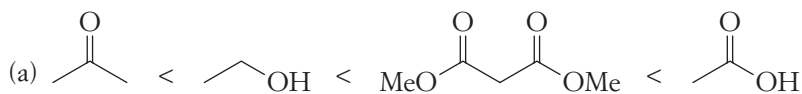
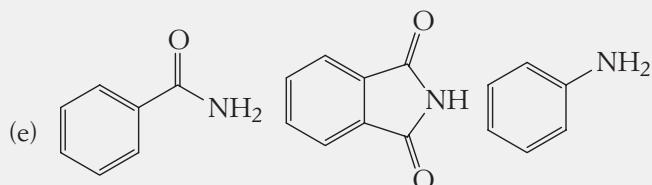
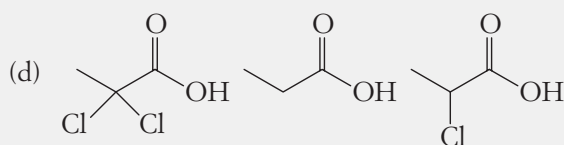
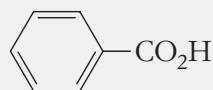
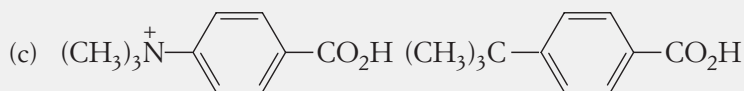
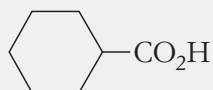
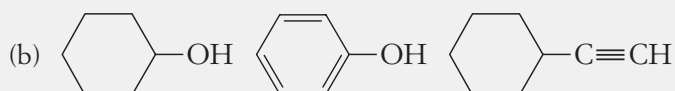
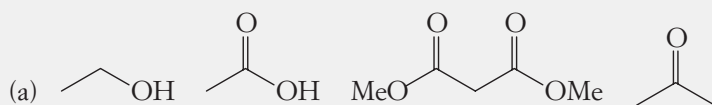
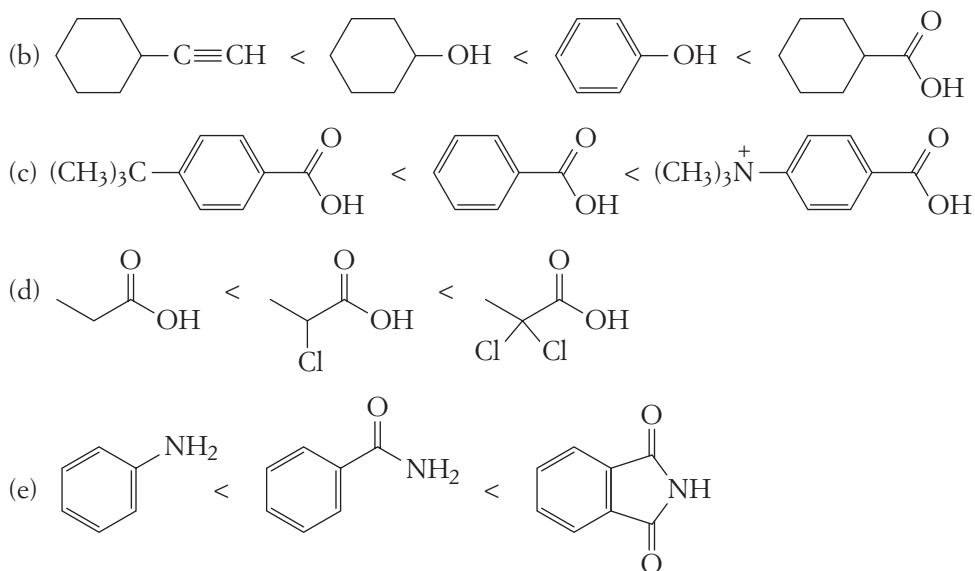


SECONDA RASSEGNA DI PROBLEMI

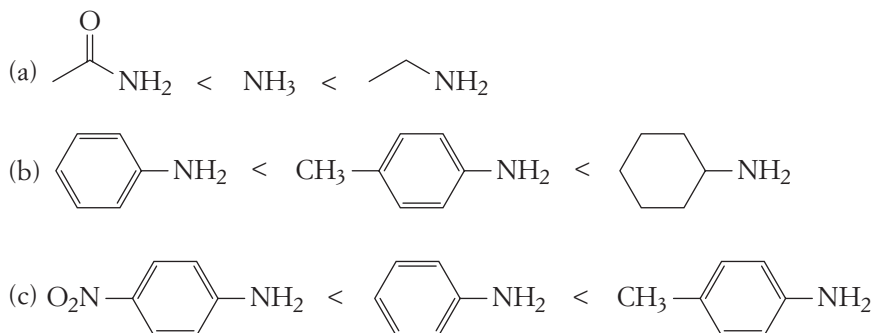
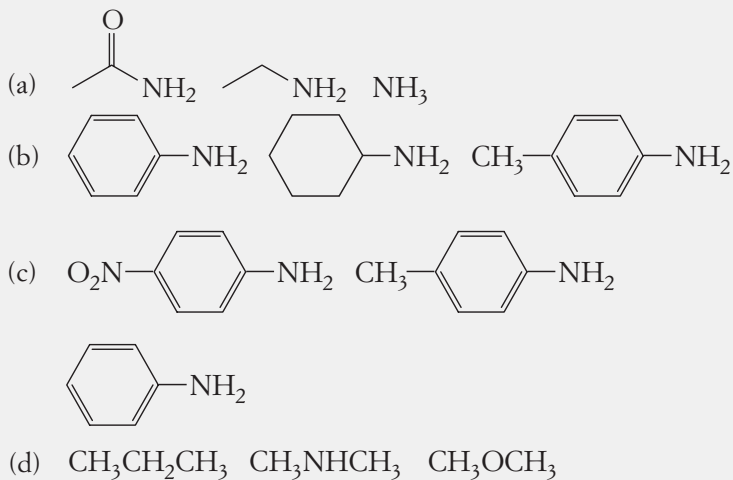
Questi problemi servono a rivedere i concetti esposti nei Capitoli 13-21.

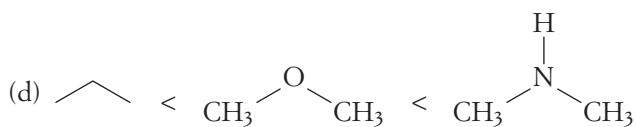
RP.1 Elencate i composti di ognuna delle seguenti serie in ordine di acidità crescente:





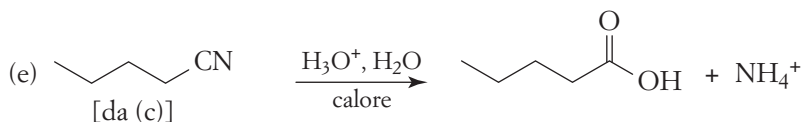
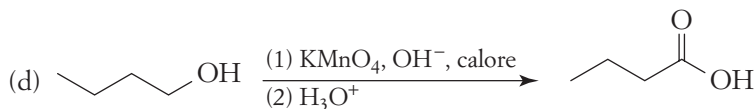
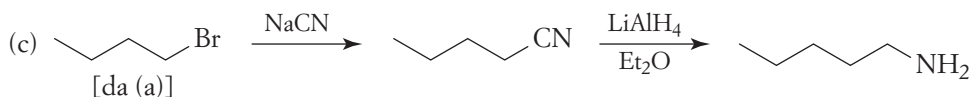
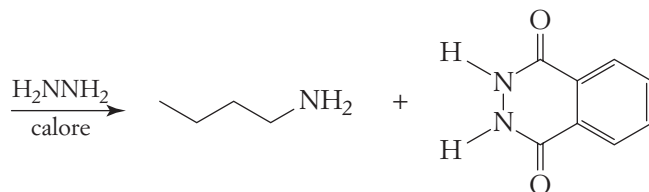
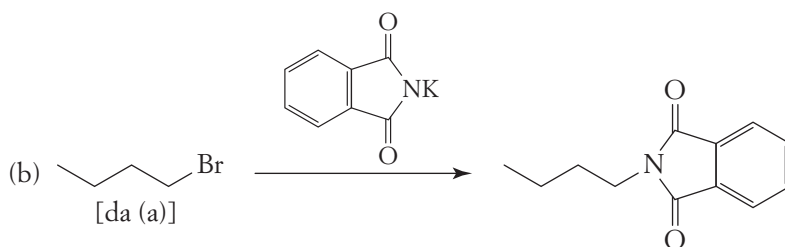
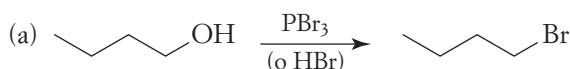
RP.2 Elencate i composti di ognuna delle seguenti serie in ordine di basicità crescente:

