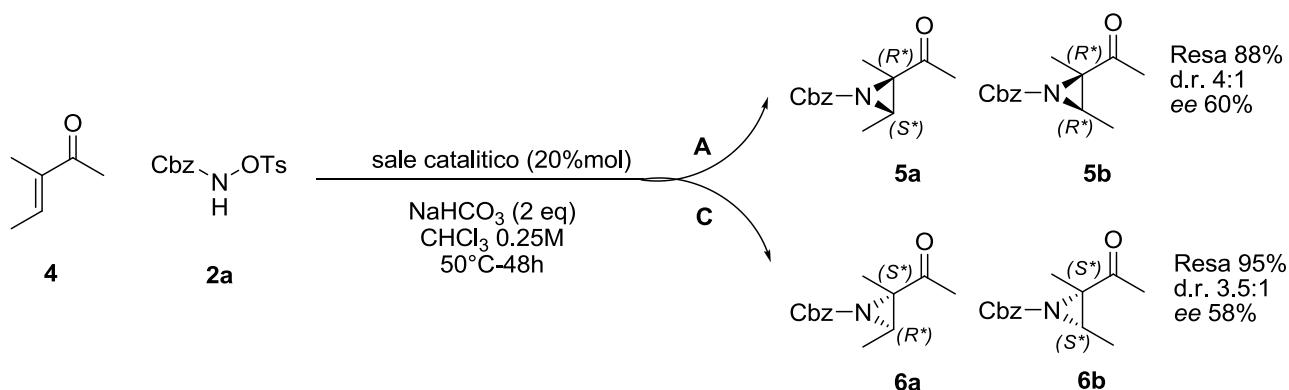
RISULTATI E DISCUSSIONE

Nello studio effettuato per la aziridinazione del cicloesanonone (**1**) abbiamo osservato che lavorando con il sale catalitico formato da 9-*epi*-NH₂HQ e Boc-D-PhgOH (Schema 26), in rapporto 1:1.5, porta a ottimi risultati sia come resa che come eccesso enantiomerico (*ee*)³⁵. La reazione era effettuata trattando 1.2 eq di **1** con **2a** in presenza di 2 eq di NaHCO₃ e il sale catalitico **A** (20%mol), in soluzione 0,25M di cloroformio, per 24 ore a r.t.



Schema 26. Schema generale dell'aziridinazione di chetoni ciclici α,β -insaturi.

Le condizioni della reazione in Schema 26 sono state applicate al chetone 3-metil-3-penten-2-one (**4**) (Schema 27), posto in rapporto stechiometrico 2:1 con **2a**, ma non hanno dato formazione del prodotto, a causa della minor reattività del substrato. Abbiamo quindi svolto le prove a temperatura maggiore (50°C) con il sale catalitico **A** (coppia *matched*)³⁷ e il sale catalitico **C** (coppia *mismatched*, 9-*epi*-NH₂HQ, Boc-L-PhgOH) e, nonostante l'elevata conversione ottenuta, gli *ee* sono bassi.³⁸



Schema 27. Prova preliminare di aziridinazione di **4** e **2a** con i sali catalitici **A** e **C**.

La reazione porta alla formazione di due diastereoisomeri in diverso rapporto e abbiamo concluso che il sale catalitico crea un ingombro su una delle facce del piano individuato dal doppio legame tale da dirigere l'attacco preferenziale del nucleofilo **2a** su una delle due facce.

Visti i risultati di questa prova preliminare, abbiamo quindi proceduto a uno screening dei catalizzatori, costituiti dalle seguenti ammine primarie, riportate in Figura 14.

La scelta del co-catalizzatore per formare il sale catalitico è ricaduta sull'acido trifluoroacetico (TFA), poiché è noto da letteratura³⁹ che tale acido è particolarmente efficace nell'attivazione via ione imminio di sistemi α,β -insaturi con ammine primarie.

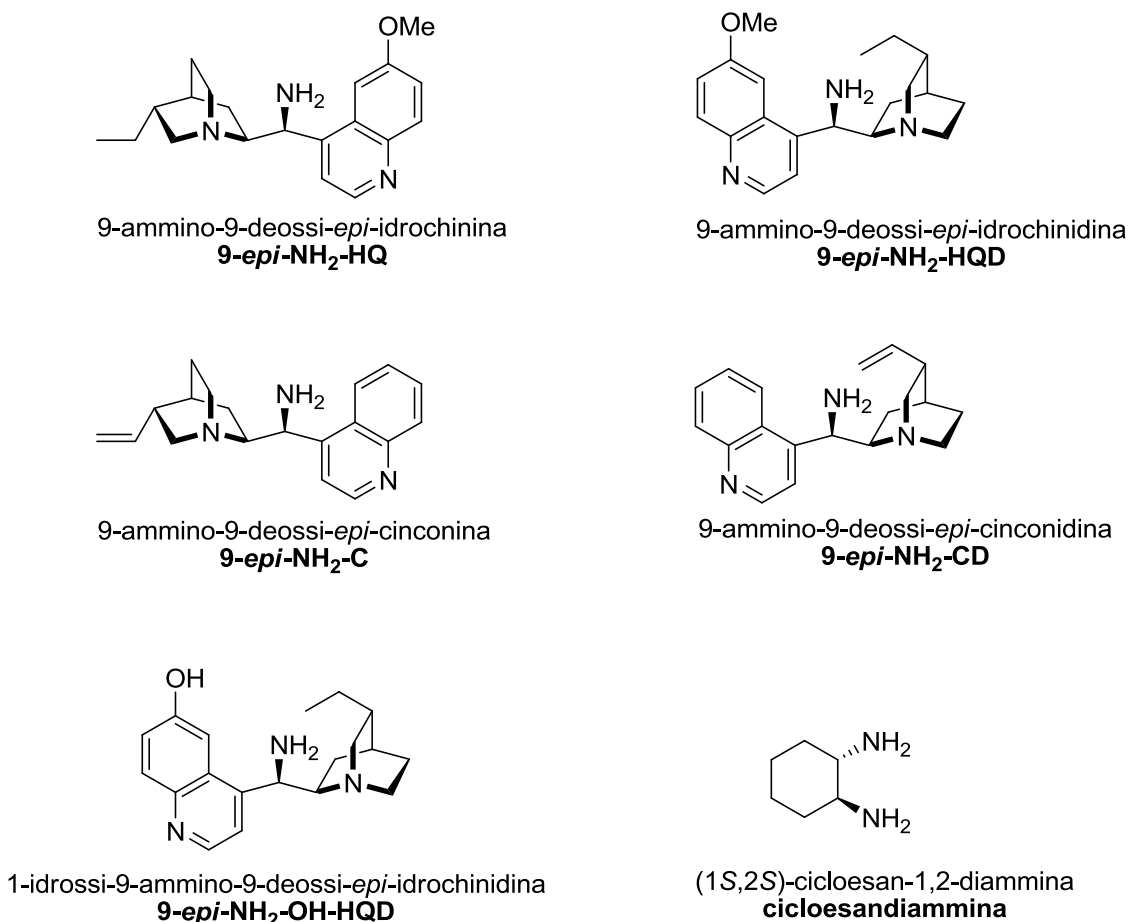


Figura 14. Ammine primarie utilizzate per promuovere l'attivazione via ione imminio.

Come abbiamo osservato dalla Tabella 1 i risultati migliori in termini di *ee* e rapporto diastomerico (d.r.) si ottengono con i catalizzatori **9-*epi*-NH₂-HQ** e **HQD** (entry 1,2,7), con valori confrontabili sia in toluene che in cloroformio come solventi. La **cicloesandiammina** ha dato invece valori bassi sia di resa che di *ee*, confermando la maggiore efficacia dei catalizzatori derivati dalla *Cinchona*. Abbiamo effettuato una prova con **9-*epi*-NH₂-OH-HQD** poiché abbiamo pensato che la presenza dell'ossidrile fenolico potesse rendere la reazione più efficace interagendo via legame idrogeno con il

nucleofilo⁴⁰. Tuttavia anche in questo caso sia la resa che la stereoselettività sono risultate molto basse.

Tabella 1. Screening dei catalizzatori per l'aziridinazione tra 4 e 2a.

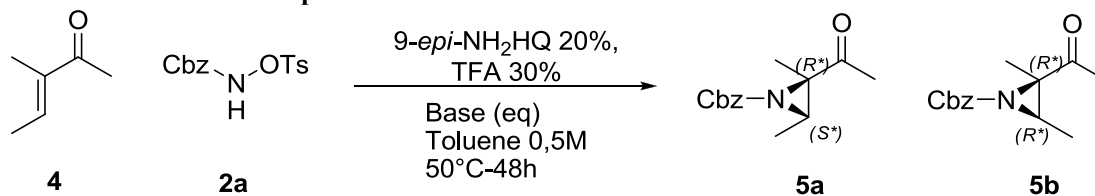
Entry	4:2a	Catalizzatore (20%)	Solvente (0.5M)	Resa ^a %	d.r.	<i>ee</i>
1	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-HQ	Toluene	35	4:1	78-81
2	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-HQD	Toluene	69	4:1	78-81
3	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-C	Toluene	47	3:1	71
4	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-CD	Toluene	62	4:1	72
5	1:1.5	Cicloesandiammina	Toluene	35	3:1	6
6	2:1	9-<i>epi</i>-NH₂-OH-HQD	CHCl ₃ ^b	40	2:1	70
7	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-HQ	CHCl ₃	40	6:1	80-83

^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto, determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

^b Reazione effettuata con concentrazione 0.2M.

Mantenendo il toluene come solvente, abbiamo effettuate alcune prove cambiando il loading della base inorganica. Come si può vedere dalla Tabella 2, entry 1, 2 equivalenti di NaHCO₃ hanno fornito il risultato migliore anche nei confronti di una base più forte come Na₂CO₃ che è noto da letteratura essere molto efficace nelle reazioni di aziridinazione di aldeidi α,β-insature⁴¹.

Tabella 2. Scelta della base per l'aziridinazione tra 4 e 2a.



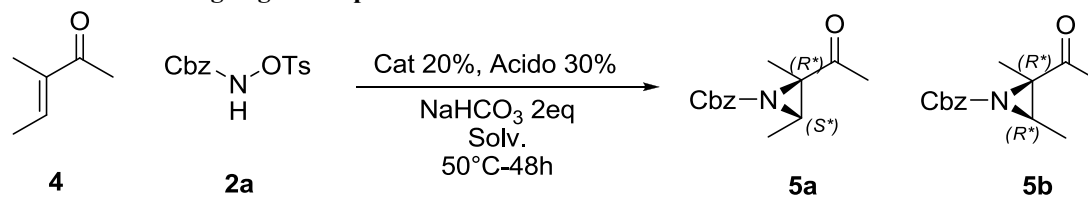
Entry	4:2a	Base (eq)	Resa ^a %	d.r.	ee
1	1:1.5	NaHCO ₃ (2eq)	35	4:1	78-81
2	1:1.5	NaHCO ₃ (4eq)	90,6	1:4	65
3	1:1.5	NaHCO ₃ (1eq)	29	1:4	76
4	1:1.5	Na ₂ CO ₃ (2eq)	---	---	---

^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

Con l'obiettivo di migliorare ulteriormente i risultati ottenuti, per giungere all'ottimizzazione della reazione, abbiamo compiuto uno screening degli acidi usando come catalizzatori entrambe le ammine primarie **9-*epi*-NH₂-HQ** e **HQD**. (Tabella 3)

Le prime reazioni effettuate con acidi alifatici (entry 2-4) hanno portato alla formazione di prodotto con resa maggiore rispetto al TFA, ma gli *ee* risultano inferiori. Abbiamo quindi proseguito lo screening con derivati dell'acido benzoico, poichè questi consentono di lavorare a pH di valore compreso tra 4 e 5. In condizioni di acidità non troppo forte è infatti favorito lo stadio di condensazione dell'ammina primaria con il chetone, mentre se l'acidità fosse troppo elevata, tale processo sarebbe sfavorito perchè l'ammina risulterebbe completamente protonata e non potrebbe dare addizione nucleofila. In queste prove si osserva che l'*ee* maggiore è ottenuto con l'acido salicilico (entry 9), ma il valore risulta comunque inferiore rispetto alla prova con TFA.

