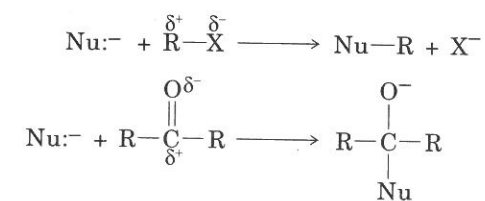
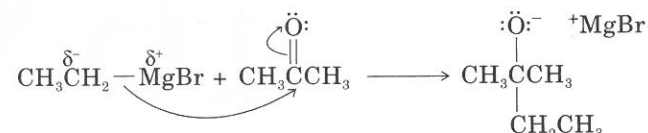


Enolati e carbanioni: Intermedi fondamentali per la sintesi

I nucleofili reagiscono con i composti in cui sono presenti atomi di carbonio con parziale carica positiva.



I reagenti in cui sono presenti **atomi di carbonio nucleofili**, cioè atomi di carbonio a carattere carbanionico, sono in grado di attaccare atomi di carbonio con parziale carica positiva. Ad esempio, un **reagente di Grignard**, in cui un atomo di carbonio ha carattere carbanionico, attacca i gruppi carbonilici.



L'attacco di un carbonio ad un altro crea un nuovo legame carbonio-carbonio. Reagenti con atomi di carbonio nucleofili, quali i reattivi di Grignard, consentono la sintesi di composti a struttura anche complessa, da composti più semplici.

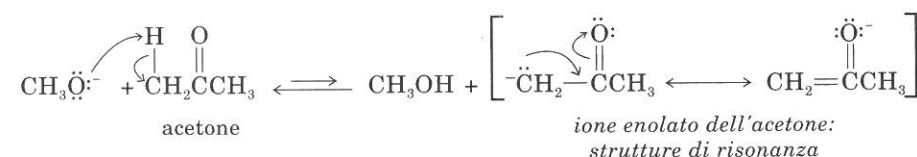
I reattivi di Grignard non sono che uno dei vari tipi di composti in cui sono presenti atomi di carbonio nucleofilo. Gli **enolati** costituiscono un altro tipo di nucleofili, molto versatili per la sintesi di molecole complesse.

SEZIONE 16.1

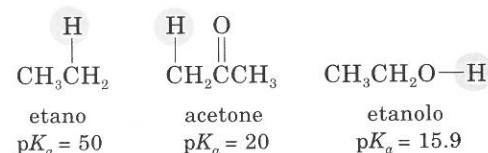
Acidità degli idrogeni in posizione α

Abbiamo già visto nella Sezione 13.9 che un atomo di idrogeno α ad un carbonile è sufficientemente acido per poter essere strappato da una base forte.

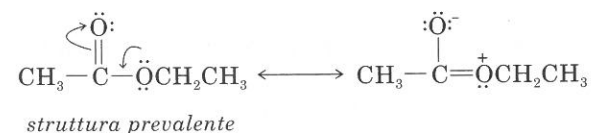
Un atomo di idrogeno in α è acido soprattutto per la stabilizzazione per risonanza dell'anione risultante.



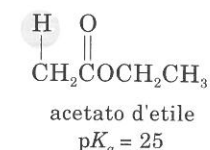
A causa della stabilizzazione per risonanza dell'anione enolato, l'acetone è di gran lunga più acido di un alcano, anche se è circa diecimila volte meno acido dell'etanolo.



Un atomo di idrogeno in α ad un gruppo estereo può essere staccato più difficilmente di quello di un'aldeide o di un chetone. Ciò è dovuto al fatto che l'ossigeno del C=O del gruppo estereo partecipa già ad una delocalizzazione, e porta una parziale carica negativa che gli proviene dalla dispersione degli elettroni dell'ossigeno alcoxilico. Il C=O estereo può quindi delocalizzare poco efficacemente la carica negativa dell'enolato.

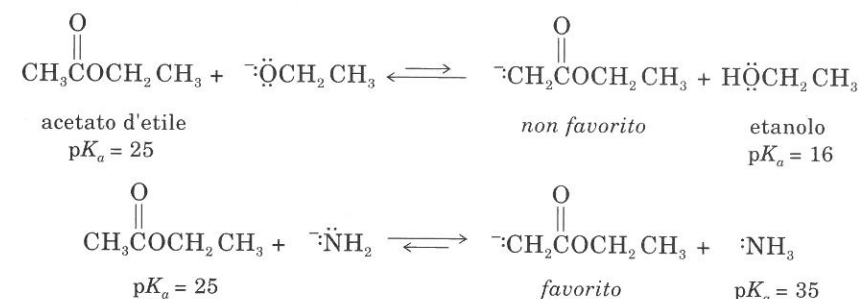
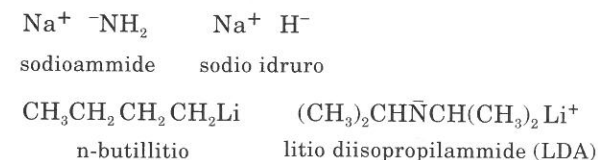


Per la minore facilità di distacco di un atomo di idrogeno in α , un estere ha un'acidità inferiore a quella di un chetone.

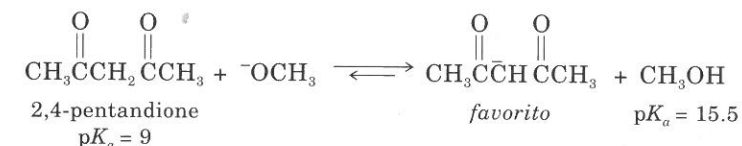


Poiché un atomo di idrogeno in α ad un gruppo carbonilico è meno acido dell'idrogeno di un gruppo ossidrilico, la reazione tra un'aldeide, un chetone, o un estere con un alcossido genera una minima concentrazione di ioni enolato. Se si desidera una concentrazione di enolato più elevata, si deve usare una base più forte, quale NaNH_2 o NaH .

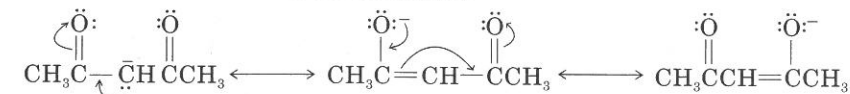
Alcune basi estremamente forti:



Se un idrogeno è in α a due carbonili, la carica negativa dell'anione può essere delocalizzata da entrambi i gruppi C=O. Questo idrogeno è *più acido di quello di un alcol*. Trattando un composto β -dicarbonilico con un alcossido, si può ottenere un'elevata concentrazione di enolato. La Tabella 16.1 elenca i valori di alcuni composti aventi atomi di idrogeno in alfa ad uno o due carbonili.



Strutture di risonanza dell'anione enolato:



Se uno ione enolato contiene più di un atomo di carbonio con idrogeni ionizzabili, sono possibili due o più ioni enolato in equilibrio tra loro. Ad esempio, lo ione enolato visto sopra, in soluzione è in equilibrio con l'enolato avente carica

TABELLA 16.1 Valori di pK_a di alcuni composti carbonilici^a

| Struttura | Nome | pK_a appross. |
|--|---|-----------------|
| $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CCHCCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | 2,4-pentandione (acetilacetone) | 9 |
| $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CCHCOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | aceto acetato d'etile (estere acetacetico) | 11 |
| $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{C} \quad \text{C} \quad \text{COCH}_2\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{R} \quad \text{H} \end{array}$ | estere alchil- acetacetico | 13 |
| $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCCHCCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | dietil malonato (estere malonico) | 13 |
| $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{CCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | acetone | 20 |
| $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | acetato d'etile | 25 |

^a Per confronto, il pK_a dell'acido acetico è 4.75, dell'etanolo 15.9, dell'acqua 15.74 e dell'etanolo circa 50.

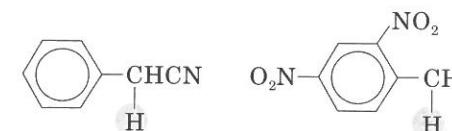
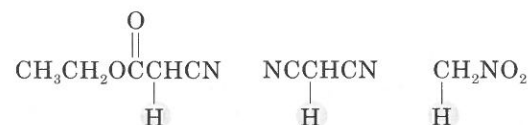
negativa su uno dei carboni terminali. Solo uno è presente in misura apprezzabile, per le diverse acidità che entrano in gioco.

Anioni enolato in equilibrio:



enolato più stabile
favorito

Qualsiasi gruppo fortemente elettrone-attrattore, e non solo i gruppi carbonilici, aumenta l'acidità degli atomi di idrogeno in alfa. Elenchiamo di seguito alcuni composti più acidi dell'etanolo:

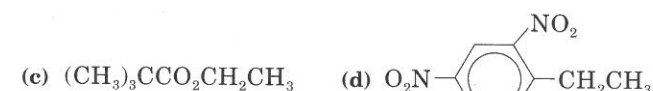


PROBLEMI PER LO STUDIO

16.1 Quali degli idrogeni indicati sono acidi?



16.2 Scrivete equazioni che indichino, per ognuno dei seguenti composti, le eventuali reazioni acido-base con sodio etossido:

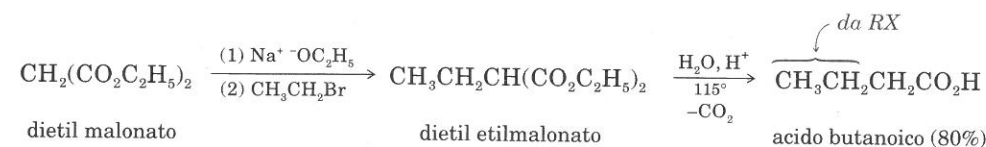
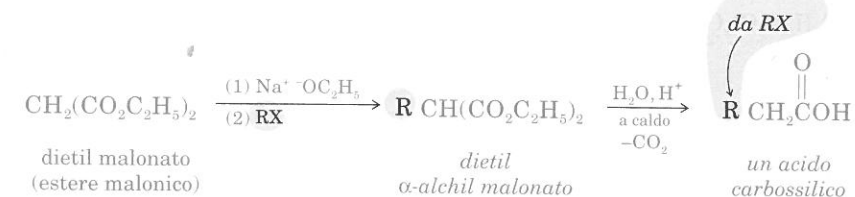


SEZIONE 16.2

Alchilazione dell'estere malonico

La reazione di un enolato con un alogenuro alchilico è una delle reazioni più versatili a disposizione del chimico organico. In questa sezione si dà enfasi all'alchilazione dell'estere malonico che permette di ottenere omologhi e derivati dell'acido acetico. (Nei seguenti esempi il gruppo R proviene da RX e il gruppo etilico è indicato con C_2H_5).