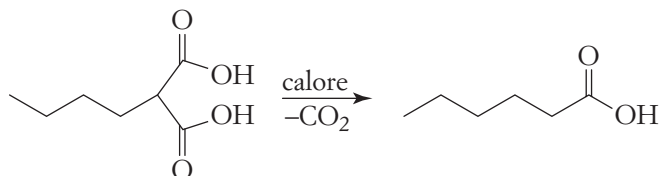
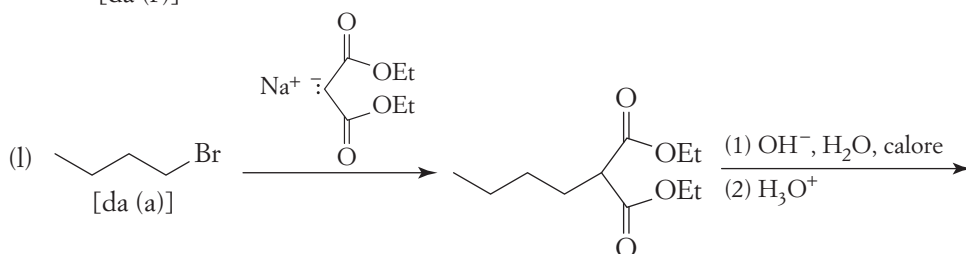
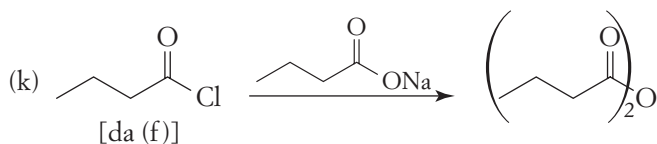
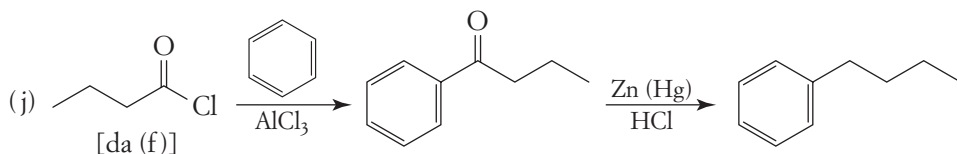
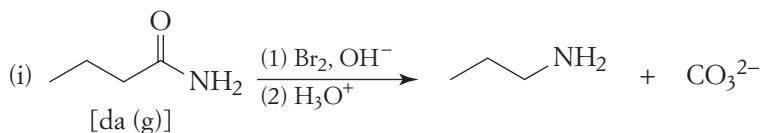
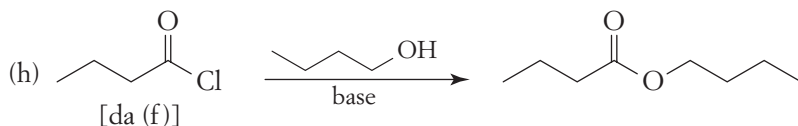
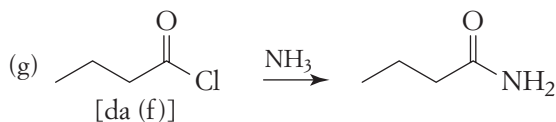
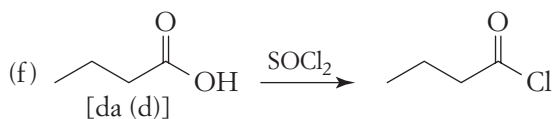




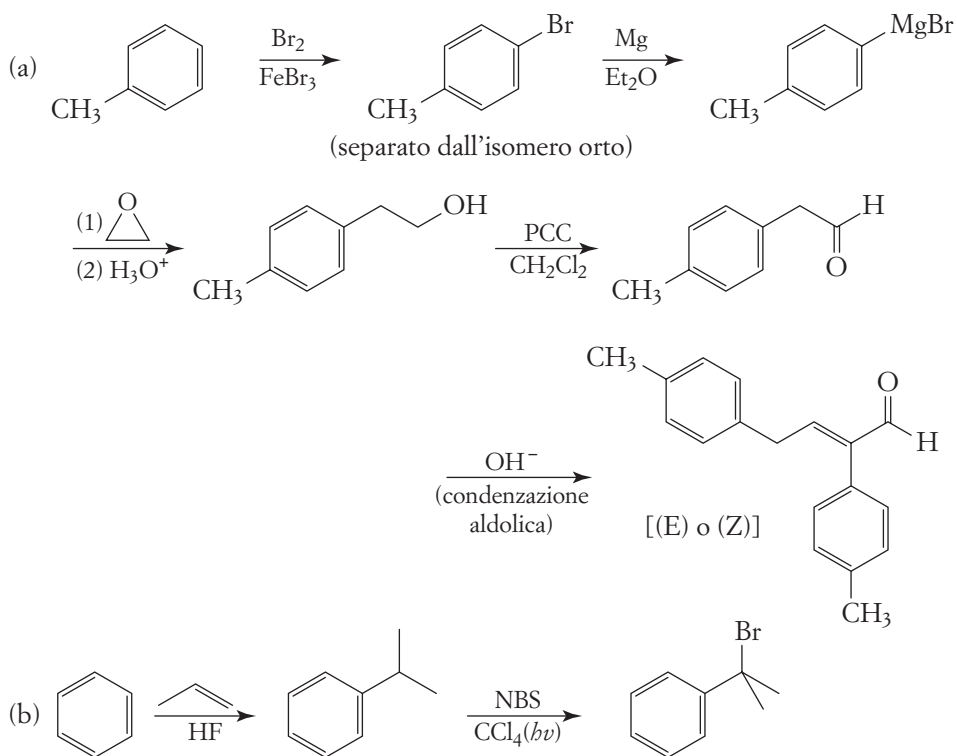
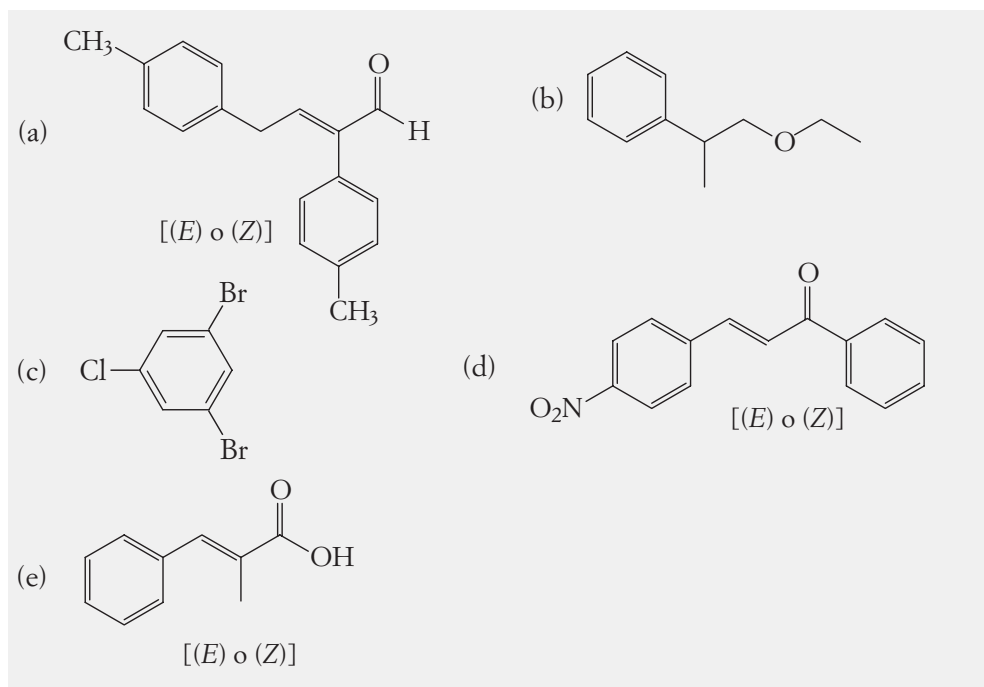
RP.3 Partendo da 1-butanol e facendo uso di qualsiasi altro reagente, proponete una sintesi di ciascuno dei seguenti composti. Evitate di ripetere i passaggi delle prime parti di questo problema.

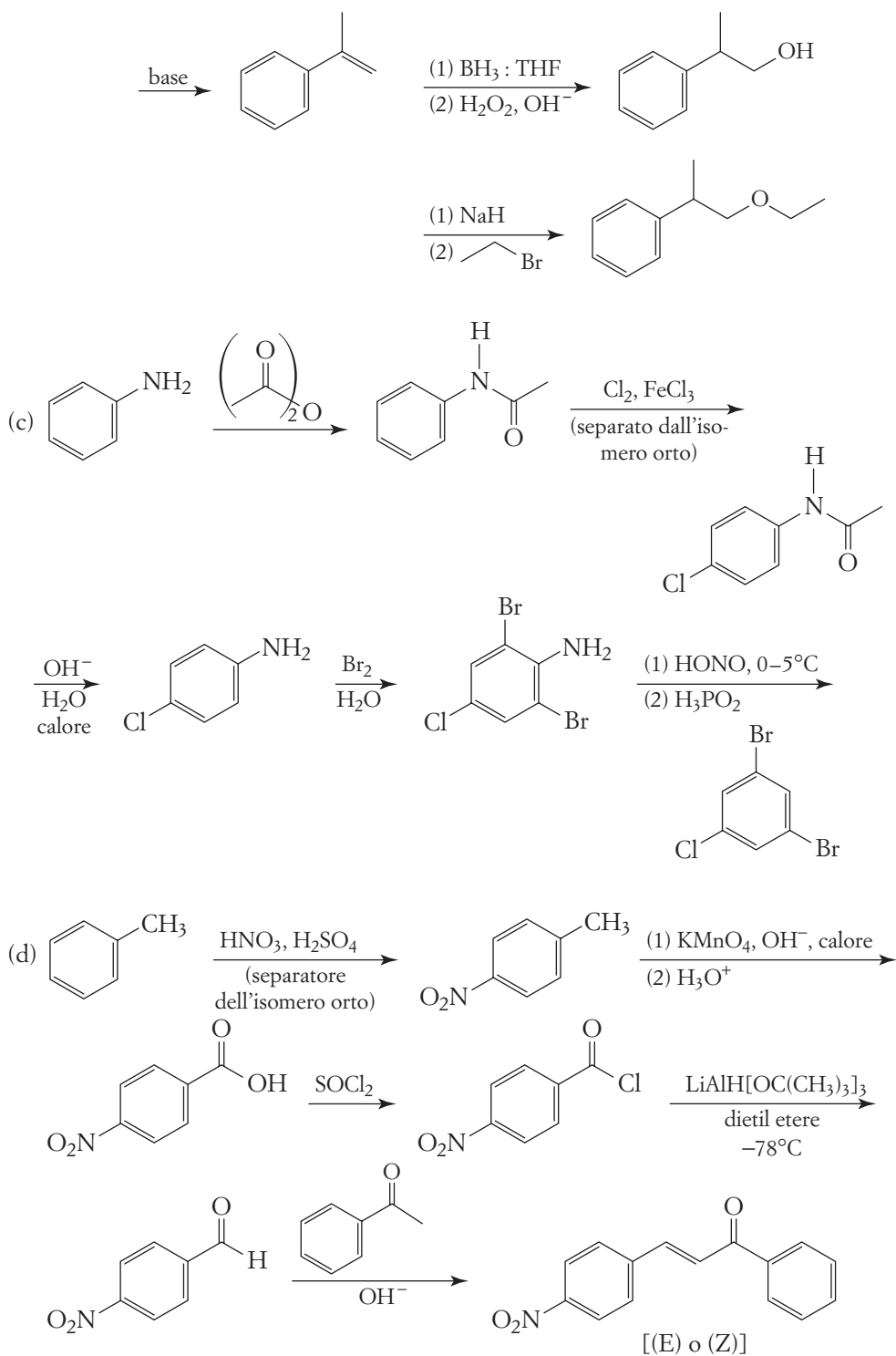
- | | |
|------------------------|---------------------|
| (a) Butilbromuro | (b) Butilammina |
| (c) Pentilammina | (d) Acido butanoico |
| (c) Acido pentanoico | (f) Butanoilcloruro |
| (g) Butanammide | (h) Butil butanoato |
| (i) Propilammina | (j) Butilbenzene |
| (k) Anidride butanoica | (l) Acido esanoico |