Tabella 3. Screening degli acidi per l'aziridinazione di 4 e 2a.



Entry	4:2a	Catalizzatore (20)%	Acido (30%)	Solvente (0.5M)	Resa ^a %	d.r.	ee
1	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	TFA (30)	Toluene	35	4:1	78-81
2	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. tricloroacetico	CHCl ₃	60	6:1	67
3	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. dicloroacetico	Toluene	82	4:1	68
4	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. cloroacetico	Toluene	58	3:1	58
5	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD	Ac. 2-F-benzoico	CHCl ₃ ^b	52	4.5:1	54
6	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. 2-I-benzoico	Toluene	46	4:1	61
7	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. <i>p</i> -nitrobenzoico	CHCl ₃	30	5:1	63
8	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD	ac. <i>o</i> -nitrobenzoico	Toluene	54	4:1	66-68
9	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD	ac. salicilico	Toluene	48	6:1	74-76
10	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. tiosalicilico	Toluene	36	4:1	65
11	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. <i>o</i> -toluico	Toluene	55	3:1	58
12	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. (S)-(-)-indoline-2-carbossilico	Toluene	32	3:1	50
13	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. 1-idrossi-2-naftoico	Toluene	45	4:1	68
14	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. 2-idrossi-3-metossimandelico	Toluene	36	5:1	67

^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto, determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

^b Reazione effettuata con concentrazione 0.2M.

Al fine di ottimizzare ulteriormente la resa, il d.r. e l'*ee* della reazione, abbiamo scelto di sostituire **2a** con il nucleofilo *N*-tosilossitosilato (**2b**), il quale è già stato utilizzato in reazioni di aziridinazione di aldeidi α,β-insature disostituite.

Abbiamo quindi effettuato delle prove con diversi catalizzatori (Tabella 4), utilizzando oltre che **9-*epi*-NH₂-OH-HQD**, **9-*epi*-NH₂-HQ** e **HQD**, anche le seguenti ammine primarie, riportate in Figura 15:

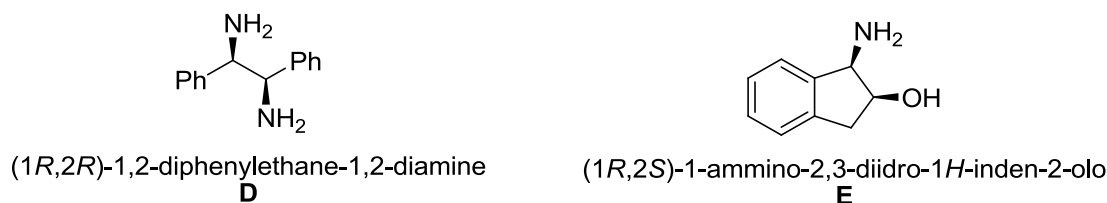
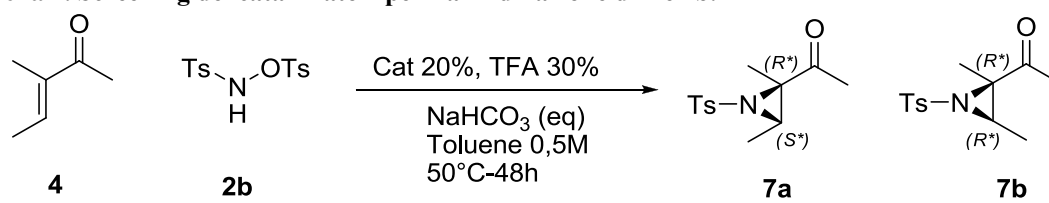


Figura 15. Ammine primarie utilizzate per promuovere l'attivazione via ione imminio.

Tabella 4. Screening dei catalizzatori per l'aziridinazione di **4** e **2b**.



Entry	4:2b	Catalizzatore (20%)	Resa ^a %	d.r.	<i>ee</i>
1	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-HQ	40,4	10:1	53
2	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-HQD	50,5	19:1	67
3	1:1.5	D^b	36	7:1	33
4 ^c	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-OH-HQD	43,5	6.5:1	33
5 ^c	1:1.5	E	6,8	6:1	5

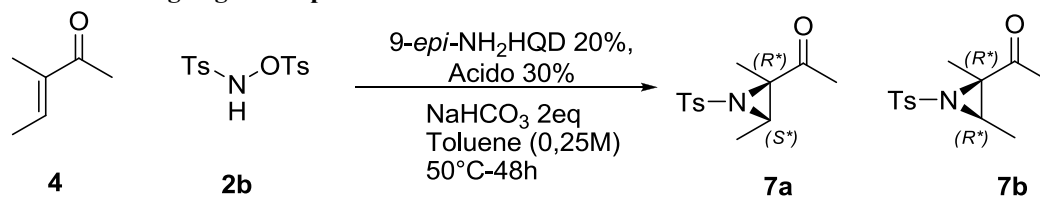
^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto, determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

^b Reazione effettuata con 30 mol% di catalizzatore **D**.

^c Reazione effettuata in toluene con concentrazione 0.25M.

Abbiamo osservato che cambiando il nucleofilo con **2b** si ottiene un sensibile innalzamento del d.r., mentre la resa e l'*ee* sono rimasti a valori intermedi. Anche in queste prove i catalizzatori **9-*epi*-NH₂-HQ** e **HQD** hanno dato i migliori risultati, ma è evidente che il sale catalitico formato con TFA, non ha manifestato una elevata reattività e selettività. Abbiamo quindi proseguito con uno screening degli acidi, i cui risultati sono riportati in Tabella 5.

Tabella 5. Screening degli acidi per l'aziridinazione di 4 e 2b.



Entry	4:2b	Acido (30%)	Resa ^a %	d.r.	ee %
1 ^b	1:1.5	TFA	50,5	19:1	67
2	1:1.5	D-fenilglicina N-Boc	35,7	10:1	55,5
3	1:1.5	L-fenilglicina N-Boc	33,4	13:1	61
4	1:1.5	glicina N-Boc	14,4	12:1	19,3
5 ^c	1:1.5	R-TRIP	15,4	5:1	15
6	1:1.5	ac. benzoico	14	7:1	45
7	1:1.5	ac. 2-F-benzoico	20,8	16:1	66,2
8	1:1.5	ac. p-toluico	6,8	11:1	nd
9	1:1.5	ac. 3,5-dinitro benzoico	29,7	16:1	79,2
10	1:1.5	ac. salicilico	50	19:1	78,5
11	1:1.5	ac. tiosalicilico	18,4	9:1	68
12 ^d	2:1	ac. 2-idrossi-5-nitrobenzoico	42 ^e	16:1	70
13	1:1.5	ac. 1-idrossi-2-naftoico	42	13:1	76,7
14	1:1.5	ac. p-TsOH	22,5	11:1	52,3
15	1:1.5	ac. glicolico	12,6	13:1	57,3
16	1:1.5	ac. lattico DL	11,5	12:1	22

^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto, determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

^b Reazione effettuata in toluene con concentrazione 0.5M.

^c Si è fatto reagire per cinque giorni.

^d Reazione effettuata in toluene con concentrazione 0.1M.

^e Resa del diastereoisomero maggioritario dopo purificazione mediante cromatografia su colonna.

Tutte le prove riportate in Tabella 5 sono state effettuate usando 9-*epi*-NH₂-HQD come catalizzatore. Come già avevamo fatto per le precedenti prove con il nucleofilo **2a** (Schema 27) abbiamo proceduto eseguendo le reazioni con **D-fenilglicina N-Boc** e **L-fenilglicina N-Boc** (entry 2,3), per verificare se eravamo in presenza di coppie catalitiche *matched* o *mismatched*. In entrambe le prove le rese sono state abbastanza basse, circa 30%, il d.r. è stato inferiore rispetto alla prova con **TFA** (entry 1) come anche gli *ee*.

La entry 4 riporta una prova effettuata con un amminoacido non chirale, ma in questo caso i valori di resa, d.r e conversione sono risultati molto bassi.

Abbiamo effettuato quindi una prova con l'acido fosforico chirale **R-TRIP** (entry 5), poiché è nota la sua efficacia nell'impartire elevati valori sia di enantioselettività che di diastereoselettività in processi che procedono attraverso una catalisi via ione imminio e in reazioni *tandem* di epossidazione di chetoni ciclici⁴² ed aldeidi α,β -insature α -sostituite⁴³. In questo caso però i valori di resa, d.r. e *ee* sono stati molto bassi. La scarsa reattività di **R-TRIP** potrebbe essere causata soprattutto dal grande ingombro sterico dovuto alla presenza dei due anelli aromatici trisostituiti che impediscono la formazione dello ione imminio durante lo step iniziale della reazione.

Successivamente abbiamo svolto delle prove con **acido benzoico** e suoi derivati (entry 6-9), poiché essi consentono di lavorare al pH ottimale per la formazione dello ione imminio, come già precedentemente descritto. Le prove hanno mostrato una bassa reattività con rese non superiori al 30%, ma nel caso dell'**acido 3,5-dinitrobenzoico** (entry 9) abbiamo ottenuto un *ee* pari al 79%.

Abbiamo poi utilizzato **acido salicilico** (entry 10) ipotizzando che la presenza del gruppo OH potesse guidare l'attacco del nucleofilo attraverso una interazione legame idrogeno^{44,45}. In questa prova abbiamo ottenuto una resa del 50%, un d.r. 19:1 e l'*ee* del 78%. Da questi risultati abbiamo ipotizzato che il gruppo ossidrilico non solo sia in grado di guidare ottimamente l'addizione di Michael ma possa anche impartire elevata stereoselettività al processo di ciclizzazione guidando l'uscita del gruppo OTs e privilegiando la formazione di un solo diastereoisomero. Tali risultati molto positivi ci hanno spinto ad effettuare prove ulteriori con acidi contenenti un gruppo ossidrilico o solfidrico per poter confermare l'efficacia dell'interazione a idrogeno.

La prova con **acido tiosalicilico** (entry 11) ha portato ad un abbassamento di tutti i parametri, così come la prova con l'**acido 2-idrossi-5-nitrobenzoico** (entry 12) e con **acido *p*-toluensolfonico** (entry 14). La prova successiva con l'**acido 1-idrossi-2-naftoico** (entry 13), nonostante abbia mostrato una reattività inferiore rispetto all'acido salicilico, ha comunque dato un *ee* confrontabile, pari al 77%.