In generale:

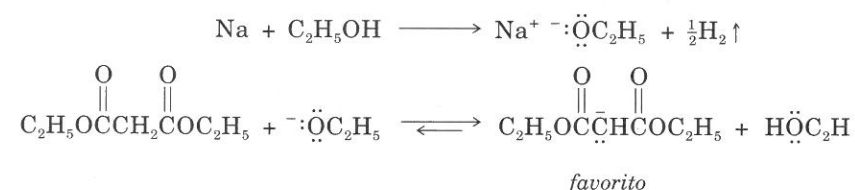


Questo metodo generale di preparazione degli acidi carbossilici consiste di una serie di reazioni: (1) formazione dell'enolato; (2) alchilazione; (3) idrolisi dell'estere ad acido β -dicarbossilico; (4) decarbossilazione.

Il procedimento di laboratorio è molto semplice, poiché questa serie di reazioni si può realizzare in un unico recipiente: i reagenti vengono aggiunti uno dopo l'altro, e si isola solo il prodotto finale. (In casi particolari, l'estere α -alchilato intermedio viene purificato prima dell'idrolisi e della decarbossilazione, per facilitare la purificazione dell'acido desiderato.) Esaminiamo in dettaglio i singoli passaggi della reazione.

A. Formazione dell'enolato

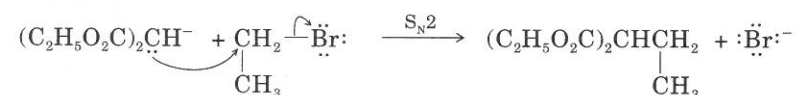
L'enolato dell'estere malonico si ottiene trattando l'estere con sodio etossido. Dapprima si scioglie il sodio metallico in etanolo anidro (non il solito etanolo 95%; perché?); si usa un eccesso di etanolo, che costituisce anche il solvente della reazione. Si aggiunge poi il dietil malonato. Lo ione etossido è una base più forte dello ione enolato, per cui l'equilibrio acido-base è spostato dalla parte dell'anione enolato, stabilizzato per risonanza.



L'enolato si può anche preparare usando NaH in un solvente aprotico, come benzene, dimetilformammide (DMF) o 1,2-dimetossietano.

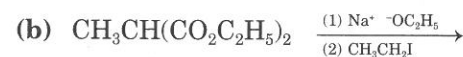
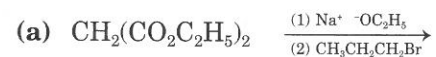
B. Alchilazione

La reazione di alchilazione è una sostituzione nucleofila di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Gli alogenuri metilici e i primari danno le rese migliori, mentre i secondari danno rese basse a causa di reazioni competitive di eliminazione. (Gli alogenuri terziari danno esclusivamente prodotti di eliminazione, e gli alogenuri arilici sono molto poco reattivi.)

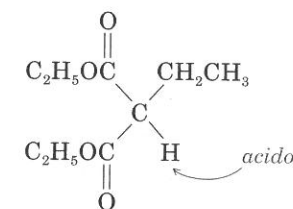


PROBLEMA PER LO STUDIO

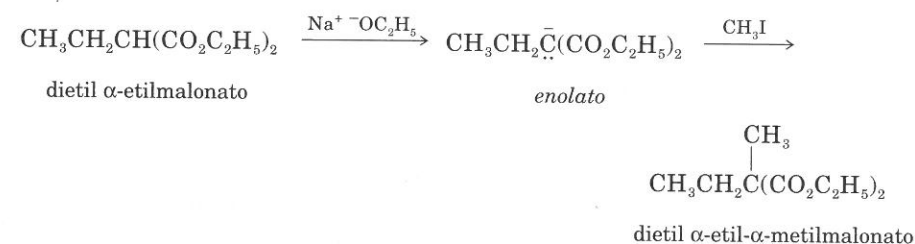
16.3 Indicate i prodotti finali delle seguenti reazioni:



Il prodotto di alchilazione del dietil malonato contiene ancora un atomo di idrogeno acido:



Anche il secondo atomo d'idrogeno può essere strappato da una base, e questo consente di effettuare una *seconda alchilazione* dell'estere malonico. Il secondo gruppo alchilico può essere uguale o diverso dal primo.



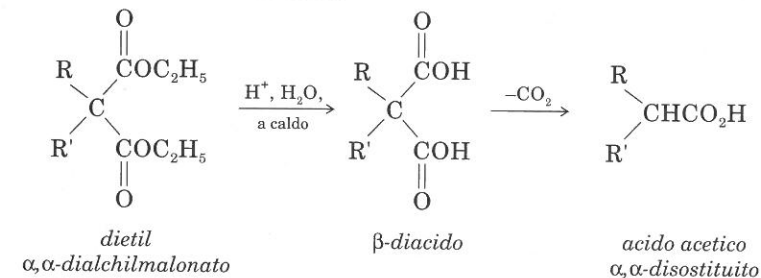
Il secondo atomo di idrogeno non è acido come il primo, e richiede condizioni di reazione molto più energiche. (Ad esempio, una base più forte dell'etossido, come NaH). A causa di questa differenza di reattività, il dietil malonato può venir selettivamente mono- o di-alchilato.

C. Idrolisi e decarbossilazione

Un acido carbossilico avente un gruppo carbonilico in posizione beta subisce decarbossilazione per effetto della temperatura; il meccanismo della decarbossilazione è stato già discusso (Sezione 14.9 C). L'idrolisi *acida* a caldo di un estere malonico (sostituito o non sostituito) dà un β -diacido che può subire decarbossilazione. (A volte la decarbossilazione avviene solo alla temperatura di distillazione del diacido.)



Idrolisi e decarbossilazione:



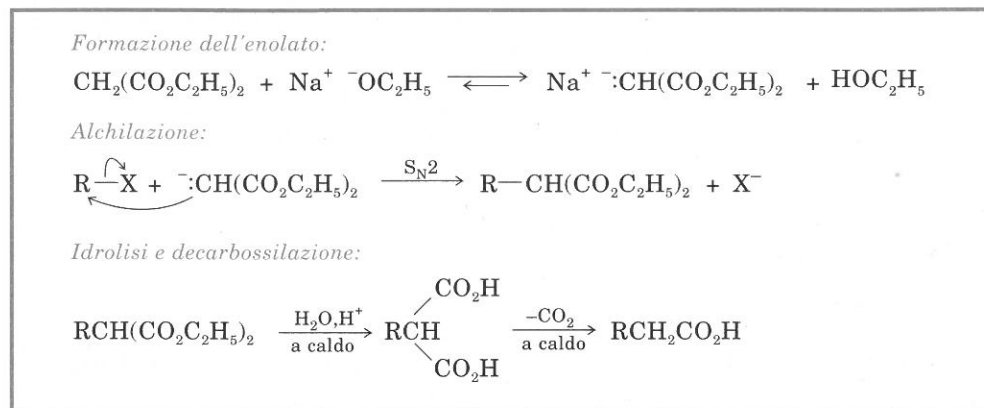
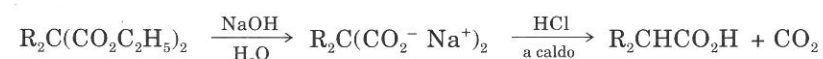


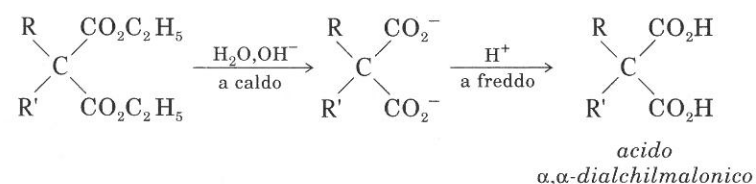
FIGURA 16.1 Alchilazione dell'estere malonico. L'alogenuro alchilico può essere primario, secondario, allilico o benzilico.

La resa in acido carbossilico può migliorare se il diestere viene dapprima idrolizzato in ambiente **basico**, e se il sale sodico formatosi viene riscaldato con acido acquoso.



Nel caso si desideri isolare l'acido bicarbossilico, si può ricorrere alla *saponificazione del diestere in ambiente basico, seguita da acidificazione senza riscaldamento*. Se si evita il riscaldamento, si rende meno probabile la reazione di decarbossilazione.

Saponificazione ed acidificazione:



La Figura 16.1 riassume i passaggi di una monoalchilazione dell'estere malonico.

PROBLEMI PER LO STUDIO

- 16.4 Scrivete le equazioni corrispondenti alle seguenti reazioni:
- saponificazione del dietil α -propilmalonato, seguita da acidificazione con HCl a freddo.
 - idrolisi del dietil α, α -dimetilmalonato con acido acquoso, a caldo.
- 16.5 Scrivete il meccanismo della decarbossilazione dell'acido metilmalonico.

SEZIONE 16.3

Alchilazione dell'estere acetacetico

Oltre all'enolato dell'estere malonico, altri enolati si prestano ad essere alchilati in reazioni di tipo $\text{S}_\text{N}2$, con alogenuri metilici o primari. Un enolato di largo

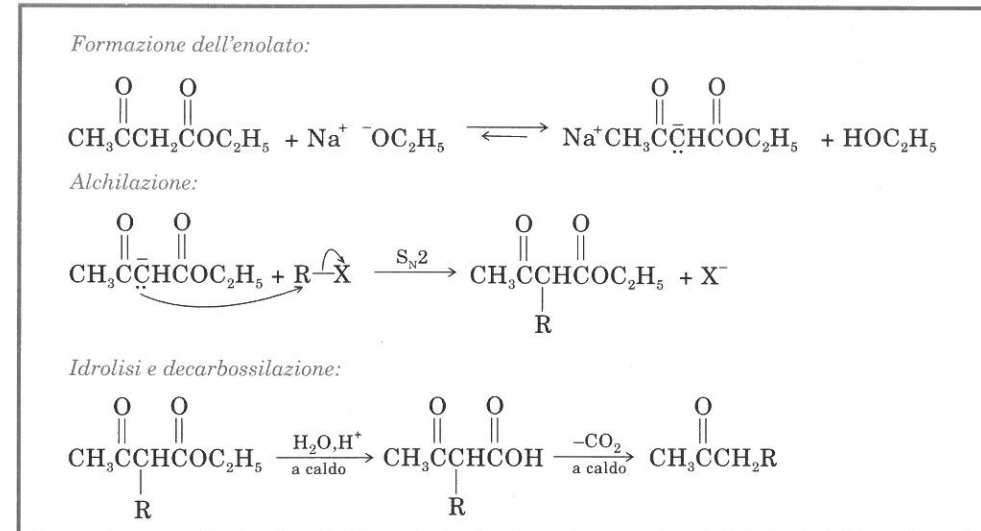
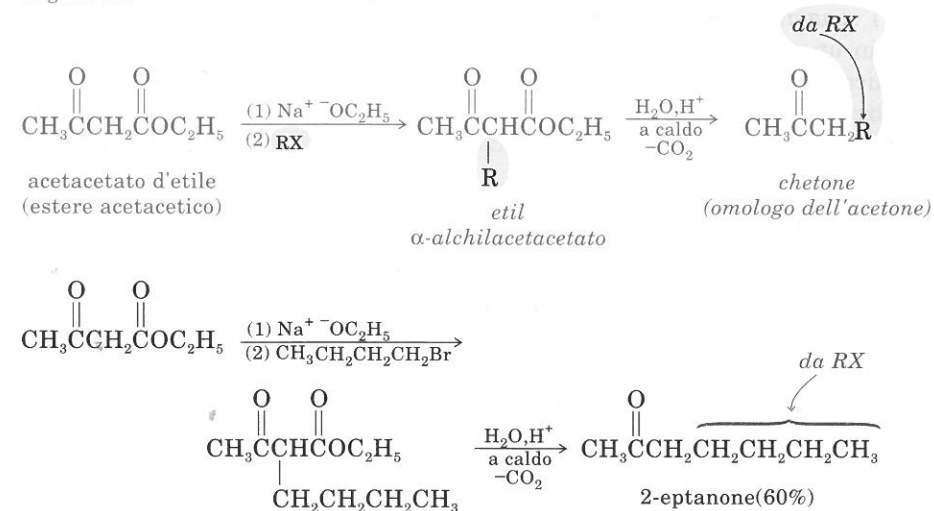


FIGURA 16.2 Alchilazione dell'estere acetacetico. L'alogenuro alchilico può essere primario, secondario, allilico o benzilico.

uso è quello che si ottiene dall'acetacetato d'etile (estere acetacetico). L'alchilazione dell'estere acetacetico offre un *metodo per la preparazione di chetoni*.