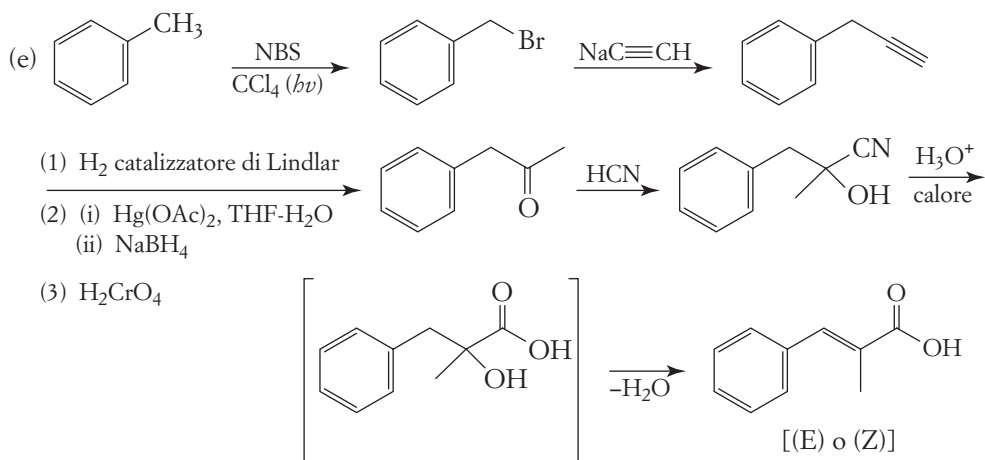
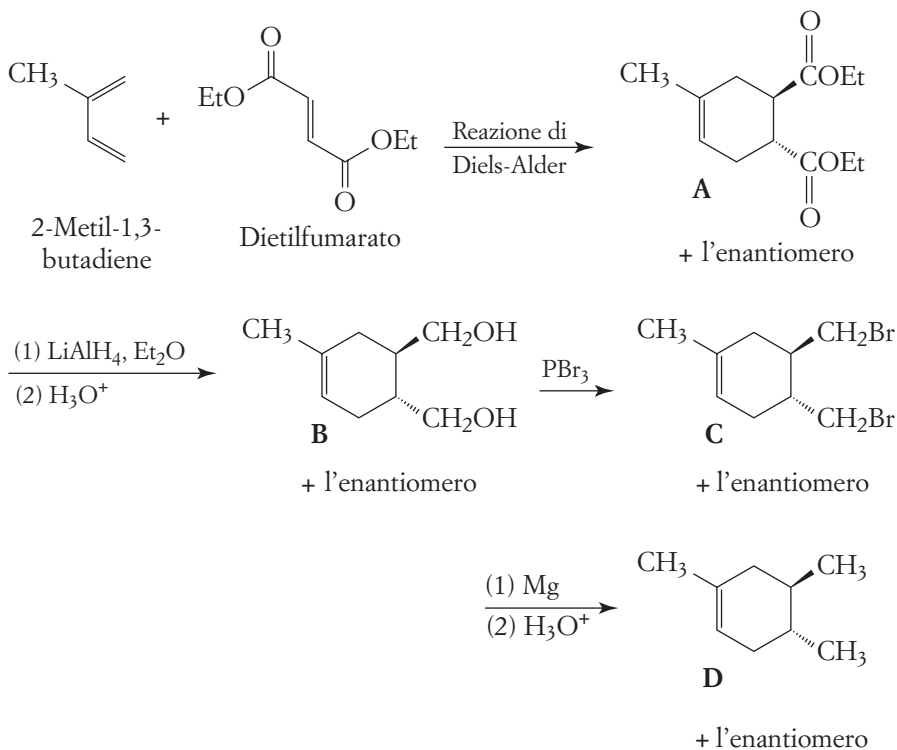
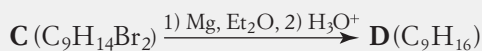
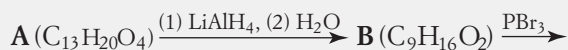




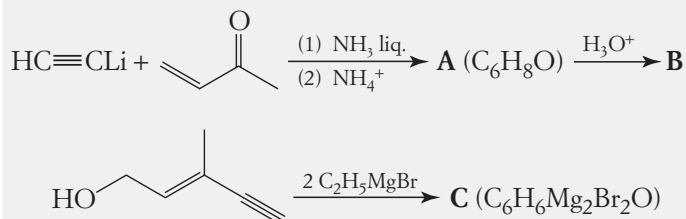
RP.4 Partendo da benzene, toluene, anilina e qualsiasi altro reagente proponete una sintesi dei seguenti composti:





**RP.5** Assegnate le strutture stereochimiche ai composti A-D:2-Metil-1,3-butadiene + dietilfumarato \longrightarrow 

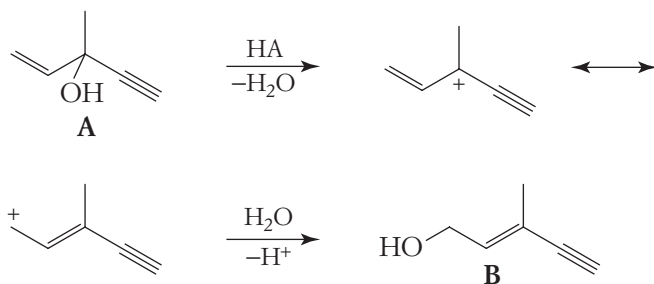
RP.6 L'intermedio chiave nella sintesi industriale della vitamina A è un reattivo di Grignard e può essere preparato nel modo seguente:



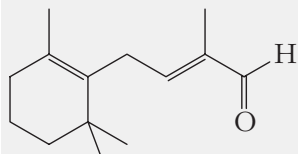
- (a) Quali sono le strutture di A e C?
 (b) La trasposizione acido-catalizzata di A in B avviene molto rapidamente. Quali sono i due fattori responsabili?



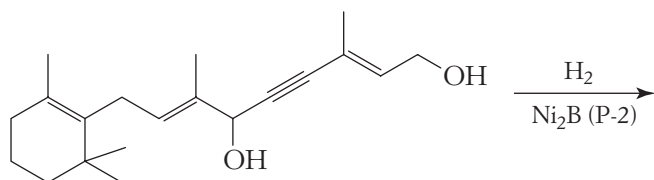
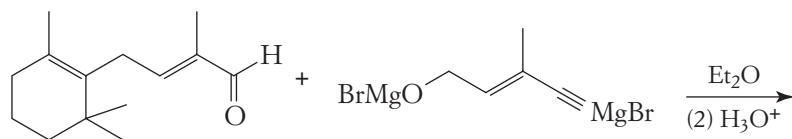
- (b) **A** è un alcol allilico e quindi forma facilmente un carbocatione. **B** è un eneiuno coniugato e quindi è più stabile di **A**.



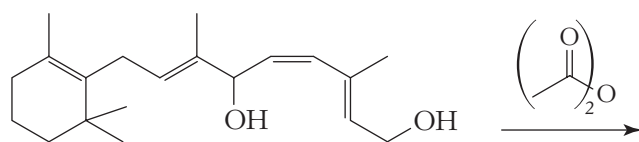
RP.7 I rimanenti passaggi della sintesi industriale della vitamina A (come acetato) sono come segue. Il reattivo di Grignard **C** del problema RP6 viene fatto reagire con la seguente aldeide:



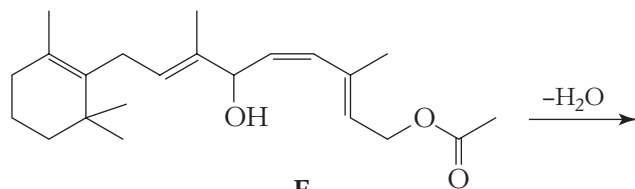
Dopo acidificazione, il prodotto ottenuto in questo stadio è un diolo (**D**). L'idrogenazione selettiva del triplo legame di **D** mediante il catalizzatore Ni_2B (P-2) fornisce **E** ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$). Trattando **E** con un equivalente di anidride acetica si ottiene un monoacetato (**F**) e dalla sua disidratazione l'acetato della vitamina A. Quali sono le strutture di **D-F**?