Le ultime prove, riportate nelle entry 15 e 16 sono state effettuate con **acido glicolico** e **acido lattico racemo**, per valutare se l'effetto dell'interazione a idrogeno fosse possibile anche con acidi alifatici, ma in entrambi i casi la reattività è stata molto bassa, con rese intorno al 12%, e anche il d.r. e l'*ee* sono risultati inferiori rispetto alle prove con quelli aromatici altre prove.

Scegliendo l'acido salicilico come miglior co-catalizzatore per l'aziridinazione di **4** con **2b**, abbiamo proceduto ad una più approfondita scelta del solvente. Abbiamo compiuto uno screening di diversi solventi polari e non, ed inoltre abbiamo analizzato se l'effetto della presenza o assenza di acqua nell'ambiente di reazione potesse influire sulla reattività. I risultati di questo screening sono riportati in Tabella 6.

Come mostrato in Tabella 6, entry 1, l'uso del **toluene** come solvente di reazione ha fornito buoni risultati di resa, d.r. ed *ee*. Abbiamo quindi pensato di provare la reazione con **toluene anidro** (entry 2) e abbiamo osservato un abbassamento dei valori di resa, d.r. ed *ee*. Quindi abbiamo provato una reazione con sola **acqua** come solvente (entry 3). In questa prova però abbiamo osservato un notevole peggioramento di tutti i valori, in particolare per il d.r. e l'*ee*.

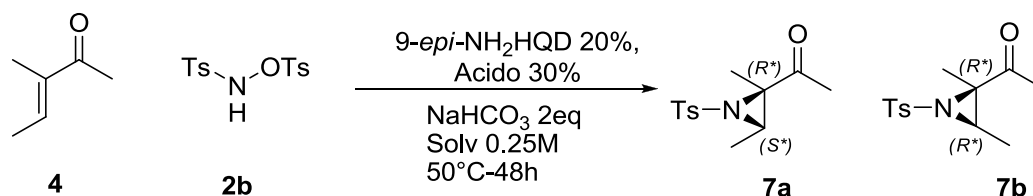
Abbiamo quindi svolto prove con **CH₂Cl₂** e **CHCl₃** (entry 4 e 5) e abbiamo osservato che la reazione con **CHCl₃** ha mostrato una elevata reattività (Resa 75%) e un *ee* pari circa all'80%, ma un abbassamento del d.r. rispetto alla prova riportata alla entry 1. Mantenendo **CHCl₃** come solvente abbiamo effettuato una prova con TFA, come precedentemente visto in Tabella 1, entry 7, poiché in quel caso si erano ottenuti una buona resa e un *ee* di circa 80%.

Abbiamo le prove successive effettuato con **etile acetato** e **THF**, solventi più polari (entry 7 e 8) ed in entrambi i casi abbiamo ottenuta una resa più elevata rispetto alla prova in

toluene (entry 1). Usando **etile acetato** abbiamo ottenuto un d.r. molto elevato, ma l'*ee* è risultato solo del 66%, mentre in **THF** sia il d.r. che l'*ee* risultano inferiori alla entry 1.

L'ultima prova che abbiamo effettuato è stata con **n-esano**, solvente apolare (entry 9), ma abbiamo ottenuto bassa resa, d.r. ed *ee* dovuti alla scarsa solubilità del nucleofilo.

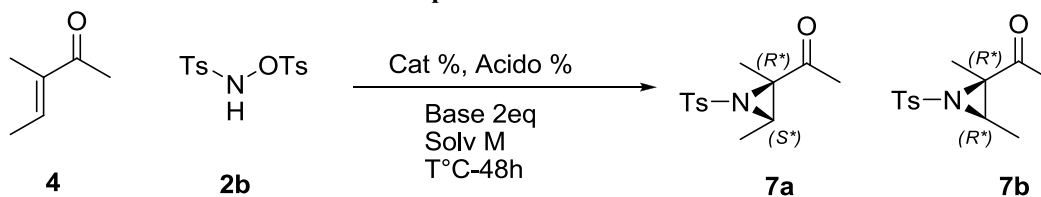
Tabella 6. Screening dei solventi per l'aziridinazione di 4 e 2b.



Entry	4:2b	Acido (30%)	Solvente (0.25M)	Resa ^a %	d.r.	<i>ee</i> %
1	1:1.5	ac. salicilico	Toluene	50	19:1	78,5
2	1:1.5	ac. salicilico	Toluene anidro	32	13:1	67
3	1:1.5	ac. salicilico	H₂O	26,5	4:1	4,6
4	1:1.5	ac. salicilico	CH₂Cl₂	38,7	14:1	74
5	1:1.5	ac. salicilico	CHCl₃	75,4	11:1	79,7
6	1:1.5	TFA	CHCl₃	60,5	12:1	75,6
7	1:1.5	ac. salicilico	EtOAc	71,9	23:1	66
8	1:1.5	ac. salicilico	THF	68,4	14:1	48
9	1:1.5	ac. salicilico	n-esano	3,2	5:1	<i>nd</i>

^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto, determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

Tabella 7. Ottimizzazione delle condizioni per l'aziridinazione di 4 e 2b.



Entry	4:2b	Catalizzatore %	Acido %	Base (eq)	Solvente (M)	T (°C)	Resa ^a %	d.r.	ee %
1	1:1.5	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.25M	50	50	19:1	78,5
2	1:1.5	9-<i>epi</i>-NH₂-HQD (20)	ac. salicilico (20)	NaHCO ₃ (2eq)	CHCl ₃ 0.25M	50	27,8	9:1	75,2
3	1.5:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.25M	50	95	24:1	85,6
4	1.5:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	CHCl₃ 0.25M	50	57	17:1	72,7
5	1.5:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.25M	40	76 53 ^b	32:1	83
6	1.5:1	9-<i>epi</i>-NH₂-HQD (15)	ac. salicilico (22.5)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.25M	50	60 59 ^b	19:1	85
7	1.5:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	Na₂CO₃ (2eq)	Toluene 0.25M	50	26 15 ^b	16:1	86
8	1.5:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.10M	50	56 45 ^b	32:1	89
9	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.25M	50	91 80 ^b	32:1	85
10	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.15M	50	65	24:1	88,4
11	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD (20)	ac. salicilico (30)	NaHCO ₃ (2eq)	Toluene 0.10M	50	56	24:1	90

^a Resa sul diastereoisomero maggioritario del prodotto, determinata via NMR con standard interno: 4μL di diossano (d=1.034 g/cm³).

^b Resa del diastereoisomero maggioritario dopo purificazione mediante cromatografia su colonna.

Al fine di ottimizzare la resa, il d.r. e l'ee dell'aziridinazione di **4** con **2b**, abbiamo effettuato diverse prove variando il rapporto stechiometrico, la diluizione e la temperatura di reazione. Le condizioni finora usate sono in Tabella 7, entry 1, in cui il rapporto tra **4** e **2b** è 1:1.5, usando acido salicilico (30%) e 9-*epi*-NH₂-HQD (20%), 2 equivalenti di NaHCO₃, toluene come solvente, con una diluizione di 0.25M e temperatura di reazione 50°C.

La prova successiva, alla entry 2, è stata svolta utilizzando catalizzatore e acido in rapporto equimolare al 20%, in modo tale che tutto l'acido introdotto potesse formare il sale catalitico, ma tutti i valori sono risultati inferiori.

Abbiamo quindi scelto di variare la stechiometria di **4** e **2b** (entry 3), lavorando con un rapporto di 1.5:1, poiché in letteratura sono riportati esempi di aziridinazione effettuati lavorando in eccesso di aldeide⁴⁶ o chetone³⁵. La resa determinata via NMR è risultata molto elevata, pari al 95%. Con questa variazione di stechiometria abbiamo ottenuto un d.r. molto alto e un innalzamento dell'*ee* a 86%.

Abbiamo quindi effettuato una prova, lavorando alle medesime condizioni della entry 3, ma sostituendo il toluene con CHCl₃ come solvente, mantenendo la stessa concentrazione (entry 4). In questo caso però l'*ee* è risultato inferiore.

Siccome lavorando alle condizioni della entry 4 la reazione è andata a completezza in 48 ore, abbiamo scelto di diminuire la temperatura a 40°C (entry 5), mantenendo invariate le altre condizioni: abbiamo ottenuto una resa comunque elevata, un d.r. molto alto (32:1), ma l'*ee* risulta inferiore.

La prova successiva (entry 6) è stata incentrata sulla diminuzione del *loading* di catalizzatore, usato al 15%, ed in proporzione è diminuita anche la quantità di acido (22.5%). I valori di resa d.r. sono stati leggermente inferiori rispetto ad altre prove, ma l'*ee* è stato elevato (85%), mostrando che anche con una minor quantità di catalizzatore la reazione procede con buoni risultati.

Mantenendo le condizioni della entry 4 abbiamo effettuato una prova in cui la base utilizzata è stata Na₂CO₃. In questo caso la resa e il d.r. sono risultati inferiori alle altre prove, ma l'*ee* è comunque confrontabile.

Nella entry 8 è riportata la reazione effettuata sempre con stechiometria **4:2b** 1.5:1, con toluene come solvente, ma in questo caso abbiamo aumentato la diluizione a 0.1M. La resa è stata inferiore ad altre prove, ma comunque buona, il d.r. è stato molto elevato (32:1) come anche l'*ee* (89%).

Visti i buoni risultati ottenuti abbiamo deciso di lavorare con un eccesso maggiore di chetone, **4:2b** 2:1, effettuando tre prove a diluizione crescente, 0.25M, 0.15M e 0.1M, nelle entry 9,10,11. La prova alla entry 9 è risultata avere la resa e il d.r. maggiori, ma lavorando con toluene 0.1M abbiamo ottenuto un *ee* del 90%, con resa e d.r. comunque buoni.

Le condizioni di reazione della entry 11 in Tabella 7 sono quelle che hanno fornito il valore di *ee* più elevato, per cui abbiamo scelto di utilizzarle anche per le prove successive. Abbiamo deciso infatti di effettuare l'aziridinazione di nuovi chetoni da noi preparati, i

quali presentano un maggiore ingombro sterico, dovuto alla presenza di una catena più lunga e ramificata in posizione β (Figura 16).

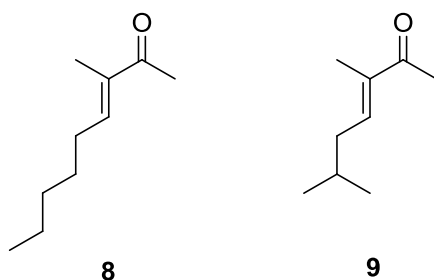
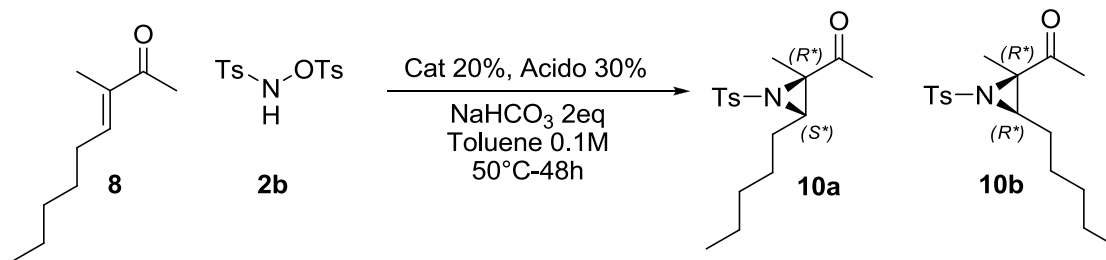


Figura 16. Chetoni utilizzati per le prove di aziridinazione.