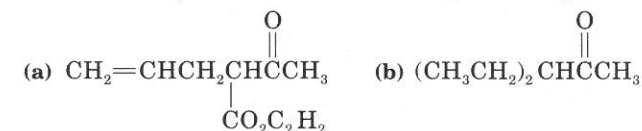
In generale:



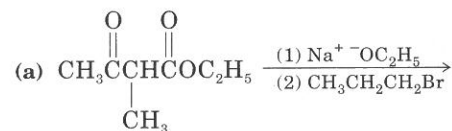
La sintesi acetacetica dei chetoni procede in modo simile ad una sintesi malonica di acidi carbossilici. (Figura 16.2).

PROBLEMI PER LO STUDIO

- 16.6 Dimostrate la possibilità di ottenere i seguenti composti dall'estere acetacetico:



16.7 L'estere acetacetico si può mono- o di-alchilare; anche altri β -chetoesteri si possono usare in reazioni di questo tipo. Scrivete tutti i passaggi delle seguenti reazioni:



SEZIONE 16.4

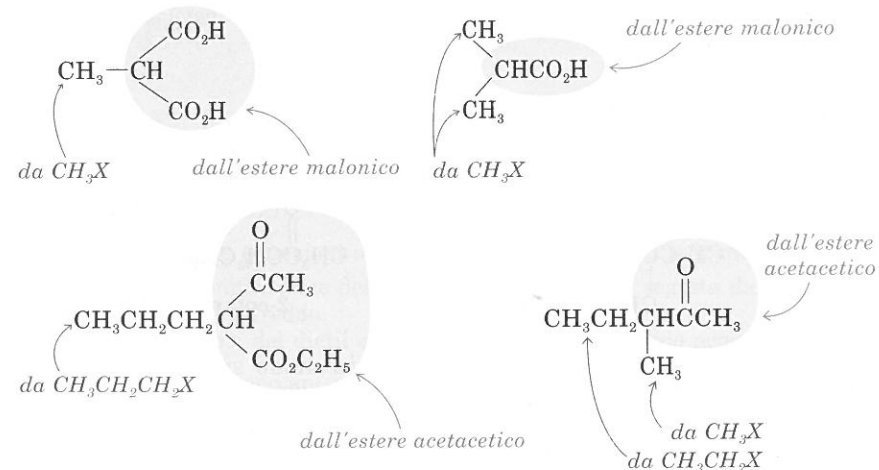
Sintesi mediante reazioni di alchilazione

A. Sintesi mediante l'estere malonico e l'estere acetacetico

In generale, i prodotti che si ottengono nelle reazioni di alchilazione degli esteri malonico e acetacetico sono acidi carbossilici e chetoni. Tuttavia, in particolari condizioni di *temperatura e di pH*, si possono isolare *diacidi, diesteri, chetoacidi e chetoesteri*. I vari tipi di prodotti che si formano tramite l'alchilazione degli esteri malonico e acetacetico sono riassunti in Figura 16.3.

Mentre è abbastanza facile prevedere i prodotti di reazione quando si siano scelti i reagenti, è relativamente più difficile decidere quali reagenti si devono usare in un progetto di sintesi.

Ricordate che un problema di sintesi va risolto "all'indietro". Se si tratta di sintetizzare un composto mediante una reazione di alchilazione, prima è opportuno scegliere il composto dicarbonilico, poi va scelto l'alogenuro alchilico.



Esempio. Per scrivere correttamente le equazioni relative alla sintesi del 3-metil-2-pentanone, è utile procedere nel seguente modo:

1. scrivere la struttura del prodotto desiderato;
2. decidere quale reagente β -dicarbonilico si deve usare;

3. individuare gli alogenuri alchilici necessari.

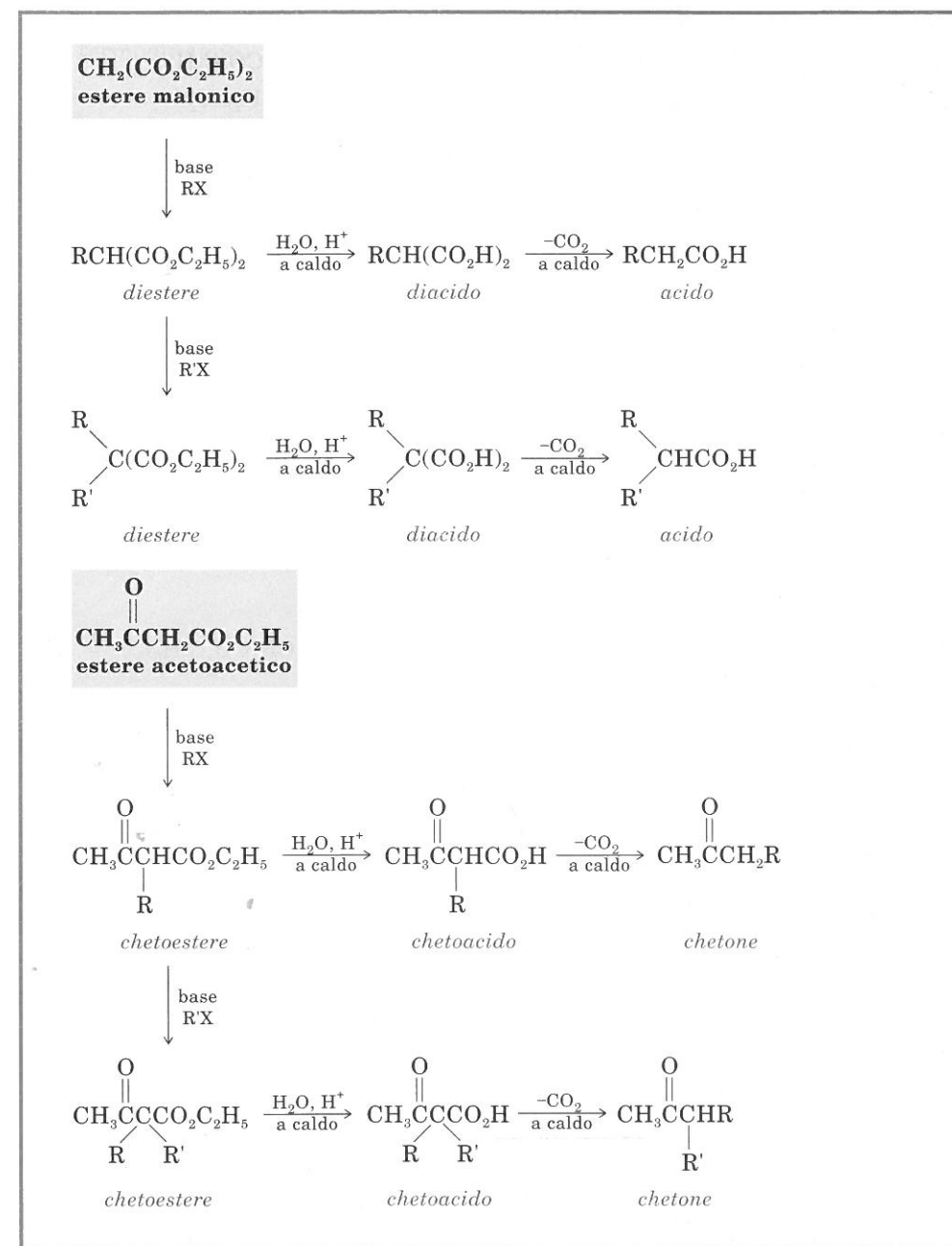
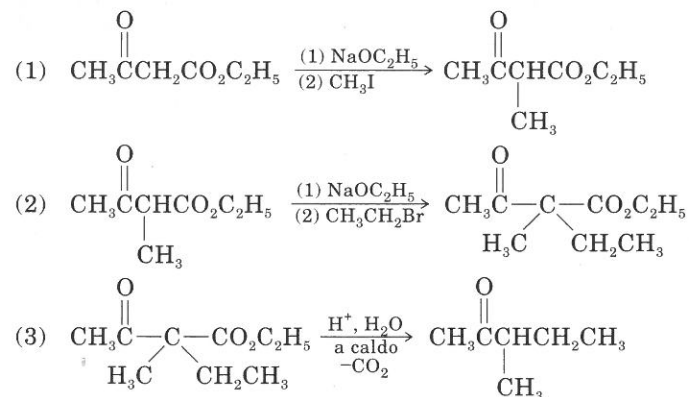


FIGURA 16.3 Prodotti che si possono ottenere dall'estere malonico e dall'estere acetacetico, mediante alchilazione.