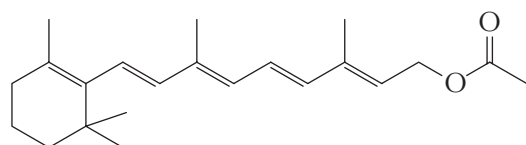
D



E

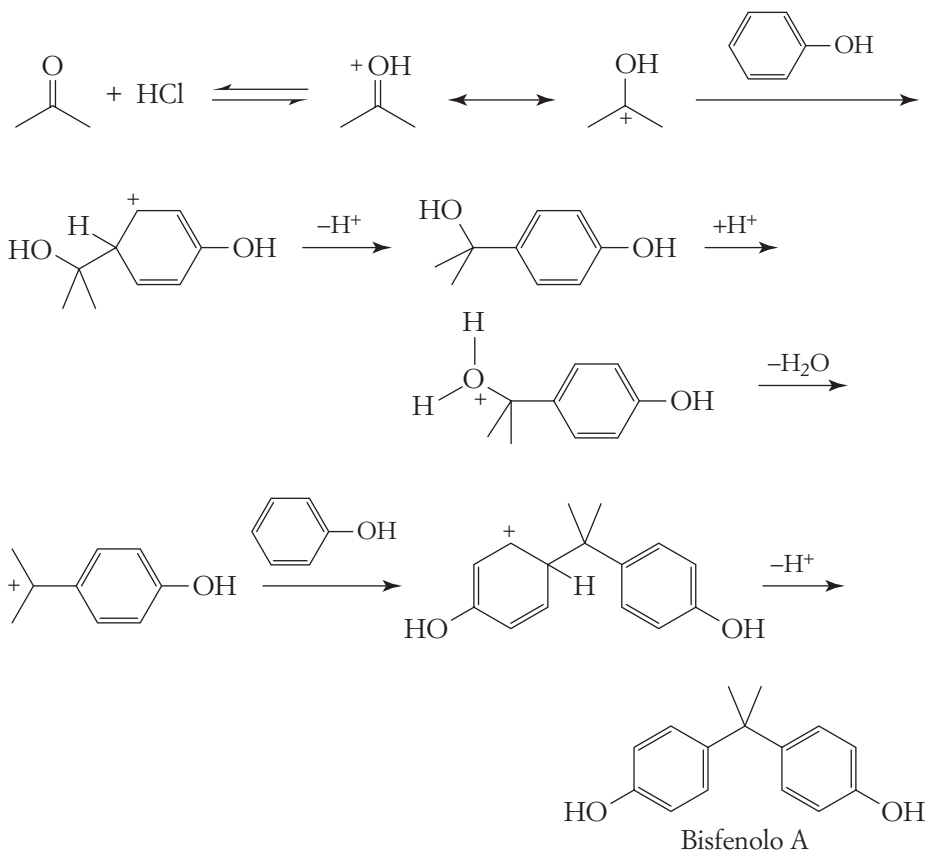


F

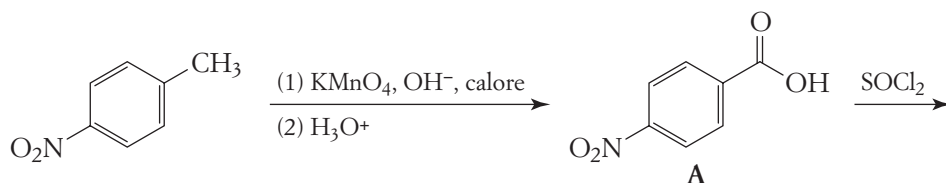
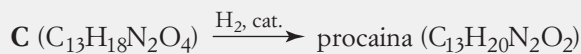
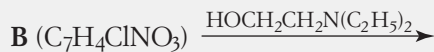
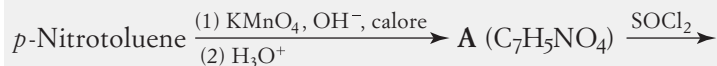


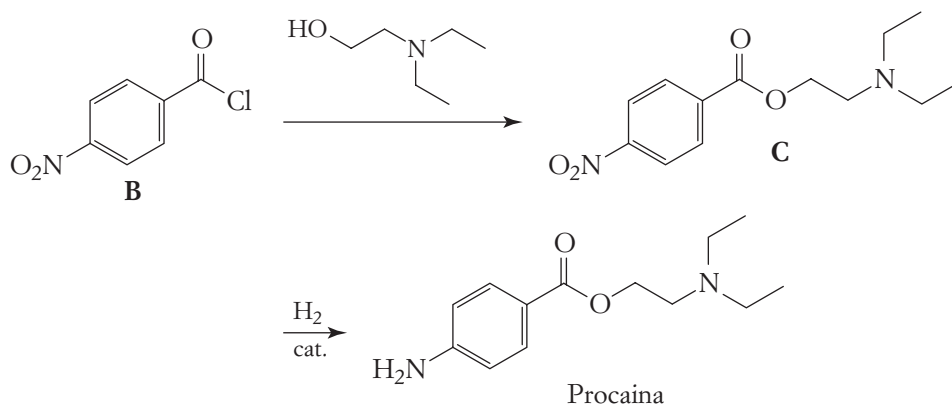
acetato della vitamina A

RP.8 Scaldando acetone con un eccesso di fenolo in presenza di HCl si ha una reazione che corrisponde al processo industriale del composto noto come «bisfenolo A», usato nella sintesi di resine epossidiche e di un polimero chiamato Lexan. Il bisfenolo A ha la formula molecolare $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ e le reazioni della sua formazione sono simili a quelle della sintesi di DDT (vedi appendice F). Scrivete queste reazioni e assegnate la struttura al bisfenolo A.

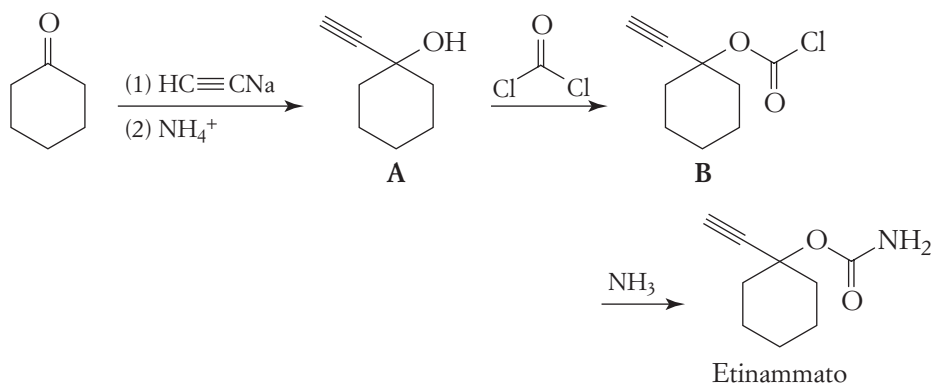
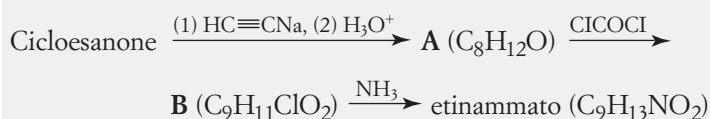


RP.9 Schematizzate una sintesi dell'anestetico locale *procaina*. Assegnate la struttura alla procaina e agli intermedi **A-C**:



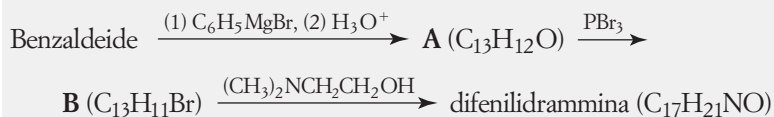


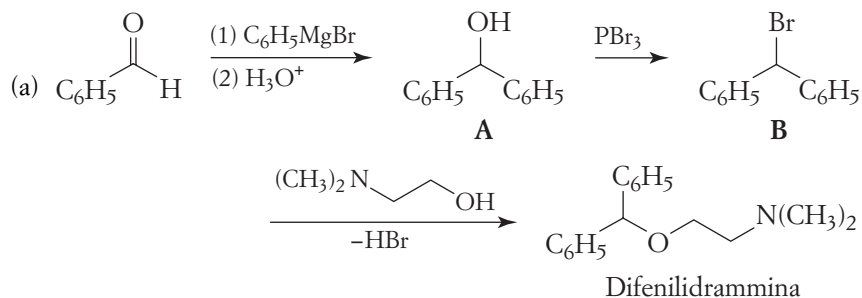
RP.10 Il sedativo-ipnotico *etinammato* può essere preparato nel modo seguente. Assegnate la struttura all'*etinammato* e agli intermedi **A** e **B**:



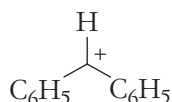
RP.11 La *difenilidrammina*, il prototipo delle antistamine, può essere sintetizzata in forma racemica con la seguente sequenza di reazioni:

- (a) Assegnate le strutture alla *difenilidrammina* e agli intermedi **A** e **B**.
 (b) Sugerite un meccanismo per l'ultimo passaggio della sintesi.