Dai risultati riportati in Tabella 8, per la reazione di aziridinazione del chetone **8**, abbiamo osservato in entrambi i casi una resa molto bassa, intorno al 14%. Questo risultato può essere dovuto all'ingombro sterico causato dalla lunga catena alchilica in posizione β del chetone **8**, che rende molto sfavorevole l'approccio del nucleofilo **2b**, impedendo la reazione di addizione coniugata. Anche il valore dell'*ee* non è stato molto elevato, segno che la distinzione tra un piano e l'altro della molecola è solo parziale.

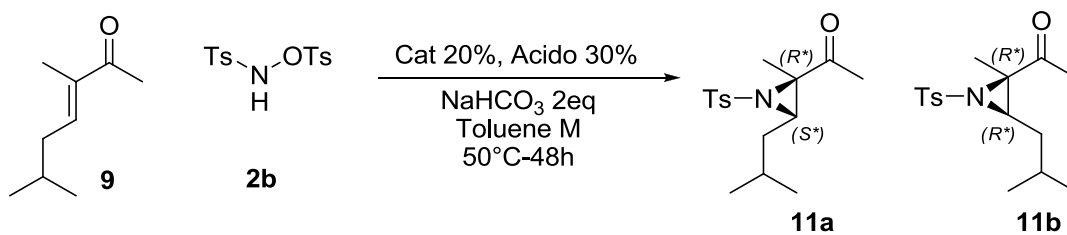
In Tabella 9 abbiamo riportato i risultati della aziridinazione del chetone **9**. Nella prova alla entry 1, in cui la concentrazione è 0.1M in toluene, la reattività è risultata estremamente bassa, per cui non è stato possibile determinare l'*ee* del prodotto perché troppo scarso per poter essere isolato e purificato. Abbiamo quindi deciso di ripetere la prova con questo substrato aumentando la concentrazione in toluene a 0.25M. In questo caso la reattività è stata lievemente maggiore rispetto alla prova in entry 1, quindi anche nel caso del chetone **9** l'ingombro sterico causato dalla ramificazione in posizione β ha limitato grandemente la reattività del substrato. Nelle prove in entry 2 e 3, effettuate rispettivamente con 9-*epi*-NH₂-HQD e HQ, il prodotto è risultato racemo, mostrando quindi che non si crea alcuna distinzione tra le due possibili direzioni di attacco del nucleofilo **2b** e il catalizzatore non è in grado di creare un intorno asimmetrico.

Tabella 8. Reazione di aziridinazione del chetone 8.



Entry	8:2b	Catalizzatore (20%)	Acido %	Base (eq)	Resa ^a %	d.r.	ee %
1	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD	ac. salicilico	NaHCO ₃ (2eq)	14,5	nd	58,3
2	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. salicilico	NaHCO ₃ (2eq)	14,2	nd	57,9

Tabella 9. Reazione di aziridinazione del chetone 9.



Entry	9:2b	Catalizzatore (20%)	Acido (30%)	Base (eq)	Resa ^a %	d.r.	ee %
1	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD	ac. salicilico	NaHCO ₃ (2eq)	5	nd	nd
2	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQD	ac. salicilico	NaHCO ₃ (2eq)	8,9	9:1	rac
3	2:1	9- <i>epi</i> -NH ₂ -HQ	ac. salicilico	NaHCO ₃ (2eq)	10,7	9:1	rac

PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri ^1H NMR sono stati registrati a 300.00 o 400.00 MHz, mentre gli spettri ^{13}C NMR a 75.00, 100.00 o 150.00 MHz, in soluzione di cloroformio deuterato contenente 0.03 % di tetrametilsilano come standard interno. Le molteplicità al carbonio sono determinate tramite esperimenti DEPT. Gli strumenti utilizzati sono Gemini 300 e Mercury 400. I chemical shift sono dati in δ (ppm) rispetto al TMS e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono utilizzate per indicare le molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; m, multipletto; bs, broad signal.

Il rapporto diastereomerico è determinato mediante analisi ^1H NMR del grezzo di reazione. La resa è determinata via ^1H NMR del grezzo di reazione, utilizzando 4 μL di 1,4-diossano come standard interno ($d=1.034\text{ g/cm}^3$).

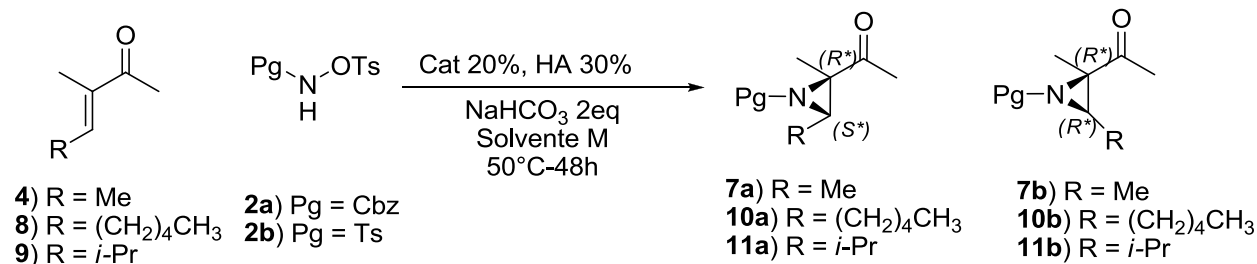
L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC, utilizzando piastre di gel silice supportato sul alluminio Kieselgel. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm – 6.3 μm ; Fluka).

Gli eccessi enantiomerici sono determinati mediante HPLC, utilizzando uno strumento *Hewlett Packard 1100*, con colonna chirale *Chiralcel[®] AD-H* (0.46cm \varnothing x 25cm), *Phenomenex Lux 5u Amilose – 2* (0.46cm \varnothing x 25cm). L'eluente utilizzato è composto da isopropanolo/n-esano ed è risultato efficace per tutte le aziridine sintetizzate. Gli spettri dei prodotti sono confrontati con il campione racemo, preparato unendo i due enantiomeri ottenuti effettuando separatamente le reazioni con i due pseudoenantiomeri del catalizzatore.

Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante spettrometro Thermo-Finishing MAT 95 XP e con ESI del dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini".

Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione. Per alcuni di questi sono riportate in appendice le schede di sicurezza.

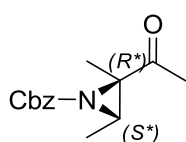
Procedura generale per l'aziridinazione asimmetrica organocatalizzata di chetoni α,β -insaturi



Schema 28. Schema generale per la reazione di aziridinazione di chetoni α,β -insaturi α -sostituiti.

Il progetto di questa Tesi è mirato all'ottimizzazione della procedura di aziridinazione asimmetrica aminocatalizzata di chetoni α,β -insaturi. Di volta in volta abbiamo variato una delle condizioni di reazione, utilizzando la seguente procedura generale:

In un vial di vetro da 1.5mL, munito di tappo a vite con setto Cork/PTFE e con agitatore magnetico, si pone l'ammina primaria chirale e l'acido, in una quantità determinata di solvente e si lascia in agitazione per 10 minuti a r.t. per permettere la formazione del sale catalitico. Successivamente si aggiunge il chetone e si lascia in agitazione per 5 minuti a r.t., per formare lo ione imminio. Trascorso questo tempo si aggiungono il nucleofilo e la base e si lascia reagire a 50°C, ove non diversamente specificato, per il tempo di reazione indicato. La miscela di reazione è poi diluita con acetone e lavata attraverso un plug di silice, con miscela eluente 1:1 CH₂Cl₂:Et₂O. Il solvente è rimosso al rotavapor e, dopo analisi all'NMR, il prodotto è isolato e purificato mediante cromatografia flash, con miscela eluente 90:10 *n*-esano:acetone.

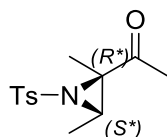


benzil 2-acetil-2,3-dimetilaziridina-1-carbossilato, **5a** (Tabella 1, entry 2)

La reazione è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da 9-*epi*-NH₂-HQD (20% mol) e TFA (30%), in soluzione di toluene 0.5M.

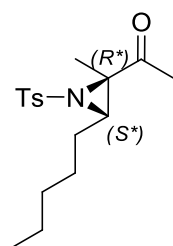
Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di chetone **4**, 0.1 mmol di ammina **2a** e 2eq di NaHCO₃. Si è lasciato reagire 48h a 50°C, dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 69% ed *ee* 81%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale *Chiralcel*[®] AD-H: 90/10 *n*-esano/*i*-PrOH; flusso 0.750 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 12,9$ min, $\tau_{\text{min}} =$

12,4 min. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 1.29 (d, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.82 (q, 1H), 5.13 (q, 2H), 7.36 (m, 5H).



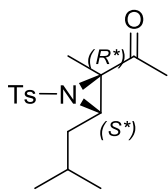
1-(2,3-dimetil-1-tosilaziridin-2-il)etanone, 7a (Tabella 7, entry 11)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da 9-*epi*-NH₂-HQD (20% mol) e acido salicilico (30% mol), in soluzione di toluene 0.1M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di chetone **4**, 0.1 mmol di ammina **2b** e 2eq di NaHCO₃. Si è lasciato reagire 48h a 50°C, dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 56% ed *ee* 90%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale *Phenomenex Lux 5u Amilose – 2: 80/20 n-esano/i-PrOH*; flusso 1.00 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,4$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 31,1$ min, $\tau_{\text{min}} = 22,9$ min. HRMS *m/z* calcolato per C₁₃H₁₇N₁O₃S₁: 267,092917; sperimentale: 267,09255. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 1.28 (d, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.35 (q, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.81 (d, 2H). $^{13}\text{C NMR}$: δ (ppm) = 11.8 (CH), 13.9 (CH), 21.6 (CH), 27.5 (CH), 44.5 (CH), 57.7 (C), 127.4 (CH), 129.6 (CH), 136.9 (C), 144.3 (C), 203.1 (C).



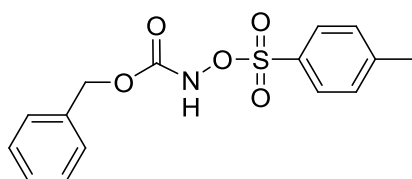
1-(2-metil-3-pentil-1-tosilaziridin-2-il)etanone, 10a (Tabella 8, entry 1)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da 9-*epi*-NH₂-HQD (20% mol) e acido salicilico (30% mol), in soluzione di toluene 0.1M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di chetone **8**, 0.1 mmol di ammina **2b** e 2eq di NaHCO₃. Si è lasciato reagire 48h a 50°C, dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 14% ed *ee* 58%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale *Phenomenex Lux 5u Amilose – 2: 80/20 n-esano/i-PrOH*; flusso 1.00 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,4$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 27,2$ min, $\tau_{\text{min}} = 33,2$ min. ESI (MS) 324 (M + 1)⁺, 346 (M + Na)⁺, 362 (M + K)⁺. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 1.20 (m, 11H), 1.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.25 (q, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.81 (d, 2H). $^{13}\text{C NMR}$: δ (ppm) = 13.8 (CH), 14.7 (CH), 21.6 (CH), 22.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.9 (CH), 31.2 (CH₂), 49.2 (CH), 58.0 (C), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 136.6 (C), 144.4 (C), 202.9 (C).