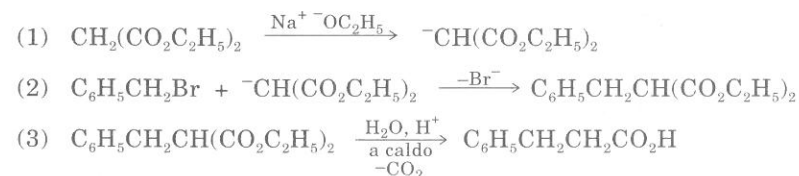
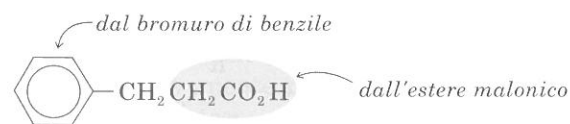
Poiché il prodotto desiderato è un chetone, il reagente β -dicarbonilico è l'estere acetacetico. Gli alogenuri alchilici necessari sono CH_3X e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}$. Ora si possono scrivere le equazioni:



PROBLEMA CAMPIONE

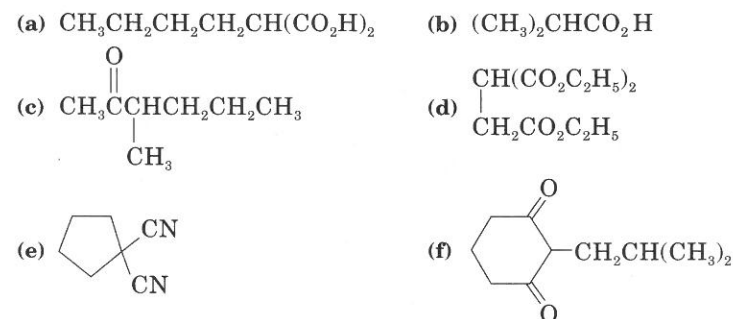
Suggerite una serie di reazioni adatta alla sintesi dell'acido 3-fenilpropanoico.

Soluzione:



PROBLEMA PER LO STUDIO

16.8 Delineate la sintesi dei seguenti composti, utilizzando reazioni di alchilazione:

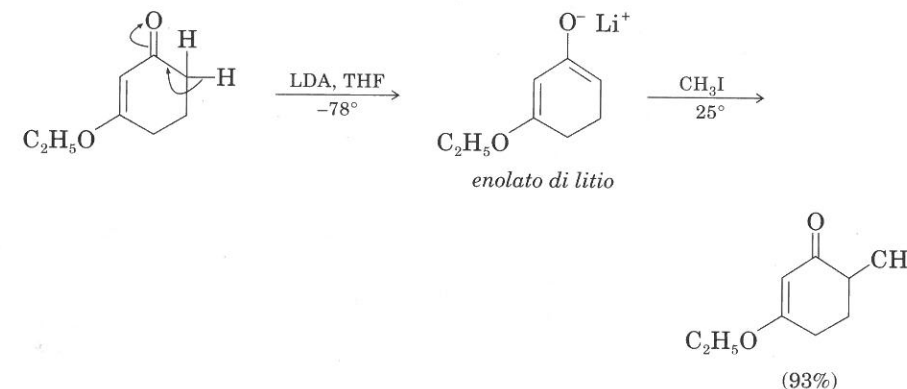
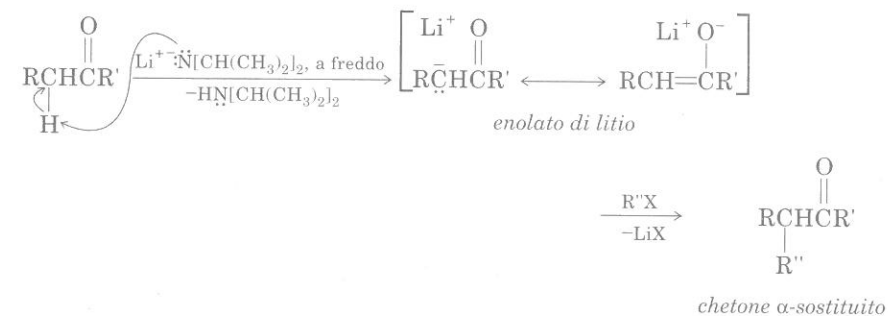


B. Reazioni di alchilazione di altri composti carbonilici

Chetoni ed esteri con un solo gruppo $\text{C}=\text{O}$ ed almeno un idrogeno in alfa, possono venir alchilati in questa posizione. Poiché è presente un solo gruppo attivante, è necessario usare una base più forte di un alcossido, ad esempio: litio diisopropilammide (LDA).

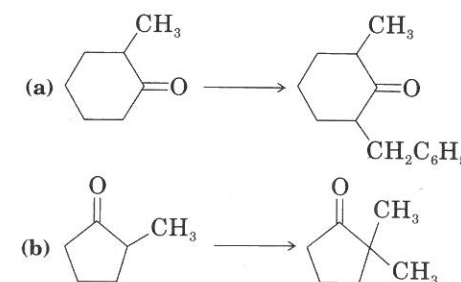
Le reazioni degli enolati di litio possono venir eseguite a temperature molto basse. In queste condizioni, l'equilibrio tra possibili enolati diversi viene ridotto al minimo. Queste reazioni si svolgono sotto controllo cinetico (della velocità) e non termodinamico (dell'equilibrio), quale si ha per altri enolati.

In generale:



PROBLEMA PER LO STUDIO

16.9 Suggerite delle reazioni di alchilazione per effettuare le seguenti trasformazioni:

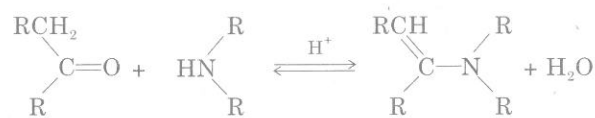


SEZIONE 16.5

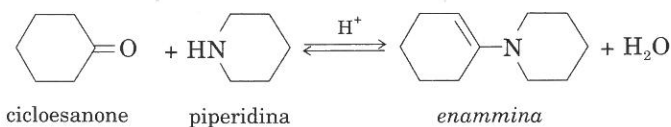
Alchilazione ed acilazione di enammine

Le **enammine**, prodotti di reazione di ammine secondarie con aldeidi e chetoni (Sezione 13.6B), contengono un atomo di carbonio nucleofilo che si presta a reazioni di alchilazione.

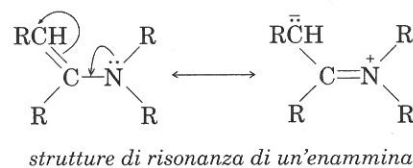
Formazione di un'enammina:



chetone ammina secondaria enammina

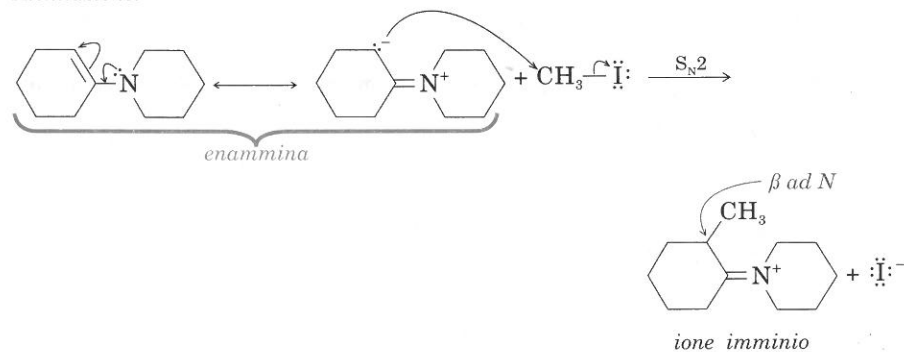


L'azoto di un'enammina ha i due elettroni non condivisi coniugati con il doppio legame, in un sistema *di tipo allilico*. Le strutture di risonanza dell'enammina indicano che il carbonio β all'azoto ha una parziale carica negativa.



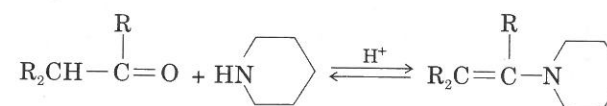
Il carbonio β ha un carattere carbanionico e può agire da nucleofilo. Per esempio, per reazione con un alogenuro alchilico quale CH_3I , l'enammina sposta l'alogeno in una reazione $\text{S}_{\text{N}}2$, e viene alchilata all'atomo di carbonio in posizione β all'azoto.

Alchilazione:

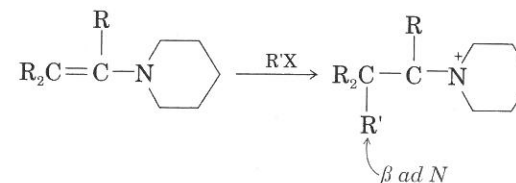


Lo ione imminio si idrolizza facilmente e dà un chetone. Il risultato complessivo della serie di reazioni è l'alchilazione di un chetone in posizione α .

Preparazione dell'enammina:



Alchilazione:



Idrolisi:

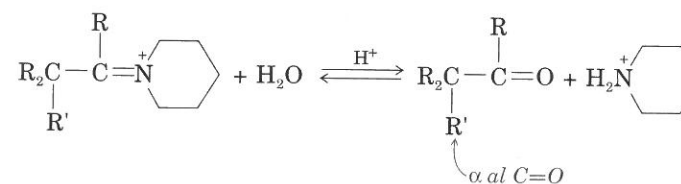
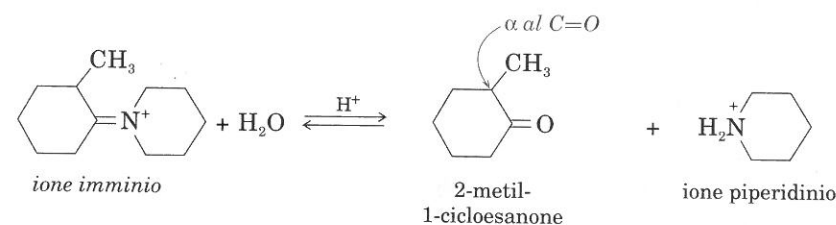


FIGURA 16.4 Sintesi di un'enammina e suo impiego in reazioni di alchilazione o di acilazione. (L'alogenuro alchilico deve essere molto reattivo, ad es. metilico, benzilico o allilico).

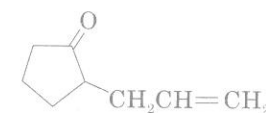
Idrolisi:



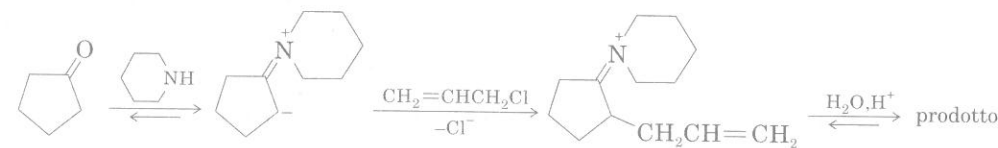
Una sintesi generalizzata di un chetone da un'enammina si può schematizzare come in Figura 16.4.

PROBLEMA CAMPIONE

Indicare i passaggi della preparazione del seguente chetone usando come intermedio l'enammina della piperidina.