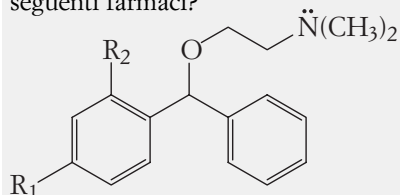




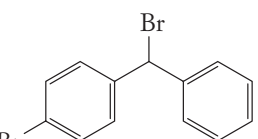
(b) L'ultimo stadio probabilmente ha luogo secondo un meccanismo S_N1 . Il bromuro di difenilmetile, **B**, ionizza rapidamente perché forma un carbocatione benzilico stabilizzato per risonanza.



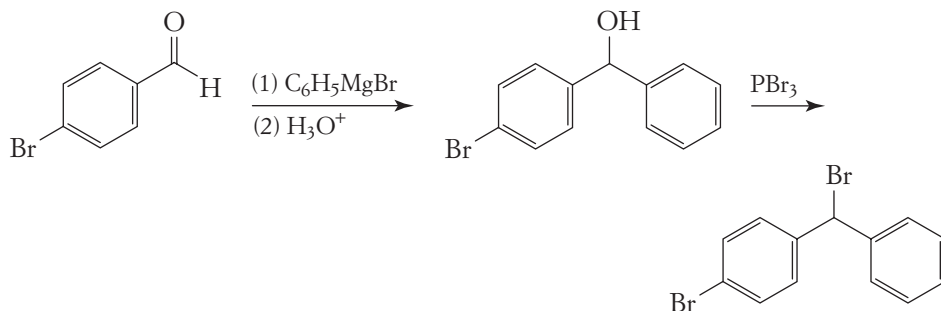
RP.12 Come si potrebbe modificare la sintesi del precedente problema per sintetizzare i seguenti farmaci?



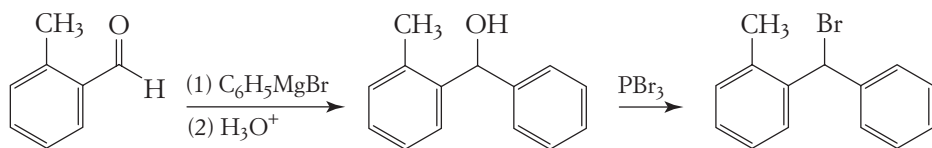
- (a) Bromodifenilidrammina (un antistaminico), dove $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{H}$
 (b) Orfenadrina (un antispastico, usato per controllare il morbo di Parkinson), dove $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$

(a) Per questa sintesi è necessario preparare l'alogenuro benzilico, , per poi farlo reagire con $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ come nel Problema RP.11.

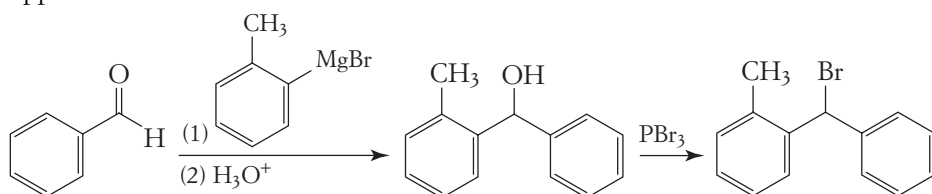
L'alogenuro benzilico si prepara nel modo seguente:



(b) Per questa sintesi l'alogenuro benzilico si può preparare in due modi:

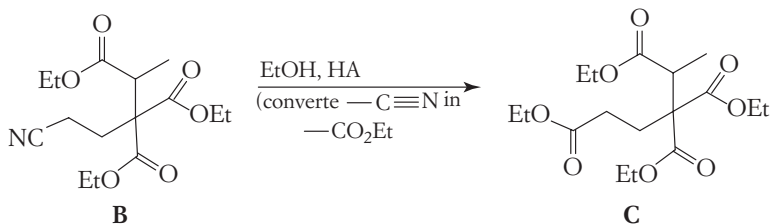
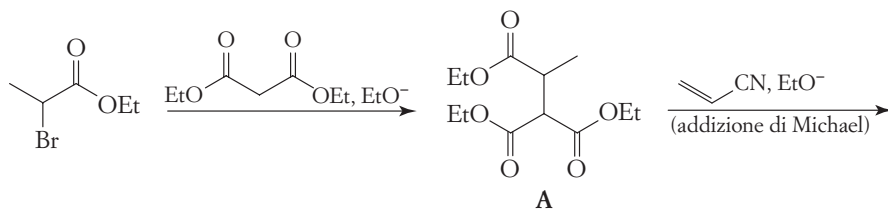
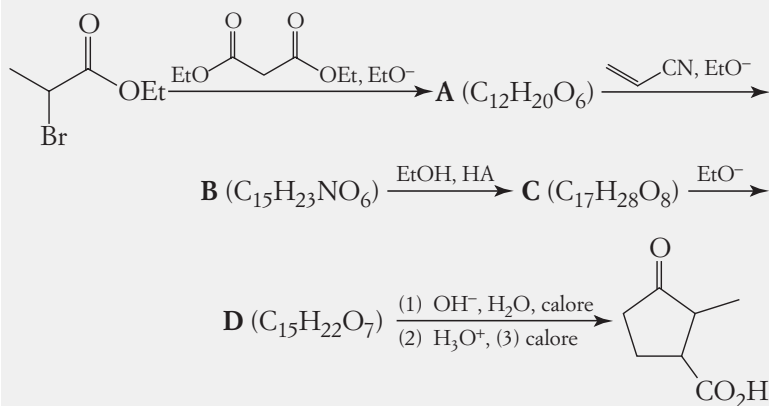


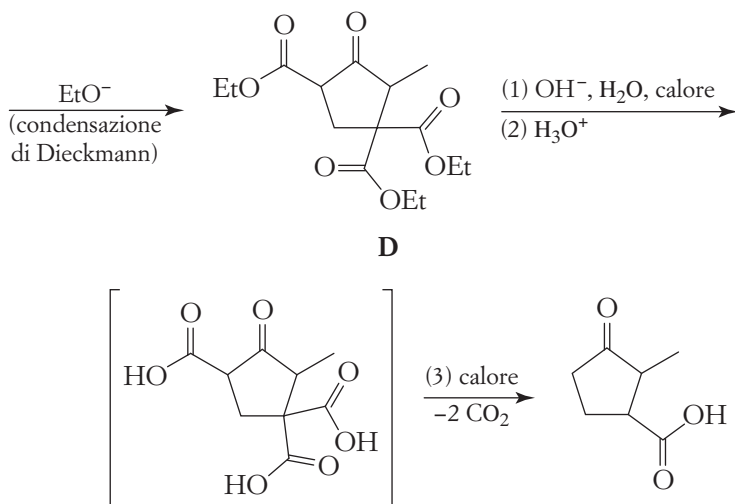
oppure



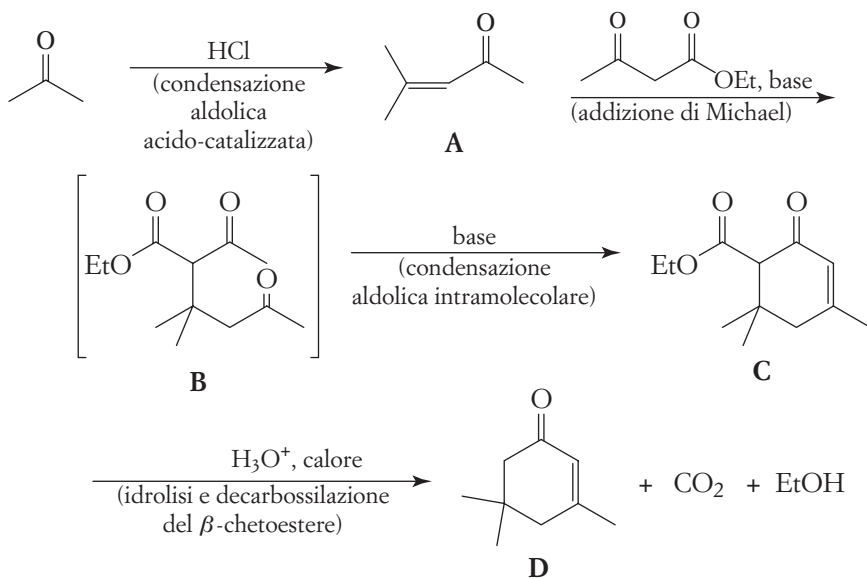
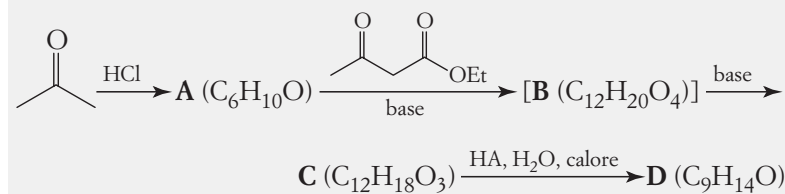
Successivamente l'alogenuro benzilico è fatto reagire con $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ come nel Problema RP.11.