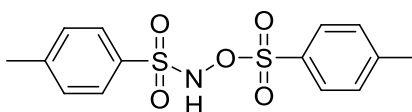
1-(2-metil-3-isobutil-1-tosilaziridin-2-il)etanone, 11a (Tabella 9, entry 3)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da 9-*epi*-NH₂-HQ (20% mol) e acido salicilico (30% mol), in soluzione di toluene 0.25M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di chetone **9**, 0.1 mmol di ammina **2b** e 2eq di NaHCO₃. Si è lasciato reagire 48h a 50°C, dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto racemo con resa pari al 11%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale *Phenomenex Lux 5u Amilose – 2: 80/20 n-esano/i-PrOH*; flusso 1.00 mL/min; λ₁ = 214,8 nm, λ₂ = 254,4 nm; τ₁ = 27,4 min, τ₂ = 29,9 min. ESI (MS) 310 (M + 1)⁺, 332 (M + Na)⁺, 348 (M + K)⁺. ¹H NMR: δ (ppm) = 0.89 (m, 6H), 1.30-1.55 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.34 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.81 (d, 2H). ¹³C NMR: δ (ppm) = 14.9 (CH), 21.6 (CH), 21.9 (CH), 22.7 (CH), 26.7 (CH), 27.9 (CH), 35.4 (CH₂), 48.0 (CH), 57.7 (C), 127.6 (CH), 129.5 (CH), 136.8 (C), 144.3 (C), 203.1 (C).



benzil tosilossicarbammato, 2a

Procedura⁴⁷: una soluzione di idrossilammina-*N*-Cbz (8.87 mmol, 1 eq) in etere etilico è raffreddata a 0°C in un pallone a 2 colli, posto in agitazione in un bagno di ghiaccio. Si aggiungono TsCl (9.76 mmol, 1.1 eq) e trietilammina (9.32 mmol, 1.05 eq) goccia a goccia. La miscela di reazione è poi tolta dal bagno di ghiaccio e lasciata in agitazione a temperatura ambiente per una notte. Il giorno seguente la reazione è lavata con H₂O e successivamente estratta con etere etilico. Le fasi organiche riunite sono anidificate con MgSO₄, filtrate e concentrate al rotavapor. Il prodotto grezzo è ricristallizzato con etere etilico (80mL) e *n*-esano (80 mL), da cui si ottiene il prodotto puro con resa pari a 52fuy0%. PM = 321,3 g/mol. ¹H NMR: δ (ppm) = 2.43 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.18 – 7.21 (m, 2H), 7.25 – 7.28 (m, 2H), 7.32 – 7.36 (m, 3H), 7.81 – 7.84 (m, 2H).

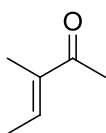


4-metil-*N*-(tosilossi)benzenesulfonamide, 2b

Procedura⁴⁸: una soluzione di NH₂OH·HCl (10 mmol, 1 eq) in piridina (10 mL) è raffreddata a 0°C in un pallone a 2 colli posto in agitazione in un bagno di ghiaccio e acqua. Si aggiungono DMAP (1.0 mmol, 0.1 eq) e TsCl (21 mmol, 2.1

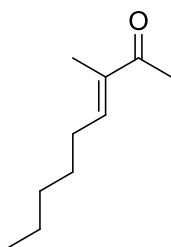
eq), quest'ultimo a piccole porzioni perchè la reazione è esotermica. In seguito all'aggiunta la miscela di reazione è diventata di colore rosso scuro. Si lascia in agitazione a 0°C per un'ora, successivamente si lascia raffreddare la reazione a r.t. e la si lascia in agitazione per ulteriori 4h. Dopo 4h la reazione è diluita con EtOAc e lavata 4 volte con HCl 1M. Le frazioni acquose sono riunite ed estratte due volte con EtOAc, successivamente le frazioni organiche sono riunite e concentrate sotto vuoto. Al grezzo si aggiungono 150mL di MeOH e la sospensione è portata a riflusso per 5 minuti. Dopo raffreddamento a r.t. il grezzo è filtrato per rimuovere Ts₂NHOTs ed evaporato a pressione ridotta.

Il prodotto puro si ottiene dopo cromatografia su colonna, con miscela eluente 1/50 etile acetato/diclorometano. PM = 341.4 g/mol. ¹H NMR: δ (ppm) = 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.34 (t, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).



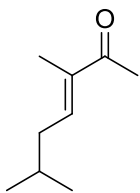
(E)-3-metil-3-penten-2-one, 4

Prodotto commerciale. PM = 98.14 g/mol. ¹H NMR: δ (ppm) = 1.76 (s, 3H), 1.86 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.74 (q, 1H).



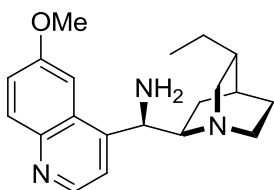
(E)-3-metil-3-nonen-2-one, 8

Procedura⁴⁹: in un pallone da 150mL, munito di agitazione magnetica, si aggiungono 50mL di acido acetico glaciale e 5 mL di acido solforico concentrato. Alla miscela si aggiunge 2-butanone (50.0 mmol, 10 eq) e successivamente si aggiunge esanale (5.0 mmol, 1 eq). Si lascia reagire una notte a temperatura ambiente. Al termine del tempo trascorso la reazione è diluita con etere etilico e neutralizzata con una soluzione satura di NaHCO₃. Si eseguono tre estrazioni della miscela con etere etilico e la fase organica raccolta è poi estratta con brine. Le frazioni organiche raccolte sono poi anidificate con MgSO₄ e concentrate al rotavapor. Il prodotto è poi purificato con cromatografia flash, con miscela eluente di etile acetato in *n*-esano con gradiente 3%-8%, e ottenuto con una resa pari a 52%. GC-MS: m/z 154 (M⁺), 139, 111, 69, 55 (100). ¹H NMR: δ (ppm) = 1.28 – 1.37 (m, 6H), 1.42 – 1.51 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.19 – 2.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 6.63 (tq, 1H, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 1.4 Hz).



(E)-3,6-dimetil-3-epten-2-one, 9

Procedura⁴⁹: in un pallone da 150mL, munito di agitazione magnetica, si aggiungono 50mL di acido acetico glaciale e 5 mL di acido solforico concentrato. Alla miscela si aggiunge 2-butanone (50.0 mmol, 10 eq) e successivamente si aggiunge 3-metilbutanale (5.0 mmol, 1 eq). Si lascia reagire una notte a temperatura ambiente. Al termine del tempo trascorso la reazione è diluita con etere etilico e neutralizzata con una soluzione satura di NaHCO₃. Si eseguono tre estrazioni della miscela con etere etilico e la fase organica raccolta è poi estratta con brine. Le frazioni organiche raccolte sono poi anidrificate con MgSO₄ anidro e concentrate al rotavapor. Il prodotto è poi purificato con cromatografia flash, con miscela eluente di etile acetato in *n*-esano con gradiente 3%-8%, e ottenuto con una resa pari a 52%. GC-MS: *m/z* 140 (M⁺), 125, 83 (100), 69, 55. ¹H NMR: δ (ppm) = 0.94 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.70 – 1.84 (m, 4H), 2.09 – 2.16 (s, 3H), 6.64 (tq, 1H, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 1.4 Hz).



9-ammino-9-deossi-*epi*-idrochinidina

Procedura⁵⁰: In un pallone a tre colli da 100mL posto in bagno di ghiaccio e in atmosfera di azoto si pone la deidrochinidina (9.0 mmol, 1 eq) in THF anidro (45 mL) e si lascia in agitazione fino al completo scioglimento del solido. Alla soluzione in agitazione si aggiungono poi DIAD (10.8 mmol, 1.2 eq) e trifenilfosfina (1.8 mmol, 1.2 eq). Dopo 5 minuti si aggiunge DPPA (9.0 mmol, 1 eq) goccia a goccia con una siringa. La soluzione è posta in agitazione per 4 ore a temperatura ambiente, dopo le quali si scalda a 45°C per 2 ore. Trascorse le 2 ore si aggiunge trifenilfosfina (1.8 mmol, 1.2 eq) in una porzione e la soluzione è lasciata in agitazione fino al termine dello sviluppo di gas (per almeno 2 ore). Successivamente si aggiungono 2mL di acqua e si lascia in agitazione per la notte a temperatura ambiente. La miscela reazione è poi concentrata al rotavapor e il residuo è sciolto in 30mL di CH₂Cl₂. Si aggiungono 20mL di una soluzione di HCl 3M a 0°C e si lascia in agitazione per altri 15 minuti a temperatura ambiente. La miscela è poi trasferita in un imbuto separatore e agitata vigorosamente: la frazione acquosa raccolta è poi estratta con CH₂Cl₂ (2X20mL), quindi si raccoglie la frazione organica che è poi concentrata al rotavapor. Il solido giallo risultante è ricristallizzato da EtOAc e MeOH ottenendo un solido bianco che è 9-*epi*-NH₂-HQD·HCl. Il solido è posto in un imbuto separatore, sciolto in CH₂Cl₂ e lavato con una

soluzione di NH_4OH . La fase acquosa è nuovamente estratta con 20mL di CH_2Cl_2 e le fasi organiche raccolte sono anidificate con MgSO_4 , filtrate e concentrate al rotavapor. $\text{PM} = 325.45 \text{ g/mol}$. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 0.9 (m, 3H), 1.20 – 1.60 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.60 (d broad, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).

CONCLUSIONI

Il lavoro della presente Tesi è stato lo sviluppo della sintesi asimmetrica di aziridine chirali a partire da chetoni α,β -insaturi α -sostituiti, con l'obiettivo di ottenere le corrispondenti aziridine in elevate rese ed elevata stereoselettività. Sulla base delle conoscenze acquisite nel campo della catalisi con ammine primarie abbiamo verificato la possibilità di applicare un meccanismo *tandem* ione imminio-enammina anche a questa reazione.

In tutte le prove da noi effettuate le migliori ammine primarie utilizzate sono gli pseudoenantiomeri 9-ammino-9-deossi-*epi*-idrochinina e idrochinidina, e i migliori acidi per formare il sale catalitico sono stati TFA e acido salicilico.

Il fattore chiave per le reazioni di aziridinazione è stata la scelta della molecola sorgente di azoto, nel nostro caso **2a** e **2b** (si veda Schema 28), che deve avere comportamento nucleofilico nel primo step di aza-Michael (via ione imminio), e comportamento elettrofilico nello step di chiusura del ciclo (via enammina).

Le prove preliminari per ottimizzare le condizioni di reazione sono state compiute con il chetone **4** (si veda Schema 28) e **2a**. In questo caso i migliori risultati sono stati ottenuti con il sale catalitico 9-ammino-9-deossi-*epi*-idrochinina (20 %mol) e TFA (30 %mol), in toluene 0.5M e temperatura pari a 50°C. In questa prova la resa ottenuta è stata in realtà abbastanza bassa, pari al 35%, mentre l'*ee* è risultato del 81% (Tabella 3, entry 1).