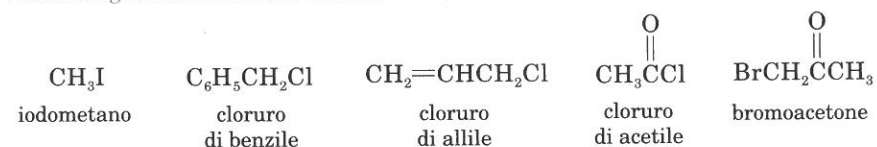


Soluzione:



In una sintesi che ha come intermedio un'enammina, l'enammina stessa è un nucleofilo piuttosto debole (Perché?), che partecipa ad una reazione di alchilazione di tipo S_N2 . Non ci si deve meravigliare che solo gli alogenuri più reattivi (benzilici, allilici, α -carbonilici, iodometano) operino l'alchilazione.

Alcuni alogeno-derivati molto reattivi:



Le reazioni delle enammine con alogenuri acilici e con composti α -alogeno-carbonilici sono analoghe alle reazioni di alchilazione. Si noti che i prodotti finali (dopo idrolisi) sono sempre chetoni α sostituiti.

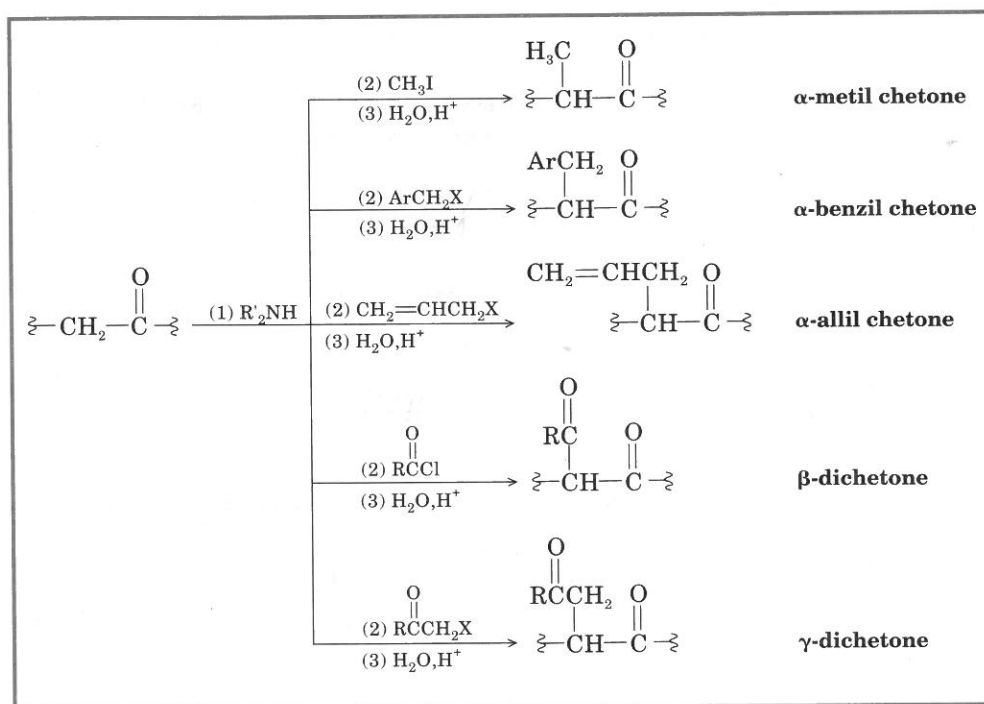
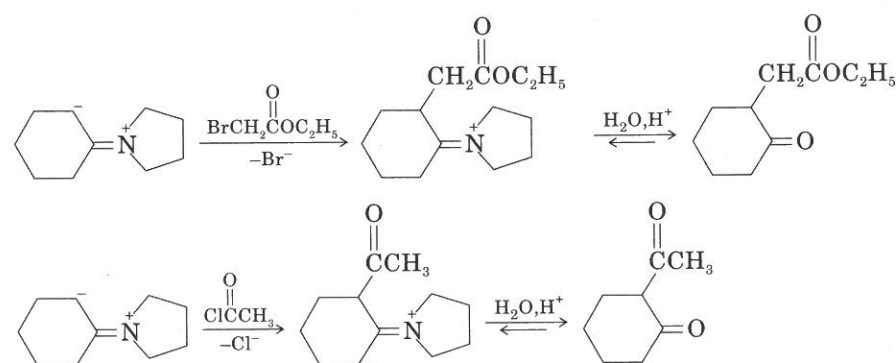
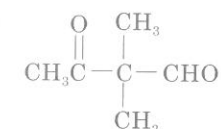


FIGURA 16.5 Prodotti ottenibili per alchilazione e acilazione di un'enammina.

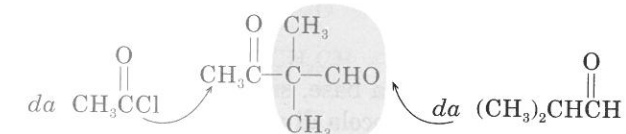
La Figura 16.5 riassume i prodotti ottenibili con le enammine.

PROBLEMA CAMPIONE

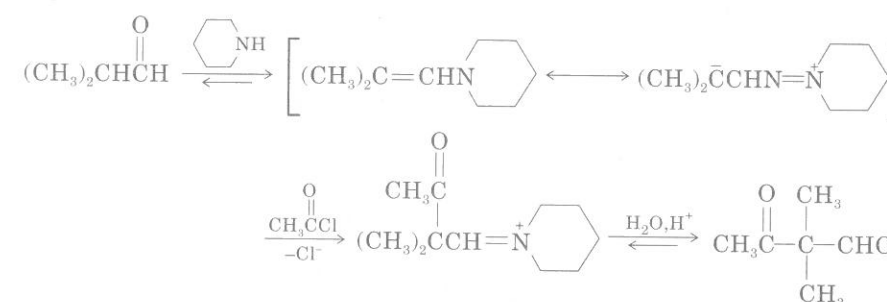
Come si può preparare il seguente composto attraverso un'enammina?



Soluzione:



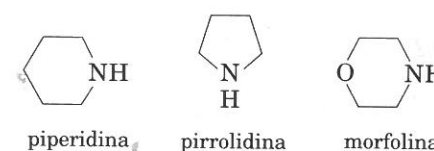
Sequenza delle reazioni:



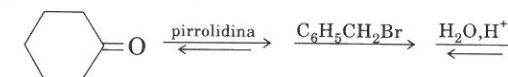
PROBLEMI PER LO STUDIO

16.10 Le enammine usate nelle sintesi sono, in generale, quelle che si ottengono da ammine secondarie cicliche. Suggeste una spiegazione di questo dato.

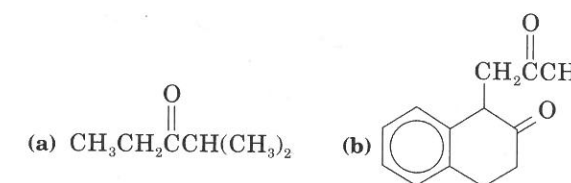
Tre ammine cicliche usate nella sintesi delle enammine:



16.11 Completate la reazione:



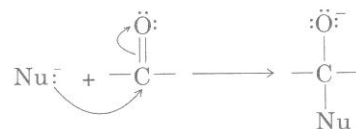
16.12 Scrivete equazioni complete della preparazione dei seguenti composti attraverso le enammine.



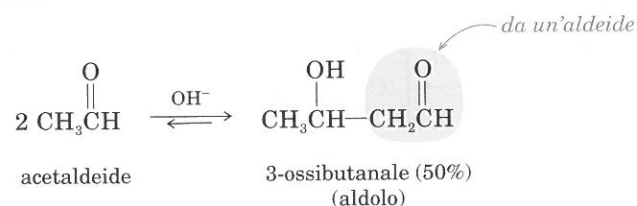
SEZIONE 16.6

Condensazioni aldoliche

Un legame C—C si può formare, oltre che in reazioni nucleofile sul carbonio di un alogenuro alchilico, o elettrofile, dei tipi descritti nelle Sezioni 16.2-16.5, anche per attacco nucleofilo al carbonio parzialmente positivo di un gruppo carbonilico. Alle reazioni di enolati e di analoghi anioni con i composti carbonilici è dedicata la parte che resta di questo capitolo.

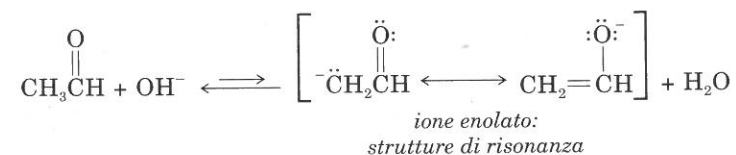


Se un'aldeide viene trattata con una base, si origina il corrispondente enolato: l'enolato può reagire con un'altra molecola di aldeide, attaccando il gruppo carbonilico di questa. Il risultato è l'aggiunta di una molecola di aldeide ad un'altra.

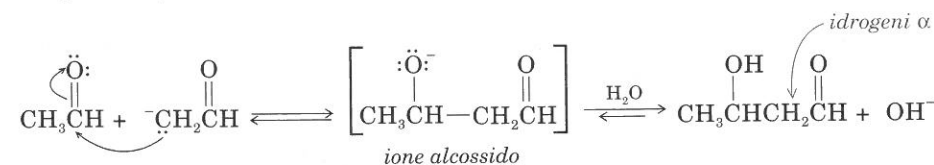


Questa reazione è nota come **condensazione aldolica**. Il nome *aldolo*, derivante da *aldeide* e *alcol*, si riferisce al prodotto che è una β -idrossialdeide. Sono dette **reazioni di condensazione** le reazioni in cui due o più molecole (spesso uguali o dello stesso tipo) si legano per dare una molecola più complessa, con o senza perdita di molecole piccole (quali l'acqua).

Esaminiamo ora come procede una condensazione aldolica. Trattando l'acetaldeide con una soluzione diluita acquosa di NaOH, si forma una piccola quantità di ioni enolato. La reazione è reversibile, e se gli ioni enolato subiscono una reazione, se ne formano degli altri.



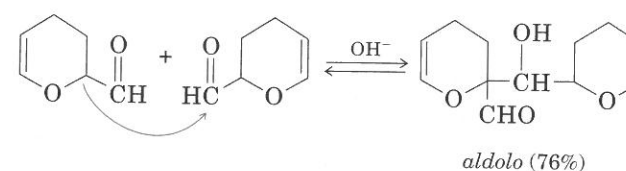
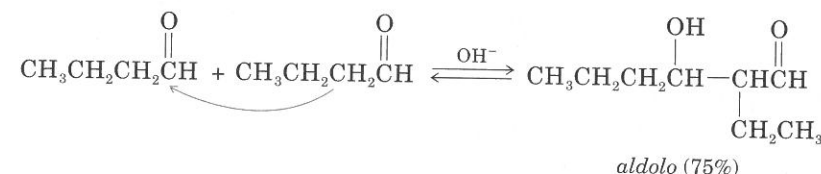
Uno ione enolato reagisce con una molecola di acetaldeide addizionandosi al carbonile e formando uno ione alcossido: questo strappa un protone all'acqua e dà il prodotto, l'aldolo.