RP.13 Schematizzate una sintesi di acido 2-metil-3-ossociclopentancarbossilico. Assegnate la struttura a tutti gli intermedi:

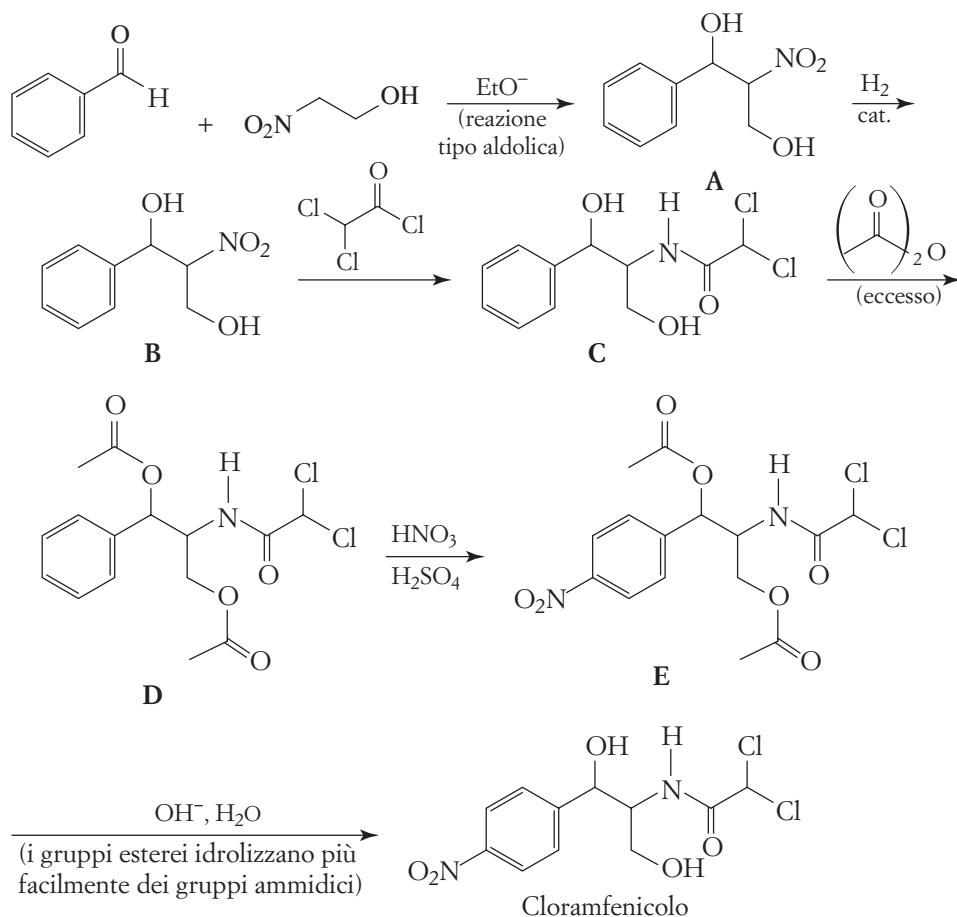
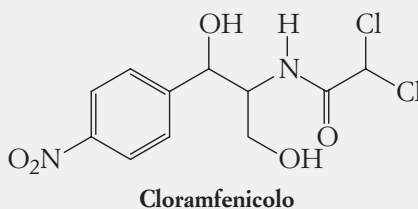
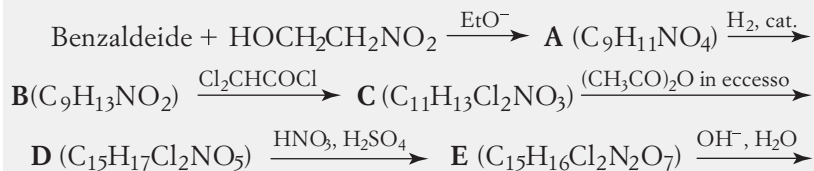




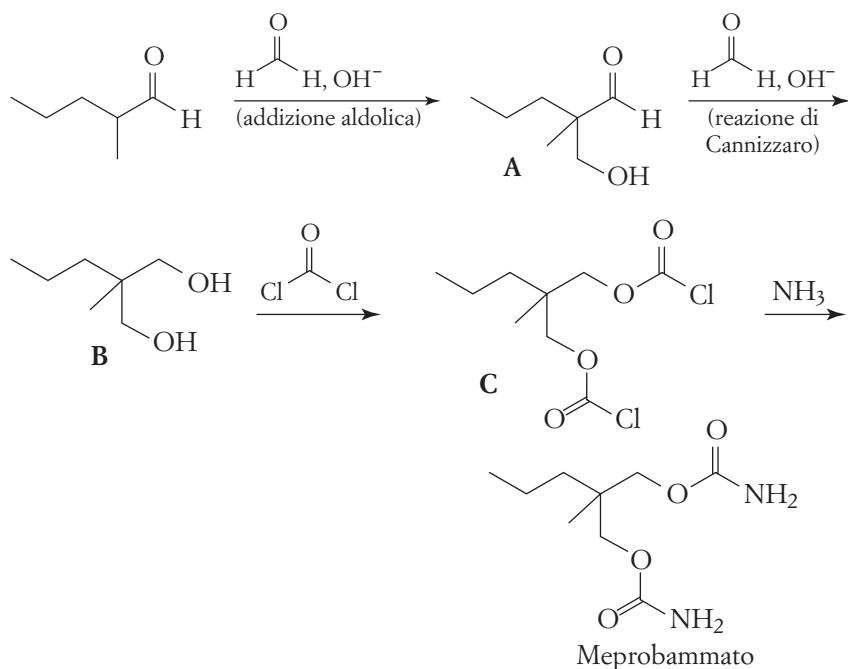
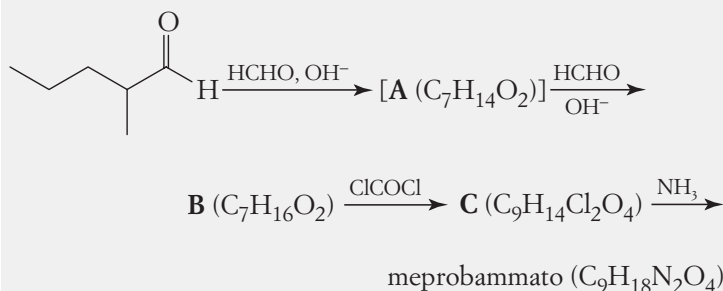
RP.14 Assegnate la struttura ai composti **A-D**. Il composto **D** mostra una forte banda di assorbimento IR vicino a 1720 cm^{-1} e reagisce con bromo in CCl_4 con un meccanismo non radicalico.



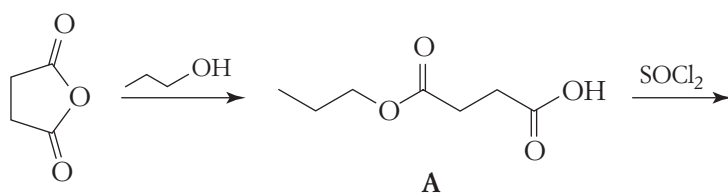
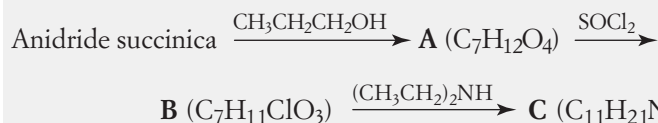
RP.15 Una sintesi del *cloramfenicolo*, un antibiotico a largo spettro, è mostrata qui di seguito. Nell'ultimo stadio l'idrolisi basica idrolizza selettivamente il legame estereo in presenza di un legame ammidico. Cosa sono gli intermedi **A-E**?

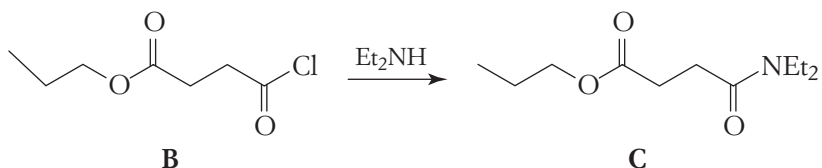


RP.16 Il tranquillante *meprobammato* si può sintetizzare da 2-metilpentanale nel modo seguente. Assegnate la struttura al meprobammato e agli intermedi **A-C**:

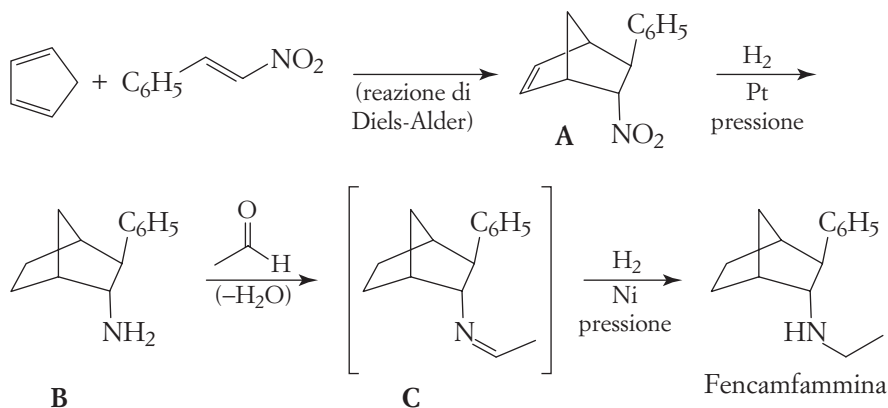
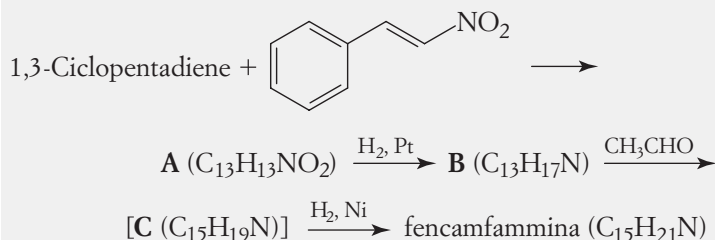


RP.17 Cosa sono i composti **A-C**? Il composto **C** è un repellente per insetti.