Per migliorare questi risultati abbiamo quindi sostituito la sorgente di azoto con il composto **2b** ed ottimizzato la reazione di aziridinazione, mantenendo **4** come chetone. In questo caso le condizioni ottimali da noi trovate sono state: il sale catalitico composto da 9-ammino-9-deossi-*epi*-idrochinidina (20%) e acido salicilico (30%), toluene come solvente in concentrazione 0.1M, la temperatura di 50°C. In questo caso la resa è stata pari a 56% e l'*ee* del 90% (Tabella 7, entry 11). La scelta di utilizzare acido salicilico per formare il sale catalitico è stata basata sull'ipotesi che il gruppo ossidrilico in essa presente potesse favorire la stereoselettività del processo mediante la formazione di un ponte idrogeno. Il buon risultato di *ee* ottenuto può quindi confermare la possibilità dell'esistenza di tale effetto.

Sfruttando quindi le condizioni ottimizzate per il chetone **4**, abbiamo provato la reazione su nuovi substrati da noi sintetizzati, i chetoni **8** e **9** (Figura 16), i quali presentano un maggiore ingombro sterico, dovuto alla presenza di una catena più lunga e ramificata in posizione β . In entrambi i casi la reattività è stata sensibilmente inferiore a quanto atteso, con rese non superiori al 14% (si vedano Tabella 8, Tabella 9), poiché probabilmente l'ingombro sterico maggiore ha sfavorito l'avvicinamento di **2b** al substrato, impedendo il procedere della reazione. Inoltre anche i valori di *ee* sono stati poco soddisfacenti, in particolare per il prodotto **10a**, non sono stati superiori al 58%, mentre il prodotto **11a** è risultato racemo. Anche in questo caso ipotizziamo che l'ingombro sterico della catena in posizione β impedisca anche l'avvicinamento del catalizzatore, il quale, non creando un intorno asimmetrico, non crea una distinzione tra le due possibili direzioni di attacco del nucleofilo **2b**.

Da questi ultimi risultati sembra che la reazione di aziridinazione da noi ottimizzata sia per ora limitata al solo chetone **4**. Al fine di estendere l'applicazione di queste condizioni, nel futuro saranno effettuate prove anche con altri chetoni α,β -insaturi α -sostituiti, ma che non presentino sostituzione in posizione β , dato che abbiamo osservato che essa rappresenta il maggiore limite per la reattività e selettività.

Infine sarà importante determinare la configurazione assoluta del prodotto migliore finora ottenuto (**7a**), mediante spettroscopia ECD e VCD. E' infatti importante conoscere tutte le caratteristiche chimiche e fisiche di prodotto ottenuto, in modo da avere maggiore conoscenza del processo da noi sviluppato, per poterlo migliorare ed estenderne l'applicabilità in futuro.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ W. T. Kelvin, *Baltimore Lecture on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay, London, **1904**.
- ² L. Pasteur, *La dissymétrie moléculaire*, Œuvres de Pasteur, Vol.1, Masson, Paris, **1922**, 21.
- ³ J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, J. Wiley: New York, **1995**.
- ⁴ R. Noyori, *Synthesizing our Future*. *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 5-6.
- ⁵ a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, 29 July, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, German Patent DE 2014757, 7 October, **1971**; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621
- ⁶ a) Agami, C.; Meyneir, F.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031; b) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353; c) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287; d) Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *120*, 13000; e) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414; f) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491; g) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C.; Wnag, X.-C.; Tang, M.-W.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943; h) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806; i) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Synlett* **1999**, 847; j) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *120*, 10219.
- ⁷ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- ⁸ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244

-
- ⁹ P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH
- ¹⁰ P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.
- ¹¹ J. Vesely, I. Ibrahim, G. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.
- ¹² Per maggiori informazioni sulle reazioni di TADDOL, BINOL, tiourea e derivati si veda: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.
- ¹³ N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231.
- ¹⁴ Per maggiori informazioni sulle reazioni degli acidi fosforici, si veda: T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- ¹⁵ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. leawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2-17.
- ¹⁶ B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.
- ¹⁷ T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951-6954.
- ¹⁸ N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292-1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272-1277.
- ¹⁹ M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- ²⁰ J. Vesely, I. Ibrahim, G. L. Zaho, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 792-795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.
- ²¹ D. Enders, M. R. M. Huttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature*, **2006**, *441*, 861-863.

-
- ²² S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.
- ²³ Z. J. Jia, H. Jiang, J. L. Li, B. Gschwend, Q. Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y. C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053-5061.
- ²⁴ Per reazioni di SOMO-catalysis si vedano: a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582-585; b) H. Y. Yang, J. B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005; c) S. Mukherjee, B. List, *Nature* **2007**, *447*, 152-153; d) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7500-7503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356-7359.
- ²⁵ a) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028; b) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288; c) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074.
- ²⁶ a) Y. Xu, W. Zou, H. Sundén, I. Ibrahem, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 418; b) Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 460.
- ²⁷ K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504.
- ²⁸ a) H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239; b) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.
- ²⁹ a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195; b) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369.
- ³⁰ a) Per l'alchilazione degli indoli si veda: G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403; b) per la reazione di oxa-Michael si veda: A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, F. Pesciaioli, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492; c) per la reazione di sulfa-Michael si veda: P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 49.

-
- ³¹ a) Y. Na, S. Wang, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4666; per le proprietà biologiche delle aziridine, si vedano: b) T. Burrage, E. Kramer, F. Brown, *Vaccine* **2000**, *18*, 2454; c) A. Rigueiro Ren, R. M. Borzilleri, X. Zheng, G.D. Vite, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2693; d) S. Furmeier, J. O. Metzger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 649.
- ³² Per esempi selezionati si vedano: a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744; b) R. W. Quan, Z. Li, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8156; c) K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676; d) M. P. Doyle, B. J. Chapman, W. Hu, C. S. Peterson, M. A. McKervey, C. F. Garcia, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1327; e) K. Guthikonda, J. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672; f) J.-L. Liang, X.-Q. Yu, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2002**, 124; g) A. K.-Y. Leung, J.-S. Huang, J.-L. Liang, C.-M. Che, Z.-Y. Zhou, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 340; h) Y. Cui, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202.
- ³³ L. Deiana, G. Zhao, S. Lin, P. Dziejczak, Q. Zhang, H. Leijonmarck, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3201-3207.
- ³⁴ F. Pesciaioli, F. De Vincentis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703-8706.
- ³⁵ F. De Vincentis, G. Bencivenni, F. Pesciaioli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Galzerano, P. Melchiorre, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1652-1656.
- ³⁶ Galzerano Patrizia, "New Organocatalytic Asymmetric Strategies: Simple Catalysts for Complex Molecules", Tesi di dottorato, 2010.
- ³⁷ N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369.
- ³⁸ Questo tipo di combinazione matched/mismatched tra catalizzatore e ione è coerente con quanto osservato precedentemente: utilizzando l'enantiomero del controanione (Boc-L-PhgOH) con 9-*epi*-NH₂HQ si ottiene lo stesso prodotto enantiomerico, ma con minore reattività e selettività, si vedano: a) P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*,

-
- 49; b) A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, F. Pesciaioli, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492.
- ³⁹ G. Bartoli, P. Melchiorre, *SYNLETT* **2008**, 12, 1759-1772.
- ⁴⁰ G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9685-9688.
- ⁴¹ L. Deiana, P. Dziejczak, G. Zhao, J. Vesely, I. Ibrahim, R. Rios, J. Sun, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7904-7917.
- ⁴² X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6070-6071.
- ⁴³ O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10227-10229.
- ⁴⁴ G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *PNAS*, **2010**, 107, 20642-20647.
- ⁴⁵ L-Y. Wu, G. Bencivenni, M. Mancinelli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 48, 7196-7199.
- ⁴⁶ A. Desmarchelier, D. P. de Sant'Ana, V. Terrasson, J. M. Campagne, X. Moreau, C. Greck, R. M. de Figueiredo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4046-4052.
- ⁴⁷ Procedura per la preparazione di *t*-butiltosilossicarbamato, applicata alla preparazione di **2a**: G. Boche, C. Boie, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 90-91.
- ⁴⁸ L. Albrecht, H. Jiang, G. Dickmeiss, B. Gschwend, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9188-9196.
- ⁴⁹ R. Moser, Z. V. Boskovic, C. Crowe, B. H. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7852-7853.
- ⁵⁰ a) S. H. McCooey, S. Connon, *Organic Letters*, **2007**, 9, 4, 599-602; b) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Organic Letters*, **2005**, 7, 10, 1967-1969.

Appendice:

Schede di Sicurezza di alcuni dei prodotti utilizzati

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006

Version 4.0 Revision Date 22.12.2010

Print Date 21.09.2011

GENERIC EU MSDS - NO COUNTRY SPECIFIC DATA - NO OEL DATA

1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING**1.1 Product identifiers**

Product name : 3-Methyl-3-penten-2-one

Product Number : 68567

Brand : Aldrich

CAS-No. : 565-62-8

1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against

Identified uses : Laboratory chemicals, Manufacture of substances

1.3 Details of the supplier of the safety data sheetCompany : Sigma-Aldrich S.r.l.
Via Gallarate 154
I-20151 MILANO

Telephone : +39 02-3341-7310

Fax : +39 02-3801-0737

E-mail address : eurtechserv@sial.com

1.4 Emergency telephone numberEmergency Phone # : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveneni Niguarda
Ca' Granda - Milano)**2. HAZARDS IDENTIFICATION****2.1 Classification of the substance or mixture****Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008 [EU-GHS/CLP]**

Flammable liquids (Category 3)

Skin irritation (Category 2)

Eye irritation (Category 2)

Specific target organ toxicity - single exposure (Category 3)

Classification according to EU Directives 67/548/EEC or 1999/45/EC

Flammable. Irritating to eyes, respiratory system and skin.

2.2 Label elements**Labelling according Regulation (EC) No 1272/2008 [CLP]**

Pictogram



Signal word

Warning

Hazard statement(s)

H226

Flammable liquid and vapour.

H315

Causes skin irritation.

H319

Causes serious eye irritation.

H335

May cause respiratory irritation.

Precautionary statement(s)

P261

Avoid breathing dust/ fume/ gas/ mist/ vapours/ spray.

P305 + P351 + P338

IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.

Supplemental Hazard Statements none

According to European Directive 67/548/EEC as amended.

Hazard symbol(s)



R-phrase(s)

R10

Flammable.

R36/37/38

Irritating to eyes, respiratory system and skin.

S-phrase(s)

S26

In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.

S36

Wear suitable protective clothing.

2.3 Other hazards - none

3. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

3.1 Substances

Formula : C₆H₁₀O

Molecular Weight : 98,14 g/mol

Component	Concentration
3-Methylpent-3-en-2-one	
CAS-No. 565-62-8	-
EC-No. 209-283-7	-

4. FIRST AID MEASURES

4.1 Description of first aid measures

General advice

Consult a physician. Show this safety data sheet to the doctor in attendance.

If inhaled

If breathed in, move person into fresh air. If not breathing, give artificial respiration. Consult a physician.

In case of skin contact

Wash off with soap and plenty of water. Consult a physician.

In case of eye contact

Rinse thoroughly with plenty of water for at least 15 minutes and consult a physician.

If swallowed

Do NOT induce vomiting. Never give anything by mouth to an unconscious person. Rinse mouth with water. Consult a physician.

4.2 Most important symptoms and effects, both acute and delayed

To the best of our knowledge, the chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated.

4.3 Indication of immediate medical attention and special treatment needed

no data available

5. FIRE-FIGHTING MEASURES

5.1 Extinguishing media

Suitable extinguishing media

For small (incipient) fires, use media such as "alcohol" foam, dry chemical, or carbon dioxide. For large fires, apply water from as far as possible. Use very large quantities (flooding) of water applied as a mist or spray; solid streams of water may be ineffective. Cool all affected containers with flooding quantities of water.