La condensazione aldolica richiede che l'aldeide abbia un atomo di idrogeno sul carbonio in posizione α rispetto al carbonile, per poter dar luogo alla formazione dello ione enolato in ambiente basico.

L'aldolo è un prodotto dimerico, in cui sono presenti un gruppo carbonilico e α -idrogeni; esso è in grado di formare trimeri, tetrameri e polimeri, prodotti secondari della condensazione aldolica. Per semplicità, indicheremo solo i composti dimerici, trascurando i prodotti a peso molecolare più elevato.

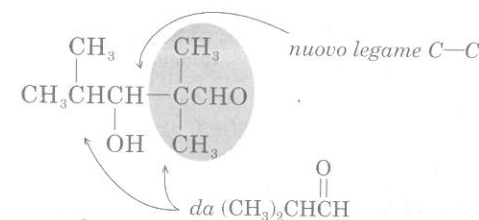
Altre aldeidi subiscono un'auto-condensazione analogamente all'acetaldeide. I chetoni, d'altra parte, subiscono auto-condensazione molto lentamente e, all'equilibrio, il prodotto di condensazione del chetone è molto sfavorito. (Perché?) Anche se vi sono numerosi procedimenti di laboratorio che permettono di ottenere prodotti di condensazione dai chetoni, la condensazione delle aldeidi è molto più generale, e ci occuperemo solo di questa. Ecco altri due esempi di condensazione aldolica:



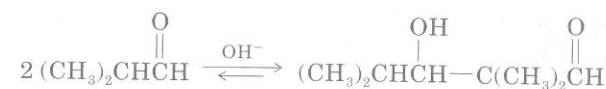
PROBLEMA CAMPIONE

Applicare la condensazione aldolica alla sintesi di 3-ossi-2,2,4-trimetilpentanale.

Soluzione: Si scrive la struttura desiderata e si individua la posizione del legame C—C che si forma nella condensazione.

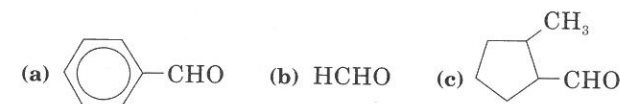


Si scrive l'equazione.



PROBLEMI PER LO STUDIO

16.13 Quale delle seguenti aldeidi subisce auto-condensazione? Spiegate.

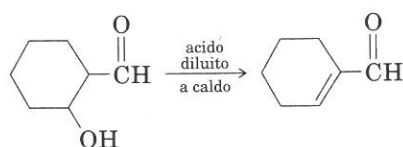
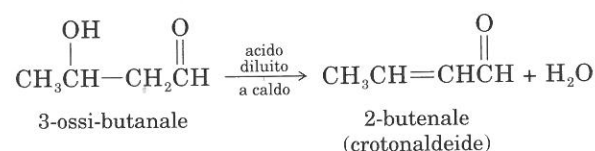




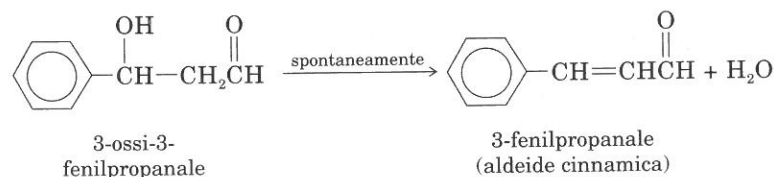
16.14 Scrivete le strutture dei prodotti di auto-condensazione di: (a) acetone; (b) 3-metilbutanale.

A. Disidratazione degli aldoli

Un composto β -ossicarbonilico subisce facilmente disidratazione perché dà origine ad un prodotto in cui un doppio legame è coniugato con il carbonile. Per questo motivo, il prodotto di una condensazione aldolica può evolvere molto facilmente verso un'aldeide α,β -insatura.

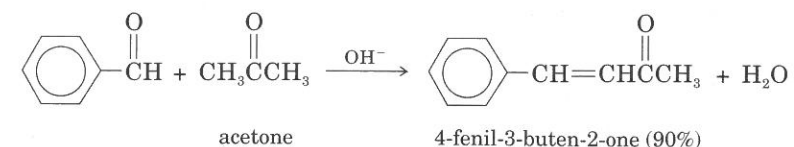
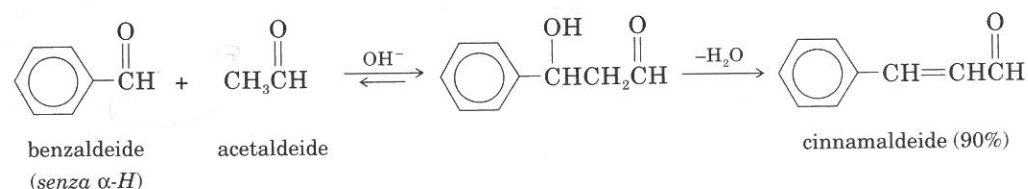


Se la disidratazione può portare ad un derivato in cui un doppio legame è coniugato con un anello aromatico, essa avviene spesso spontaneamente persino in soluzione basica.



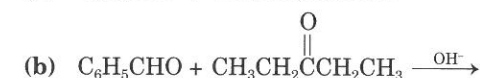
B. Condensazioni aldoliche incrociate

Un'aldeide priva di α -idrogeni non può dare uno ione enolato e quindi non può dimerizzare a derivato aldolico. Tuttavia, se tale aldeide si trova in presenza di un'aldeide che ha α -idrogeni, vi può essere condensazione tra di esse. Questa reazione è una **condensazione aldolica incrociata**. La condensazione incrociata è utile quando uno solo dei composti carbonilici ha α -idrogeni, altrimenti si ottengono miscele troppo complesse. Aldeidi prive di α -idrogeni danno prodotti di condensazione incrociata con metilchetoni (vedi il secondo dei seguenti esempi).



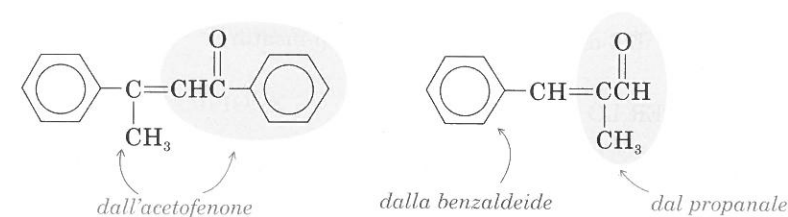
PROBLEMA PER LO STUDIO

16.15 Indicate i prodotti principali che vi attendete da:



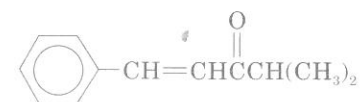
C. Applicazioni della condensazione aldolica

In una condensazione aldolica si possono ottenere due tipi di prodotti: (1) β -ossialdeidi e β -ossichetoni; (2) aldeidi e chetoni α,β -insaturi (Figura 16.6). Se si vuole ottenere uno di questi composti, si devono identificare i gruppi funzionali presenti, e scegliere opportunamente i composti carbonilici da usare come reagenti.



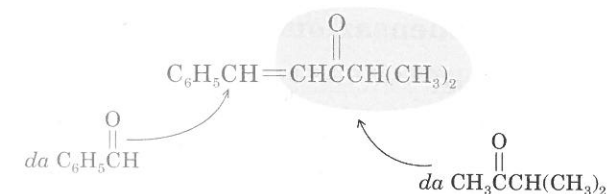
PROBLEMA CAMPIONE

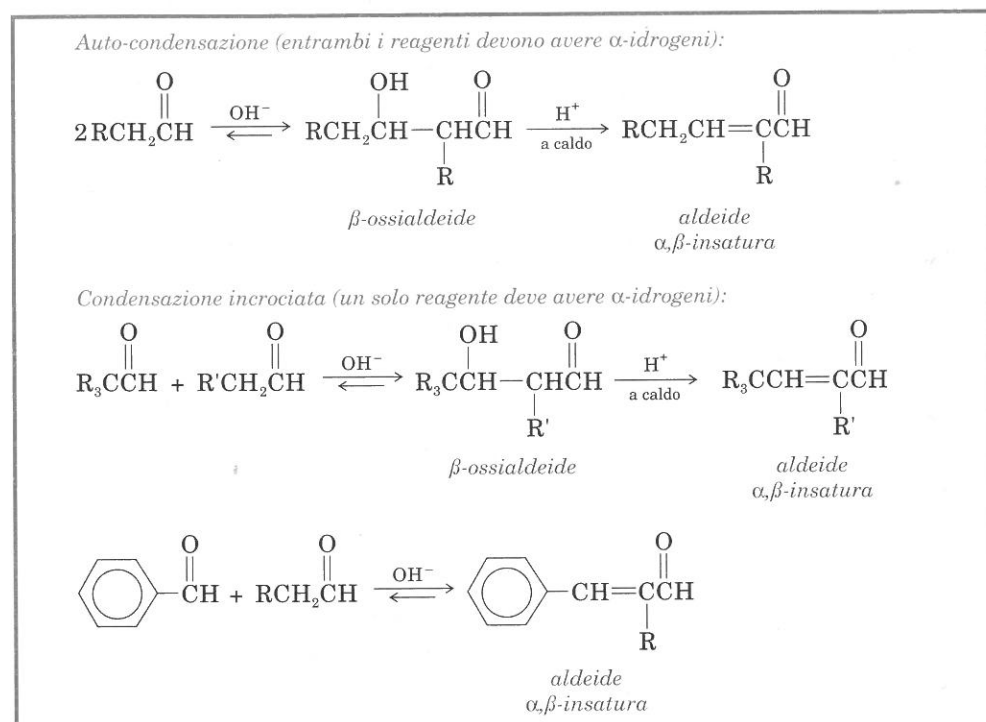
Il seguente chetone si può preparare con resa del 90% mediante condensazione aldolica incrociata:



Che reagenti si devono usare?

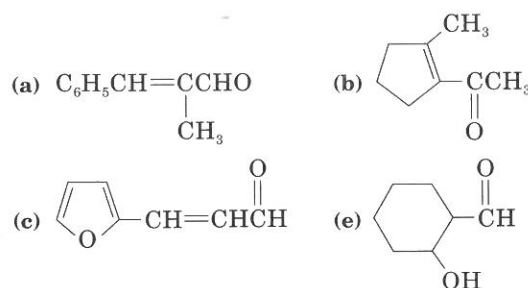
Soluzione:



FIGURA 16.6 Sintesi di β -ossialdeidi e di aldeidi α,β -insature.