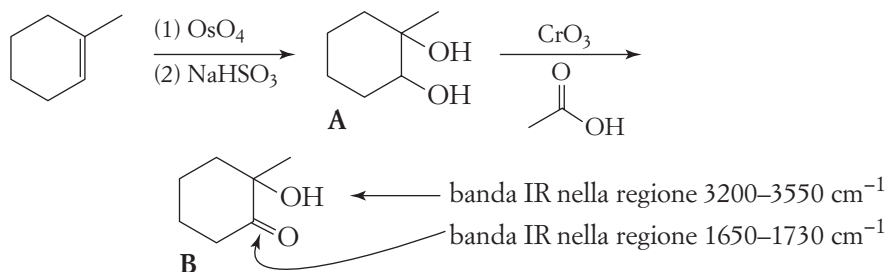




RP.18 Indicate una sintesi dello stimolante del sistema nervoso centrale detto *fencamfammina*. Assegnate la struttura a ciascun intermedio e alla fencamfammina:

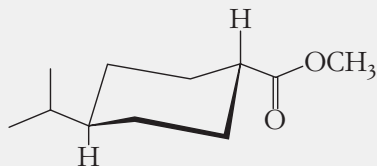


RP.19 Cosa sono i composti **A** e **B**? Il composto **B** mostra una forte banda di assorbimento IR nella regione $1650\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$ e una forte banda larga nella regione $3200\text{--}3550\text{ cm}^{-1}$.

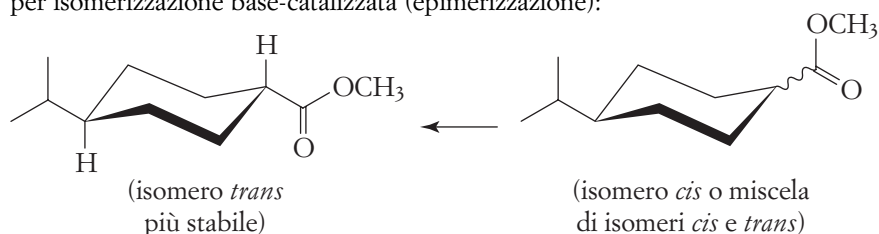


Il secondo stadio coinvolge l'ossidazione di un alcol secondario in presenza di un alcol terziario. Questa selettività è possibile dal momento che gli alcoli terziari non si ossidano facilmente.

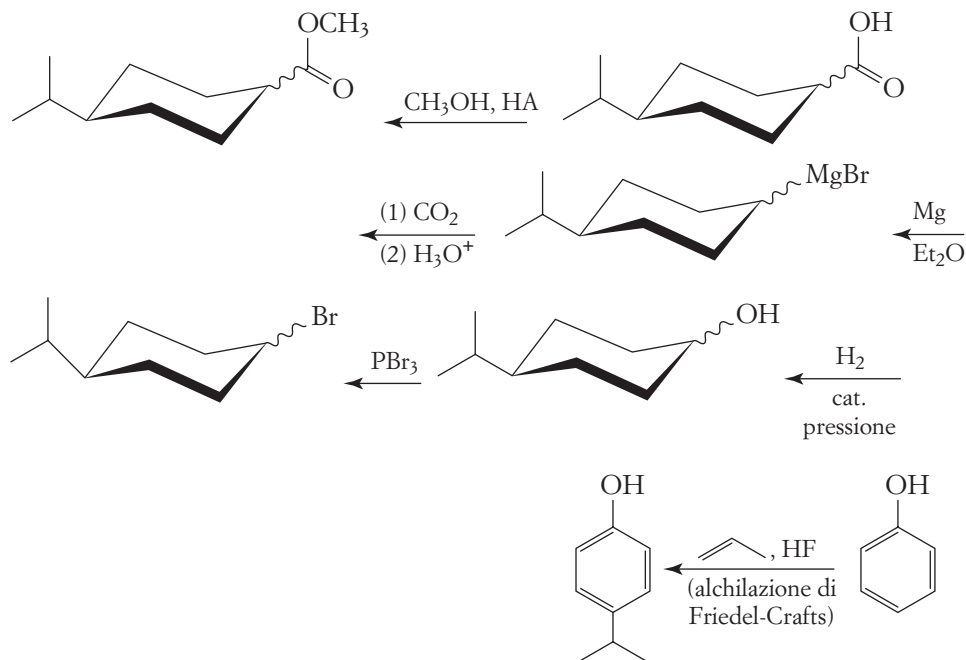
RP.20 Partendo dal fenolo, suggerite una sintesi stereoselettiva del *trans*-4-isopropilcicloesancarbossilato mostrato qui sotto:



Lavorando a ritroso, si vede che il *trans*-4-isopropilcicloesancarbossilato di metile dispone entrambi i gruppi voluminosi in posizioni equatoriali e, quindi, è più stabile del corrispondente isomero *cis*. La stabilità dell'isomero *trans* implica che, sintetizzando l'isomero *cis* o una miscela degli isomeri *cis* e *trans*, si potrebbe successivamente ottenere l'isomero *trans* per isomerizzazione base-catalizzata (epimerizzazione):

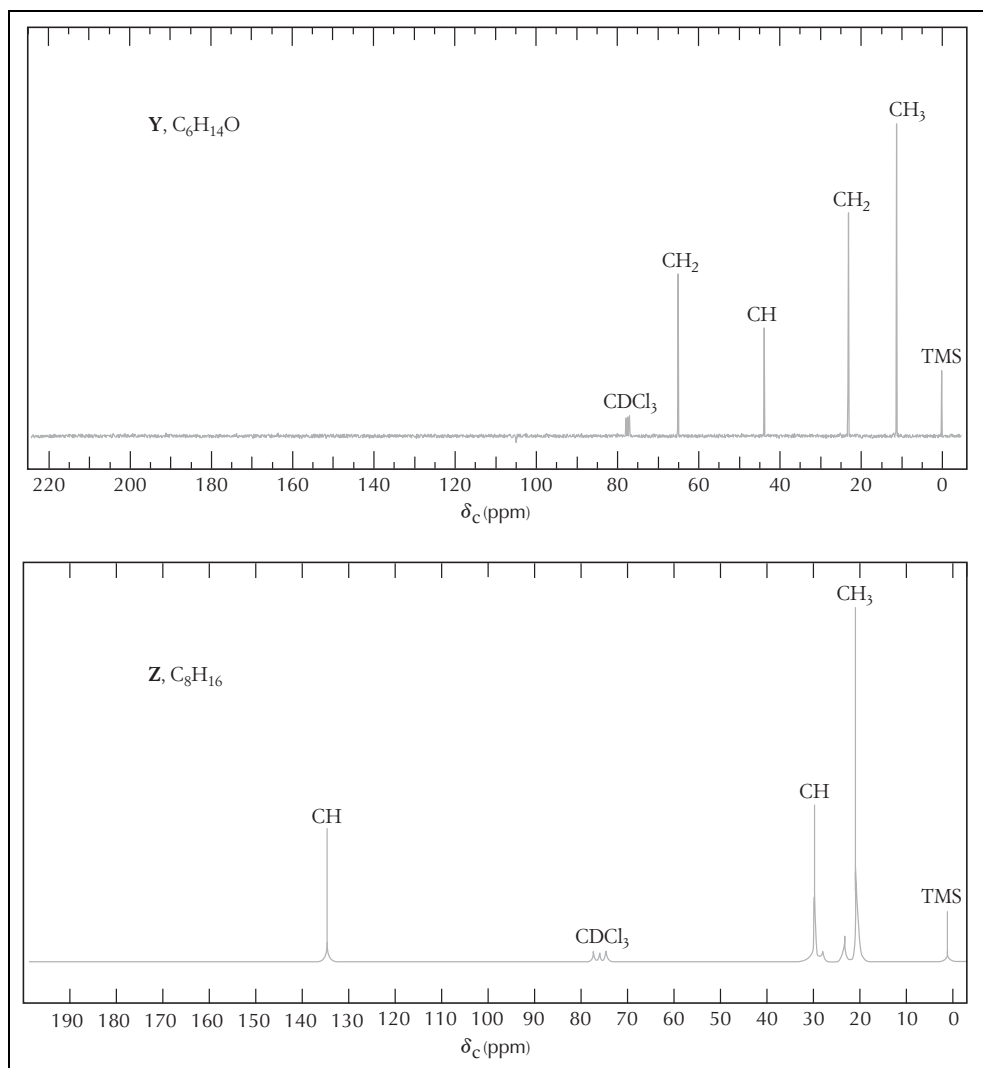


La miscela dei due isomeri si può ottenere a partire dal fenolo nel modo seguente:



RP.21 Il composto **Y** ($C_6H_{14}O$) mostra intensi assorbimenti IR a 3334 (largo), 2963, 1463, 1381 e 1053 cm^{-1} . Lo spettro ^{13}C NMR a banda larga disaccoppiato dal protone di **Y** è mostrato nella figura riportata sotto. Proponete una struttura per **Y**.

Il fatto che per trattamento con CrO_3 in soluzione acquosa di H_2SO_4 il composto **Y** formi una soluzione verde opaca indica che **Y** è un alcol primario o secondario. L'esito negativo del saggio iodoformio esclude la presenza di un alcol secondario. Lo spettro ^{13}C di **Y** contiene solo quattro segnali, e ciò significa che alcuni atomi di carbonio sono tra loro equivalenti. Le informazioni degli spettri DEPT aiutano a concludere che **Y** è il 2-etil-1-butanol.