5.2 Special hazards arising from the substance or mixture

Carbon oxides

5.3 Precautions for fire-fighters

Wear self contained breathing apparatus for fire fighting if necessary.

5.4 Further information

Use water spray to cool unopened containers.

6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

6.1 Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Use personal protective equipment. Avoid breathing vapors, mist or gas. Ensure adequate ventilation. Remove all sources of ignition. Evacuate personnel to safe areas. Beware of vapours accumulating to form explosive concentrations. Vapours can accumulate in low areas.

6.2 Environmental precautions

Prevent further leakage or spillage if safe to do so. Do not let product enter drains.

6.3 Methods and materials for containment and cleaning up

Contain spillage, and then collect with an electrically protected vacuum cleaner or by wet-brushing and place in container for disposal according to local regulations (see section 13).

6.4 Reference to other sections

For disposal see section 13.

7. HANDLING AND STORAGE

7.1 Precautions for safe handling

Avoid contact with skin and eyes. Avoid inhalation of vapour or mist.

Keep away from sources of ignition - No smoking. Take measures to prevent the build up of electrostatic charge.

7.2 Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Store in cool place. Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place. Containers which are opened must be carefully resealed and kept upright to prevent leakage.

Store under inert gas. Air sensitive.

7.3 Specific end uses

no data available

8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

8.1 Control parameters

Components with workplace control parameters

8.2 Exposure controls

Appropriate engineering controls

Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice. Wash hands before breaks and at the end of workday.

Personal protective equipment

Eye/face protection

Face shield and safety glasses Use equipment for eye protection tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or EN 166(EU).

Skin protection

Handle with gloves. Gloves must be inspected prior to use. Use proper glove removal technique (without touching glove's outer surface) to avoid skin contact with this product. Dispose of contaminated gloves after use in accordance with applicable laws and good laboratory practices. Wash and dry hands.

The selected protective gloves have to satisfy the specifications of EU Directive 89/686/EEC and the standard EN 374 derived from it.

Body Protection

impervious clothing, Flame retardant antistatic protective clothing, The type of protective equipment must be selected according to the concentration and amount of the dangerous substance at the specific workplace.

Respiratory protection

Where risk assessment shows air-purifying respirators are appropriate use a full-face respirator with multi-purpose combination (US) or type ABEK (EN 14387) respirator cartridges as a backup to engineering controls. If the respirator is the sole means of protection, use a full-face supplied air respirator. Use respirators and components tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or CEN (EU).

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

9.1 Information on basic physical and chemical properties

a) Appearance	Form: clear, liquid Colour: brown
b) Odour	no data available
c) Odour Threshold	no data available
d) pH	no data available
e) Melting/freezing point	no data available
f) Initial boiling point and boiling range	no data available
g) Flash point	34 °C - closed cup
h) Evaporation rate	no data available
i) Flammability (solid, gas)	no data available
j) Upper/lower flammability or explosive limits	no data available
k) Vapour pressure	no data available
l) Vapour density	no data available
m) Relative density	0,875 g/cm ³ at 20 °C
n) Water solubility	no data available
o) Partition coefficient: n-octanol/water	no data available
p) Autoignition temperature	no data available
q) Decomposition temperature	no data available
r) Viscosity	no data available
s) Explosive properties	no data available
t) Oxidizing properties	no data available

9.2 Other safety information

no data available

10. STABILITY AND REACTIVITY

10.1 Reactivity

no data available

- 10.2 Chemical stability**
no data available
- 10.3 Possibility of hazardous reactions**
no data available
- 10.4 Conditions to avoid**
Heat, flames and sparks.
- 10.5 Incompatible materials**
Strong oxidizing agents
- 10.6 Hazardous decomposition products**
Other decomposition products - no data available

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

11.1 Information on toxicological effects

Acute toxicity
no data available

Skin corrosion/irritation
no data available

Serious eye damage/eye irritation
no data available

Respiratory or skin sensitization
no data available

Germ cell mutagenicity
no data available

Carcinogenicity

IARC: No component of this product present at levels greater than or equal to 0.1% is identified as probable, possible or confirmed human carcinogen by IARC.

Reproductive toxicity
no data available

Specific target organ toxicity - single exposure
Inhalation - May cause respiratory irritation.

Specific target organ toxicity - repeated exposure
no data available

Aspiration hazard
no data available

Potential health effects

Inhalation	May be harmful if inhaled. Causes respiratory tract irritation.
Ingestion	May be harmful if swallowed.
Skin	May be harmful if absorbed through skin. Causes skin irritation.
Eyes	Causes serious eye irritation.

Signs and Symptoms of Exposure

To the best of our knowledge, the chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated.

Additional Information
RTECS: Not available

12. ECOLOGICAL INFORMATION

12.1 Toxicity
no data available

- 12.2 Persistence and degradability**
no data available
- 12.3 Bioaccumulative potential**
no data available
- 12.4 Mobility in soil**
no data available
- 12.5 Results of PBT and vPvB assessment**
no data available
- 12.6 Other adverse effects**
no data available

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

13.1 Waste treatment methods

Product

Burn in a chemical incinerator equipped with an afterburner and scrubber but exert extra care in igniting as this material is highly flammable. Offer surplus and non-recyclable solutions to a licensed disposal company. Contact a licensed professional waste disposal service to dispose of this material.

Contaminated packaging

Dispose of as unused product.

14. TRANSPORT INFORMATION

14.1 UN-Number

ADR/RID: 1224

IMDG: 1224

IATA: 1224

14.2 UN proper shipping name

ADR/RID: KETONES, LIQUID, N.O.S. (3-Methylpent-3-en-2-one)

IMDG: KETONES, LIQUID, N.O.S. (3-Methylpent-3-en-2-one)

IATA: Ketones, liquid, n.o.s. (3-Methylpent-3-en-2-one)

14.3 Transport hazard class(es)

ADR/RID: 3

IMDG: 3

IATA: 3

14.4 Packaging group

ADR/RID: III

IMDG: III

IATA: III

14.5 Environmental hazards

ADR/RID: no

IMDG Marine pollutant: no

IATA: no

14.6 Special precautions for users

no data available

15. REGULATORY INFORMATION

This safety datasheet complies with the requirements of Regulation (EC) No. 1907/2006.

15.1 Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture

no data available

15.2 Chemical Safety Assessment

no data available

16. OTHER INFORMATION

Further information

Copyright 2010 Sigma-Aldrich Co. License granted to make unlimited paper copies for internal use only. The above information is believed to be correct but does not purport to be all inclusive and shall be used only as a guide. The information in this document is based on the present state of our knowledge and is applicable to the product with regard to appropriate safety precautions. It does not represent any guarantee of the properties of the product. Sigma-Aldrich Co., shall not be held liable for any damage

resulting from handling or from contact with the above product. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006

Version 4.1 Revision Date 19.03.2010

Print Date 21.09.2011

GENERIC EU MSDS - NO COUNTRY SPECIFIC DATA - NO OEL DATA

1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING

Product name : Trifluoroacetic acid

Product Number : T6508

Brand : Sigma-Aldrich

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

Telephone : +39 02-3341-7310

Fax : +39 02-3801-0737

Emergency Phone # : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveleni Niguarda
Ca' Granda - Milano)

E-mail address : eurtechserv@sial.com

2. HAZARDS IDENTIFICATION

Classification of the substance or mixture

According to Regulation (EC) No1272/2008

Skin corrosion (Category 1A)

Chronic aquatic toxicity (Category 3)

Acute toxicity, Inhalation (Category 4)

According to European Directive 67/548/EEC as amended.

Causes severe burns. Harmful by inhalation. Harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

Label elements

Pictogram



Signal word

Danger

Hazard statement(s)

H314

Causes severe skin burns and eye damage.

H332

Harmful if inhaled.

H412

Harmful to aquatic life with long lasting effects.

Precautionary statement(s)

P273

Avoid release to the environment.

P280

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.

P305 + P351 + P338

IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.

P310

Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician.

Hazard symbol(s)

C

Corrosive

R-phrases(s)

R20

Harmful by inhalation.

R35

Causes severe burns.

R52/53

Harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

S-phrase(s)	
S 9	Keep container in a well-ventilated place.
S26	In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.
S27	Take off immediately all contaminated clothing.
S28	After contact with skin, wash immediately with plenty of soap and water.
S45	In case of accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label where possible).
S61	Avoid release to the environment. Refer to special instructions/ Safety data sheets.

Other hazards - none

3. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

Synonyms	:	TFA
Formula	:	C ₂ HF ₃ O ₂
Molecular Weight	:	114,02 g/mol

CAS-No.	EC-No.	Index-No.	Classification	Concentration
Trifluoroacetic acid				
76-05-1	200-929-3	607-091-00-1	Skin Corr. 1A; Aquatic Chronic 3; Acute Tox. 4; H314, H332, H412 C, R20 - R35 - R52/53	-

For the full text of the H-Statements mentioned in this Section, see Section 16.

4. FIRST AID MEASURES

General advice

Consult a physician. Show this safety data sheet to the doctor in attendance.

If inhaled

If breathed in, move person into fresh air. If not breathing give artificial respiration Consult a physician.

In case of skin contact

Take off contaminated clothing and shoes immediately. Wash off with soap and plenty of water. Consult a physician.

In case of eye contact

Rinse thoroughly with plenty of water for at least 15 minutes and consult a physician.

If swallowed

Do NOT induce vomiting. Never give anything by mouth to an unconscious person. Rinse mouth with water. Consult a physician.

5. FIRE-FIGHTING MEASURES

Suitable extinguishing media

Use extinguishing measures that are appropriate to local circumstances and the surrounding environment.

Special protective equipment for fire-fighters

Wear self contained breathing apparatus for fire fighting if necessary.

Further information

The product itself does not burn.

6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

Personal precautions

Use personal protective equipment. Avoid breathing vapors, mist or gas. Ensure adequate ventilation. Evacuate personnel to safe areas.

Environmental precautions

Do not let product enter drains. Discharge into the environment must be avoided.

Methods and materials for containment and cleaning up

Soak up with inert absorbent material and dispose of as hazardous waste. Keep in suitable, closed containers for disposal.

7. HANDLING AND STORAGE**Precautions for safe handling**

Avoid inhalation of vapour or mist.

Conditions for safe storage

Store in cool place. Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place. Containers which are opened must be carefully resealed and kept upright to prevent leakage.

hygroscopic Store under inert gas.

8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION**Personal protective equipment****Respiratory protection**

Where risk assessment shows air-purifying respirators are appropriate use a full-face respirator with multi-purpose combination (US) or type ABEK (EN 14387) respirator cartridges as a backup to engineering controls. If the respirator is the sole means of protection, use a full-face supplied air respirator. Use respirators and components tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or CEN (EU).

Hand protection

The selected protective gloves have to satisfy the specifications of EU Directive 89/686/EEC and the standard EN 374 derived from it.

Handle with gloves.

Eye protection

Tightly fitting safety goggles. Faceshield (8-inch minimum).

Skin and body protection

Choose body protection according to the amount and concentration of the dangerous substance at the work place.

Hygiene measures

Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice. Wash hands before breaks and at the end of workday.