PROBLEMA PER LO STUDIO

16.16 Suggerite semplici sintesi dei seguenti composti, usando come reagenti aldeidi e chetoni.



SEZIONE 16.7

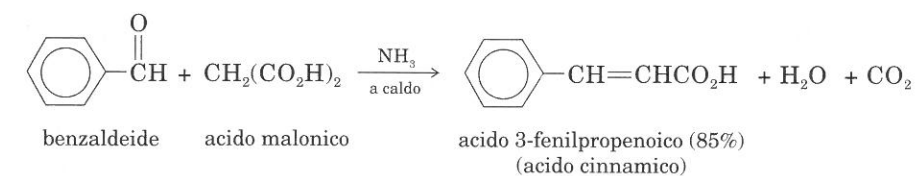
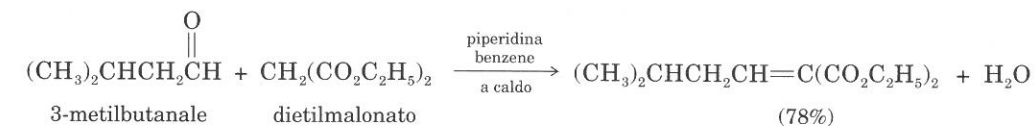
Reazioni analoghe alla condensazione aldolica

A. Condensazione di Knoevenagel

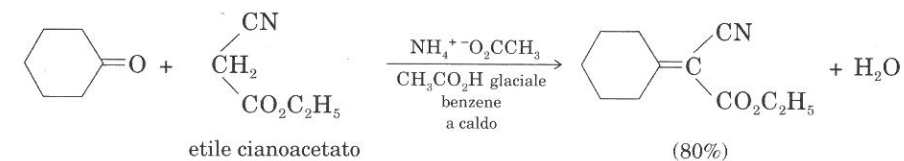
Le condensazioni aldolica e aldolica incrociata richiedono due composti carbonilici, dei quali almeno uno deve avere α -idrogeni. La **condensazione di Knoevenagel** è analoga: avviene tra un'aldeide ed un composto con idrogeni alfa

a due gruppi attivanti (quali $\text{C}=\text{O}$ o $\text{C}\equiv\text{N}$). Si usa come catalizzatore NH_3 o un'ammina; in queste condizioni anche l'acido malonico reagisce, come indicato nel secondo dei seguenti esempi.

Condensazioni di Knoevenagel:

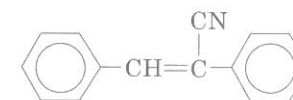


Una variante della reazione di Knoevenagel consente la condensazione dei chetoni, meno reattivi delle aldeidi, con composti aventi α -idrogeni particolarmente acidi, ad esempio il cianoacetato d'etile ($pK_a = 9$). (Il dietilmalonato ha $pK_a = 11$).

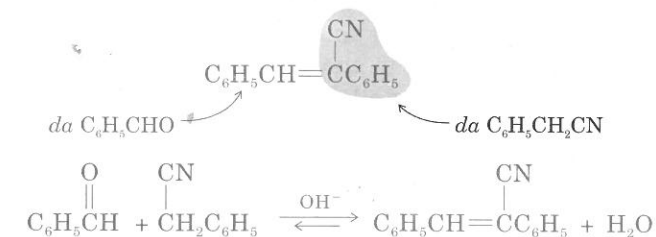


PROBLEMA CAMPIONE

Come preparereste il seguente composto?

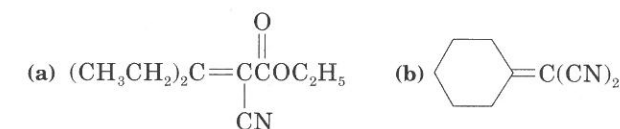


Soluzione:



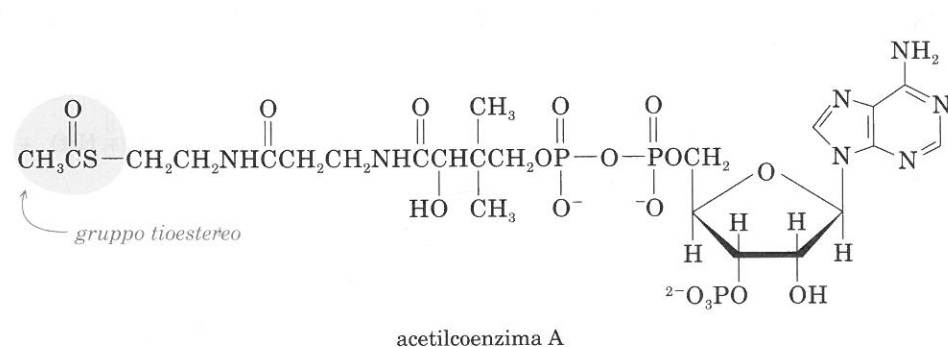
PROBLEMA PER LO STUDIO

16.17 Indicate metodi di sintesi dei seguenti composti:



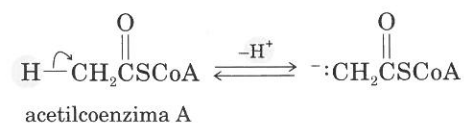
B. Una condensazione biologica di tipo aldolico

Gli esteri in cui è presente un gruppo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-$ vengono chiamati **tioesteri**. Questi composti danno luogo a reazioni, come quella di idrolisi, analoghe a quelle dei normali esteri. L'**acetilcoenzima A**, importante nelle reazioni biologiche, è un tioestere.

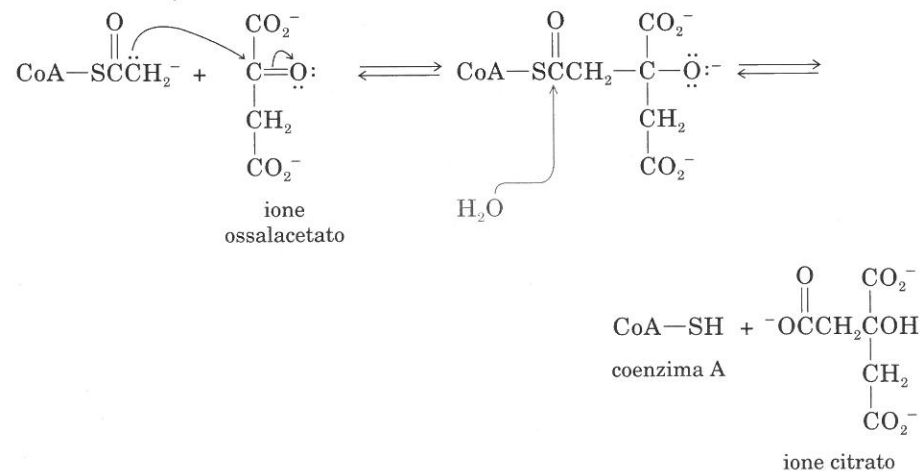


Un protone del gruppo acetilico (a sinistra nella formula precedente) dell'acetilcoenzima A può venire allontanato enzimaticamente. L'enolato che ne risulta partecipa a numerose trasformazioni biologiche. Può, ad esempio, dare una condensazione di tipo aldolico addizionandosi ad un gruppo carbonilico. Come si può vedere nello schema seguente, l'acetilcoenzima A perde un protone, il carbanione che si forma compie un attacco nucleofilo sul $\text{C}=\text{O}$ dell'anione ossalacetato e il composto ottenuto per idrolisi del gruppo tioestereo dà lo ione citrato e il coenzima A (abbreviato HSCoA).

Perdita enzimatica del protone:



Attacco nucleofilo e idrolisi del tioestere:



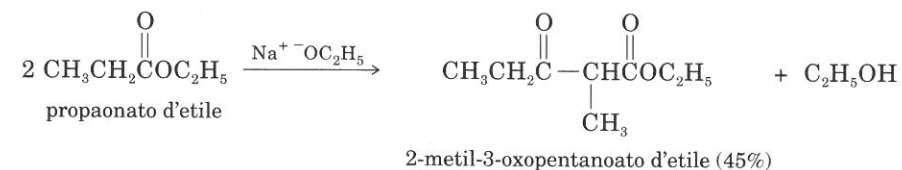
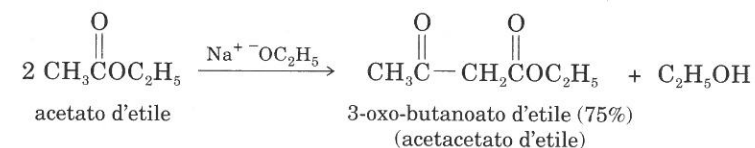
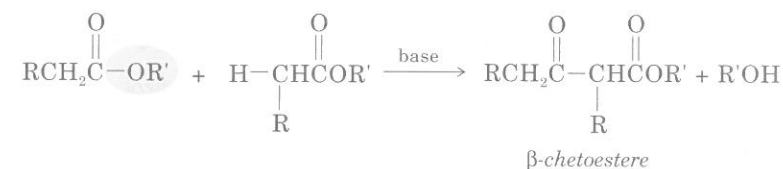
SEZIONE 16.8

Condensazione di esteri

A. Condensazione di Claisen

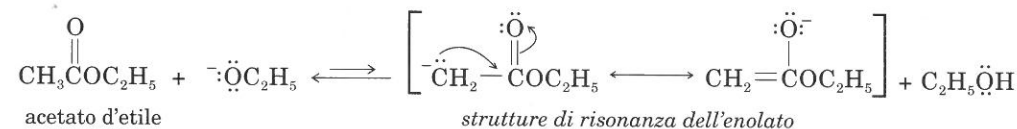
Gli esteri con atomi di idrogeno in posizione α subiscono reazioni di autocondensazione e danno β -chetoesteri. Questa reazione è simile ad una condensazione aldolica; per il carattere di gruppo uscente del gruppo $-\text{OR}$ dell'estere, si ottengono prodotti di *sostituzione* invece che di *addizione*. La condensazione di esteri semplici, come nei seguenti esempi, è nota come **condensazione di Claisen**.

In generale:



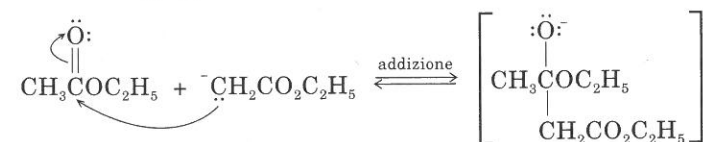
Si ha dapprima la *formazione dell'enolato dell'estere* per reazione acido-base con lo ione alcossidico. (Si usa come base un alcossido, piuttosto che un idrossido, per evitare la saponificazione dell'estere). Come nella condensazione aldolica, si ha una bassa concentrazione di enolato poiché questo enolato (con un solo carbonile) è una base più forte dello ione alcossido.