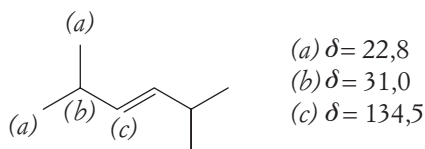
Spettri ^{13}C NMR a banda larga disaccoppiati dal protone dei composti **Y** (problema RP.21) e **Z** (problema RP.22). Informazioni relative allo spettro DEPT ^{13}C NMR sono date in corrispondenza dei picchi.

- (a) (b) (c) (d)
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ (a) $\delta = 11,1$
 (b) $\delta = 23,0$
 (c) $\delta = 43,6$
 (d) $\delta = 64,6$

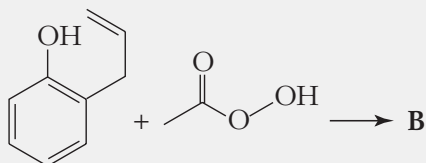
Il segnale che cade a campo più basso spetta a un gruppo CH_2 . Ciò indica che tale atomo di carbonio reca un gruppo $-\text{OH}$ e che **Y** è un alcol primario. I segnali che cadono a campo più alto indicano la presenza dei gruppi etilici.

RP.22 Il composto **Z** (C_8H_{16}) è il più stabile di una coppia di stereoisomeri e reagisce con bromo in CCl_4 con un meccanismo ionico. Per ozonolisi di **Z** si ottiene un solo prodotto. Lo spettro ^{13}C NMR a banda larga disaccoppiato dal protone di **Z** è riportato nella figura a pagina 19. Sugerite una struttura per **Z**.

Il fatto che **Z** decolori il bromo in CCl_4 indica che il composto è un alchene. Sappiamo che **Z** è l'isomero più stabile di una coppia di stereoisomeri. Ciò suggerisce che deve trattarsi di un alchene *trans*. Il fatto che lo spettro ^{13}C contenga solo tre segnali, sebbene **Z** contenga otto atomi di carbonio, indica che il composto gode di un elevato grado di simmetria. Le informazioni desunte dagli spettri DEPT indicano che i segnali a campi alti nella regione dei gruppi alchilici sono riconducibili a gruppi isopropilici equivalenti. Si può concludere che il composto **Z** è il *trans*-2,5-dimetil-3-esene.



RP.23 Esaminate questa reazione dell'acido peracetico:



Questi sono i dati spettroscopici del prodotto **B**:

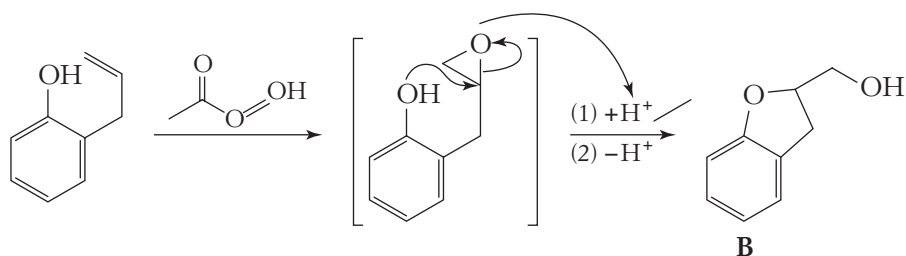
MS (m/z): 150 (M), 132

IR (cm^{-1}): 3400 (largo), 750 (nessun assorbimento nell'intervallo 690-710)

^1H NMR (δ): 6,7-7,0 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 2,9 (d, 2H) e 1,8 (1H; scompare dopo trattamento con D_2O)

^{13}C NMR (δ): 159 (C), 129 (CH), 126 (CH), 124 (C), 120 (CH), 114 (CH), 78 (CH), 70 (CH_2) e 35 (CH_2)

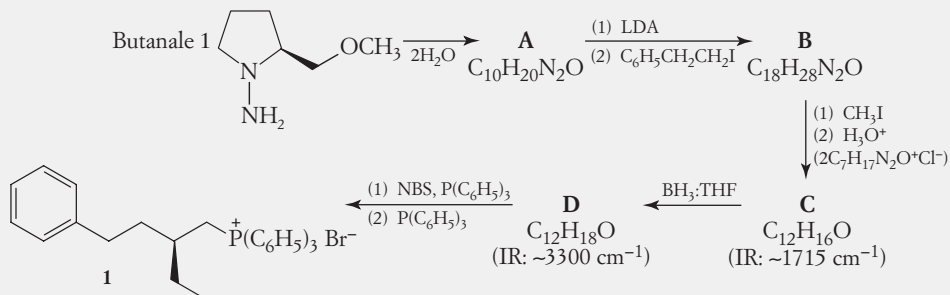
- (a) Qual è la struttura di **B**?
 (b) Proponete un meccanismo per la formazione di **B**.



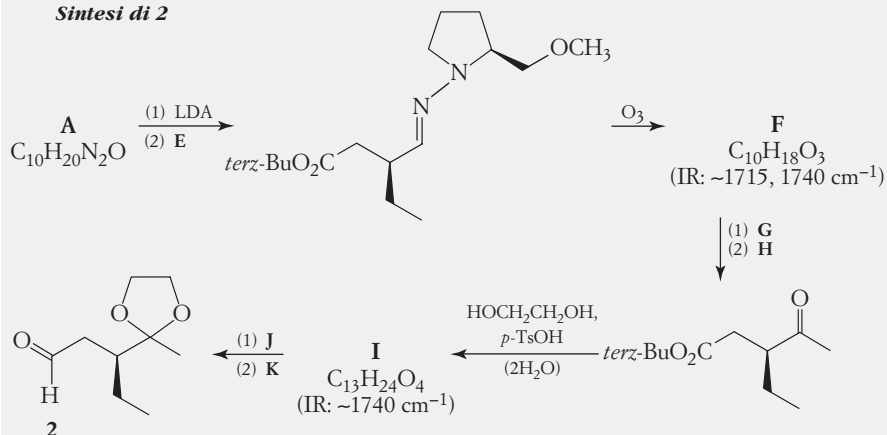
RP.24 I coccodrilli nani adulti dell’Africa producono un chetone aromatico chiamato dianeackerone dal nome di Diane Ackerman, poetessa e difensore di specie non danneggiate e biodiversità. Il dianeackerone era stato isolato, caratterizzato e sintetizzato da J. Meinwald e dai suoi collaboratori, i quali trovarono che il dianeackerone esiste in natura secondo due forme stereoisomeriche (3*S*,7*S*) e (3*R*,7*R*). La sintesi di uno stereoisomero del dianeackerone è riportata qui.

- (a) Scrivete le strutture dei composti intermedi e i reagenti necessari indicati con **A-M**.
 (b) C’è un intermedio che si è formato trattando **D** con NBS e $P(C_6H_5)_3$ e prima del secondo trattamento con $P(C_6H_5)_3$. Qual è la struttura di questo intermedio?
 (c) Quale stereoisomero del dianeackerone si forma in questa sintesi? (Cioè, determinate la configurazione dei centri di chiralità nella formula del diane-ackerone mostrata qui sotto.)

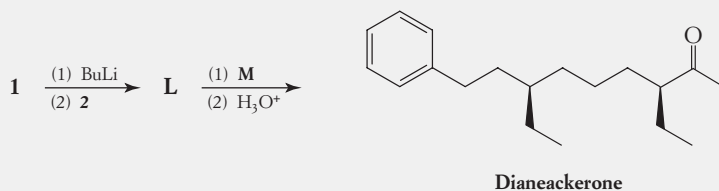
Sintesi di 1



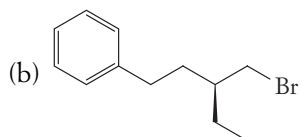
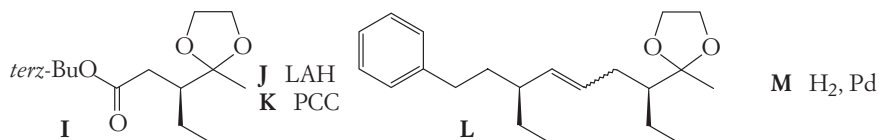
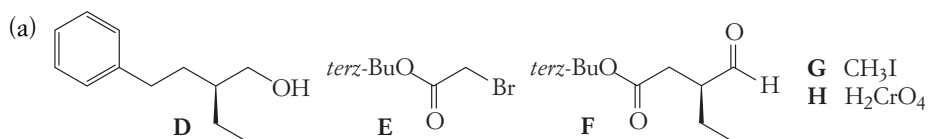
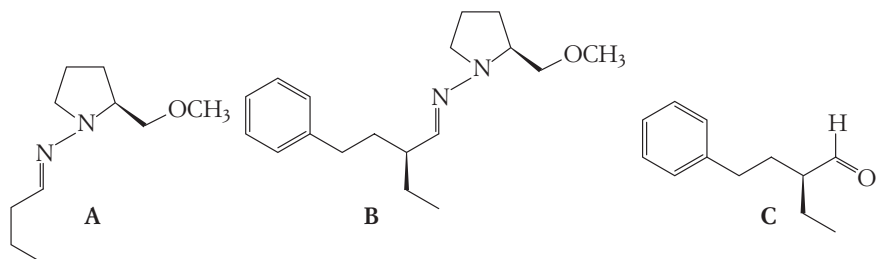
Sintesi di 2



Accoppiamento di 1 e 2 e completamento della sintesi del dianeackerone



I composti e i reagenti **A-M** per la sintesi del dianeackerone:



(c) (3*S*,7*R*)-Dianeackerone