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES**Appearance**

Form	liquid
Colour	colourless
Odour	pungent

Safety data

pH	1,0 at 1,00000 g/l at 20,0 °C
Melting point	-15,4 °C - lit.
Boiling point	72,4 °C - lit.
Flash point	no data available
Ignition temperature	no data available
Lower explosion limit	no data available
Upper explosion limit	no data available

Vapour pressure	130,0 hPa at 20,0 °C 142,7 hPa at 25,0 °C
Density	1,489 g/cm ³ at 20 °C
Water solubility	soluble
Partition coefficient: n-octanol/water	log Pow: -2,10

10. STABILITY AND REACTIVITY

Chemical stability

Stable under recommended storage conditions.

Conditions to avoid

no data available

Materials to avoid

Strong bases, Metals, Oxidizing agents, Alcohols, Epoxides, Steel (all types and surface treatments), Aluminum, Exothermic in contact with water, Reacts violently with: Alkali metals

Hazardous decomposition products

Hazardous decomposition products formed under fire conditions. - Carbon oxides, Hydrogen fluoride

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Acute toxicity

LC50 Inhalation - rat - 10.000 mg/m³

Remarks: Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste):Eye:Conjunctive irritation. Behavioral:Somnolence (general depressed activity). Lungs, Thorax, or Respiration:Dyspnea.

Skin corrosion/irritation

no data available

Serious eye damage/eye irritation

no data available

Respiratory or skin sensitization

no data available

Germ cell mutagenicity

no data available

Carcinogenicity

IARC: No component of this product present at levels greater than or equal to 0.1% is identified as probable, possible or confirmed human carcinogen by IARC.

Reproductive toxicity

no data available

Specific target organ toxicity - single exposure

no data available

Specific target organ toxicity - repeated exposure

no data available

Aspiration hazard

no data available

Potential health effects

Inhalation

Harmful if inhaled. Material is extremely destructive to the tissue of the mucous membranes and upper respiratory tract.

Ingestion

May be harmful if swallowed. Causes severe burns.

Skin

May be harmful if absorbed through skin. Causes severe skin burns.

Eyes

Causes severe eye burns.

Signs and Symptoms of Exposure

Material is extremely destructive to tissue of the mucous membranes and upper respiratory tract, eyes, and skin., spasm, inflammation and edema of the larynx, spasm, inflammation and edema of the bronchi, pneumonitis, pulmonary edema, burning sensation, Cough, wheezing, laryngitis, Shortness of breath, Headache, Nausea, Vomiting

Additional Information

RTECS: AJ9625000

12. ECOLOGICAL INFORMATION

Toxicity

Toxicity to daphnia and other aquatic invertebrates. EC50 - Daphnia magna (Water flea) - 55,00 mg/l - 24 h

Persistence and degradability

no data available

Bioaccumulative potential

no data available

Mobility in soil

no data available

PBT and vPvB assessment

no data available

Other adverse effects

Harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

Product

Observe all federal, state, and local environmental regulations. Contact a licensed professional waste disposal service to dispose of this material.

Contaminated packaging

Dispose of as unused product.

14. TRANSPORT INFORMATION

ADR/RID

UN-Number: 2699 Class: 8 Packing group: I
Proper shipping name: TRIFLUOROACETIC ACID

IMDG

UN-Number: 2699 Class: 8 Packing group: I EMS-No: F-A, S-B
Proper shipping name: TRIFLUOROACETIC ACID
Marine pollutant: No

IATA

UN-Number: 2699 Class: 8 Packing group: I
Proper shipping name: Trifluoroacetic acid

15. REGULATORY INFORMATION

This safety datasheet complies with the requirements of Regulation (EC) No. 1907/2006.

16. OTHER INFORMATION

Text of H-code(s) and R-phrase(s) mentioned in Section 3

Acute Tox.	Acute toxicity
Aquatic Chronic H314	Chronic aquatic toxicity Causes severe skin burns and eye damage.

H332	Harmful if inhaled.
H412	Harmful to aquatic life with long lasting effects.
Skin Corr.	Skin corrosion
C	Corrosive
R20	Harmful by inhalation.
R35	Causes severe burns.
R52/53	Harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

Further information

Copyright 2010 Sigma-Aldrich Co. License granted to make unlimited paper copies for internal use only. The above information is believed to be correct but does not purport to be all inclusive and shall be used only as a guide. The information in this document is based on the present state of our knowledge and is applicable to the product with regard to appropriate safety precautions. It does not represent any guarantee of the properties of the product. Sigma-Aldrich Co., shall not be held liable for any damage resulting from handling or from contact with the above product. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006

Version 4.0 Revision Date 29.07.2010

Print Date 21.09.2011

GENERIC EU MSDS - NO COUNTRY SPECIFIC DATA - NO OEL DATA

1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING

Product name : Hydroquinidine

Product Number : 359343

Brand : Aldrich

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

Telephone : +39 02-3341-7310

Fax : +39 02-3801-0737

Emergency Phone # : +39 02-6610-1029 (Centro Antiveleni Niguarda
Ca' Granda - Milano)

E-mail address : eurtechserv@sial.com

2. HAZARDS IDENTIFICATION

Classification of the substance or mixture

According to Regulation (EC) No1272/2008

Acute toxicity, Inhalation (Category 4)

Acute toxicity, Dermal (Category 4)

Acute toxicity, Oral (Category 4)

According to European Directive 67/548/EEC as amended.
Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

Label elements

Pictogram



Signal word

Warning

Hazard statement(s)

H302

Harmful if swallowed.

H312

Harmful in contact with skin.

H332

Harmful if inhaled.

Precautionary statement(s)

P280

Wear protective gloves/ protective clothing.

Hazard symbol(s)

Xn

Harmful

R-phrase(s)

R20/21/22

Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

S-phrase(s)

S36/37

Wear suitable protective clothing and gloves.

Other hazards - none

3. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

Synonyms : Dihydroquinidine

Formula : C₂₀H₂₆N₂O₂
Molecular Weight : 326,43 g/mol

CAS-No.	EC-No.	Index-No.	Classification	Concentration
Hydroquinidine				
1435-55-8	215-862-5	-	Acute Tox. 4; H302, H312, H332 Xn, R20/21/22	-

For the full text of the H-Statements mentioned in this Section, see Section 16.

4. FIRST AID MEASURES

General advice

Consult a physician. Show this safety data sheet to the doctor in attendance.

If inhaled

If breathed in, move person into fresh air. If not breathing, give artificial respiration. Consult a physician.

In case of skin contact

Wash off with soap and plenty of water. Consult a physician.

In case of eye contact

Flush eyes with water as a precaution.

If swallowed

Never give anything by mouth to an unconscious person. Rinse mouth with water. Consult a physician.

5. FIRE-FIGHTING MEASURES

Suitable extinguishing media

Use water spray, alcohol-resistant foam, dry chemical or carbon dioxide.

Special protective equipment for fire-fighters

Wear self contained breathing apparatus for fire fighting if necessary.

6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

Personal precautions

Use personal protective equipment. Avoid dust formation. Avoid breathing vapors, mist or gas. Ensure adequate ventilation. Avoid breathing dust.

Environmental precautions

Do not let product enter drains.

Methods and materials for containment and cleaning up

Pick up and arrange disposal without creating dust. Sweep up and shovel. Keep in suitable, closed containers for disposal.

7. HANDLING AND STORAGE

Precautions for safe handling

Avoid contact with skin and eyes. Avoid formation of dust and aerosols.

Provide appropriate exhaust ventilation at places where dust is formed. Normal measures for preventive fire protection.

Conditions for safe storage

Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place. Store in cool place.

8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

Personal protective equipment

Respiratory protection

For nuisance exposures use type P95 (US) or type P1 (EU EN 143) particle respirator. For higher level protection use type OV/AG/P99 (US) or type ABEK-P2 (EU EN 143) respirator cartridges. Use respirators and components tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or CEN (EU).

Hand protection

Handle with gloves. Gloves must be inspected prior to use. Use proper glove removal technique (without touching glove's outer surface) to avoid skin contact with this product. Dispose of contaminated gloves after use in accordance with applicable laws and good laboratory practices. Wash and dry hands.

The selected protective gloves have to satisfy the specifications of EU Directive 89/686/EEC and the standard EN 374 derived from it.

Eye protection

Safety glasses with side-shields conforming to EN166 Use equipment for eye protection tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or EN 166(EU).

Skin and body protection

Complete suit protecting against chemicals, The type of protective equipment must be selected according to the concentration and amount of the dangerous substance at the specific workplace.

Hygiene measures

Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice. Wash hands before breaks and at the end of workday.

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Appearance

Form	powder
Colour	white

Safety data

pH	no data available
Melting point	169 - 170 °C - lit.
Boiling point	no data available
Flash point	no data available
Ignition temperature	no data available
Lower explosion limit	no data available
Upper explosion limit	no data available
Water solubility	no data available

10. STABILITY AND REACTIVITY

Chemical stability

Stable under recommended storage conditions.

Conditions to avoid

no data available

Materials to avoid

Strong oxidizing agents

Hazardous decomposition products

Hazardous decomposition products formed under fire conditions. - Carbon oxides, nitrogen oxides (NOx)

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Acute toxicity

no data available

Skin corrosion/irritation

no data available

Serious eye damage/eye irritation

no data available

Respiratory or skin sensitization

no data available

Germ cell mutagenicity

no data available

Carcinogenicity

IARC: No component of this product present at levels greater than or equal to 0.1% is identified as probable, possible or confirmed human carcinogen by IARC.

Reproductive toxicity

no data available

Specific target organ toxicity - single exposure

no data available

Specific target organ toxicity - repeated exposure

no data available

Aspiration hazard

no data available

Potential health effects

Inhalation	Harmful if inhaled. May cause respiratory tract irritation.
Ingestion	Harmful if swallowed.
Skin	Harmful if absorbed through skin. May cause skin irritation.
Eyes	May cause eye irritation.

Signs and Symptoms of Exposure

To the best of our knowledge, the chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated.

Additional Information

RTECS: MX3016000

12. ECOLOGICAL INFORMATION

Toxicity

no data available

Persistence and degradability

no data available

Bioaccumulative potential

no data available

Mobility in soil

no data available

PBT and vPvB assessment

no data available

Other adverse effects

no data available

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

Product

Offer surplus and non-recyclable solutions to a licensed disposal company. Contact a licensed professional waste disposal service to dispose of this material. Dissolve or mix the material with a combustible solvent and burn in a chemical incinerator equipped with an afterburner and scrubber.

Contaminated packaging

Dispose of as unused product.

14. TRANSPORT INFORMATION

ADR/RID

Not dangerous goods

IMDG

Not dangerous goods

IATA

Not dangerous goods

15. REGULATORY INFORMATION

This safety datasheet complies with the requirements of Regulation (EC) No. 1907/2006.

16. OTHER INFORMATION

Text of H-code(s) and R-phrases mentioned in Section 3

Acute Tox.	Acute toxicity
H302	Harmful if swallowed.
H312	Harmful in contact with skin.
H332	Harmful if inhaled.
Xn	Harmful
R20/21/22	Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

Further information

Copyright 2010 Sigma-Aldrich Co. License granted to make unlimited paper copies for internal use only. The above information is believed to be correct but does not purport to be all inclusive and shall be used only as a guide. The information in this document is based on the present state of our knowledge and is applicable to the product with regard to appropriate safety precautions. It does not represent any guarantee of the properties of the product. Sigma-Aldrich Co., shall not be held liable for any damage resulting from handling or from contact with the above product. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.