Formazione dell'enolato:

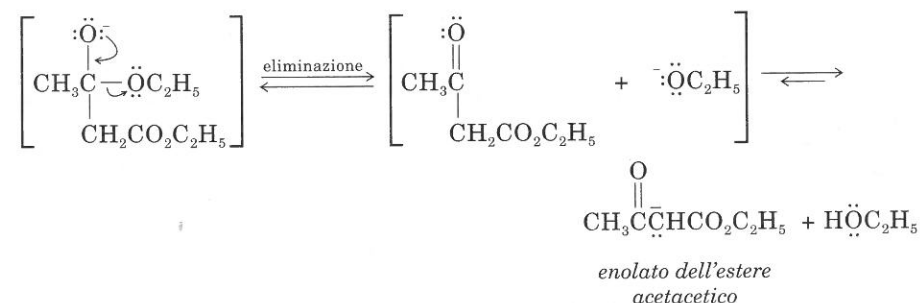


Il carbonio nucleofilo dell'enolato attacca quindi il gruppo carbonilico estereo, in una tipica addizione nucleofila al carbonile; l'addizione dell'enolato è seguita da eliminazione di ROH. In conclusione, si ha una sostituzione nucleofila acilica, del tipo incontrato al Capitolo 15.

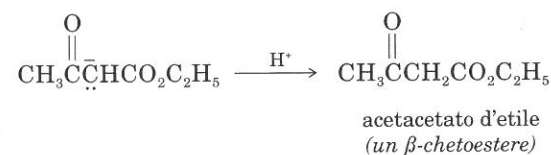
Addizione al gruppo carbonilico:



Eliminazione di ROH:

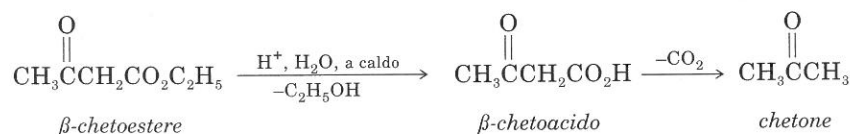


Il β -chetoestere che si forma è piú acido di un alcol perché ha due idrogeni in alfa a due carbonili. Il prodotto della condensazione è quindi un sale, l'enolato del β -chetoestere, ed è proprio la formazione di questo ione stabilizzato per risonanza, il passaggio che porta la serie di reazioni al completamento. Il β -chetoestere libero si ottiene per acidificazione della miscela con un acido minerale diluito, a freddo.



Per riscaldamento in soluzione acida, un β -chetoestere può subire idrolisi e successiva decarbossilazione:

Idrolisi e decarbossilazione:



PROBLEMA CAMPIONE

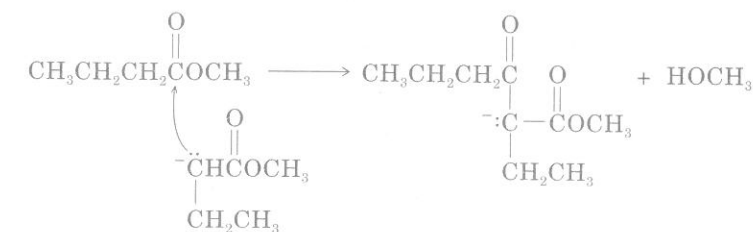
Individuate il prodotto di condensazione che si ottiene dal metil butanoato con metossido di sodio come base, e successiva acidificazione.

Soluzione:

1. Si scrive la struttura dell'estere e quella dell'enolato.



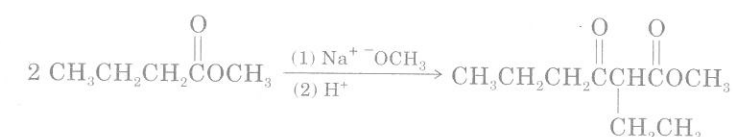
2. Si scrive l'equazione di attacco nucleofilo con eliminazione di ROH.



3. Si indica l'effetto dell'acidificazione:

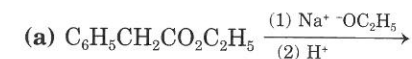


4. Si scrivono le equazioni della trasformazione complessiva:



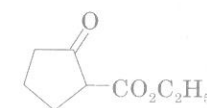
PROBLEMA PER LO STUDIO

16.18 Completate le seguenti equazioni:

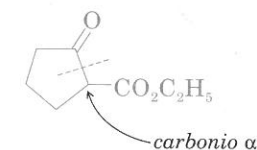


PROBLEMA CAMPIONE

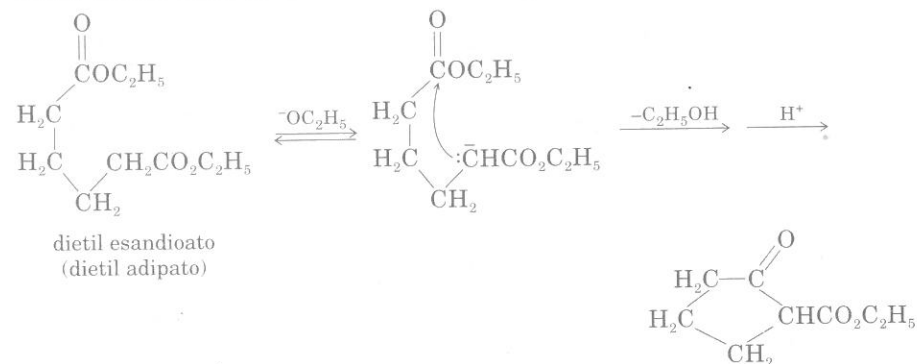
Una condensazione simile a quella di Claisen, la **ciclizzazione di Dieckmann**, permette di ottenere chetoni ciclici da diesteri. Da che diestere si può ottenere il seguente composto?



Soluzione: Poiché il gruppo chetonico si origina per attacco da parte di un carbonio alfa, l'anello deve chiudersi nella posizione segnata:

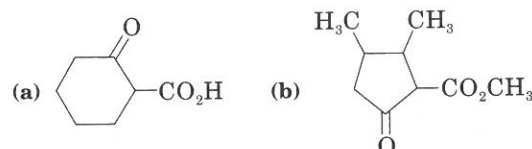


Perciò si deve usare come diestere il dietil adipato.



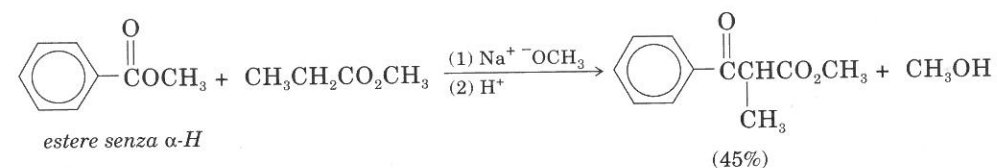
PROBLEMA PER LO STUDIO

16.19 Descrivete con equazioni la preparazione dei seguenti composti ciclici da reagenti a catena aperta:

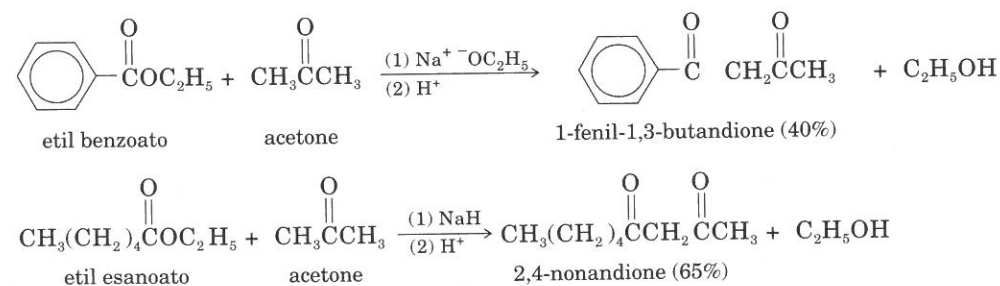


B. Condensazioni di Claisen incrociate

Nella condensazione di Claisen si possono usare due esteri diversi. Se uno solo ha α -idrogeni, si evitano miscele troppo complesse.



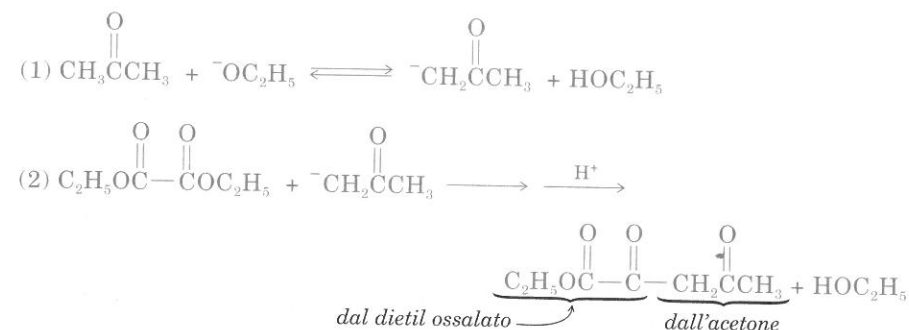
Analoghe condensazioni incrociate si possono effettuare tra chetoni ed esteri. L' α -idrogeno di un chetone è rimosso preferenzialmente perché un chetone è più acido di un estere; di conseguenza, la condensazione incrociata chetone-estere è favorita rispetto all'auto-condensazione dell'estere.



PROBLEMA CAMPIONE

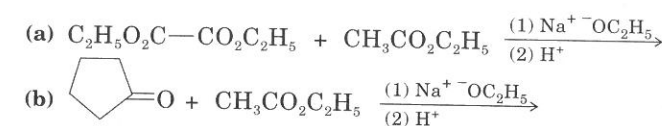
Una miscela di acetone e di dietil ossalato ($C_2H_5O_2C-CO_2C_2H_5$) viene addizionata ad una soluzione di sodio etossido in etanolo. Quando la reazione è terminata, si acidifica con HCl diluito e si ottiene, con resa del 60%, un prodotto di condensazione. Qual è la sua struttura?

Soluzione:



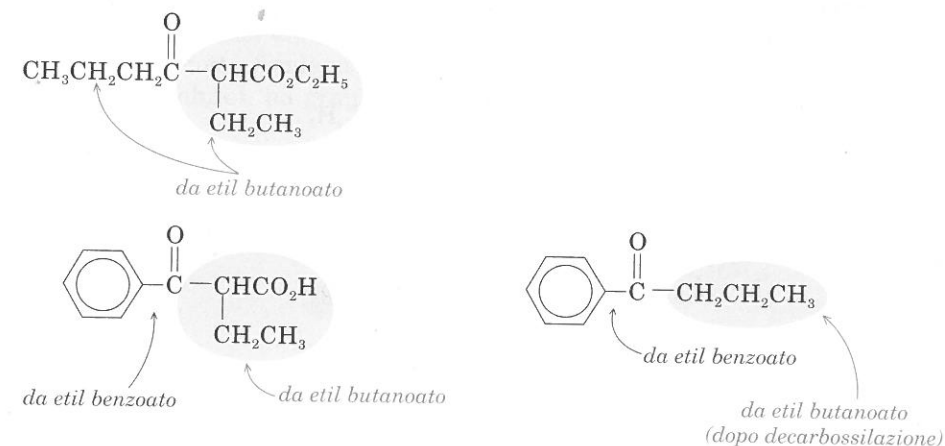
PROBLEMA PER LO STUDIO

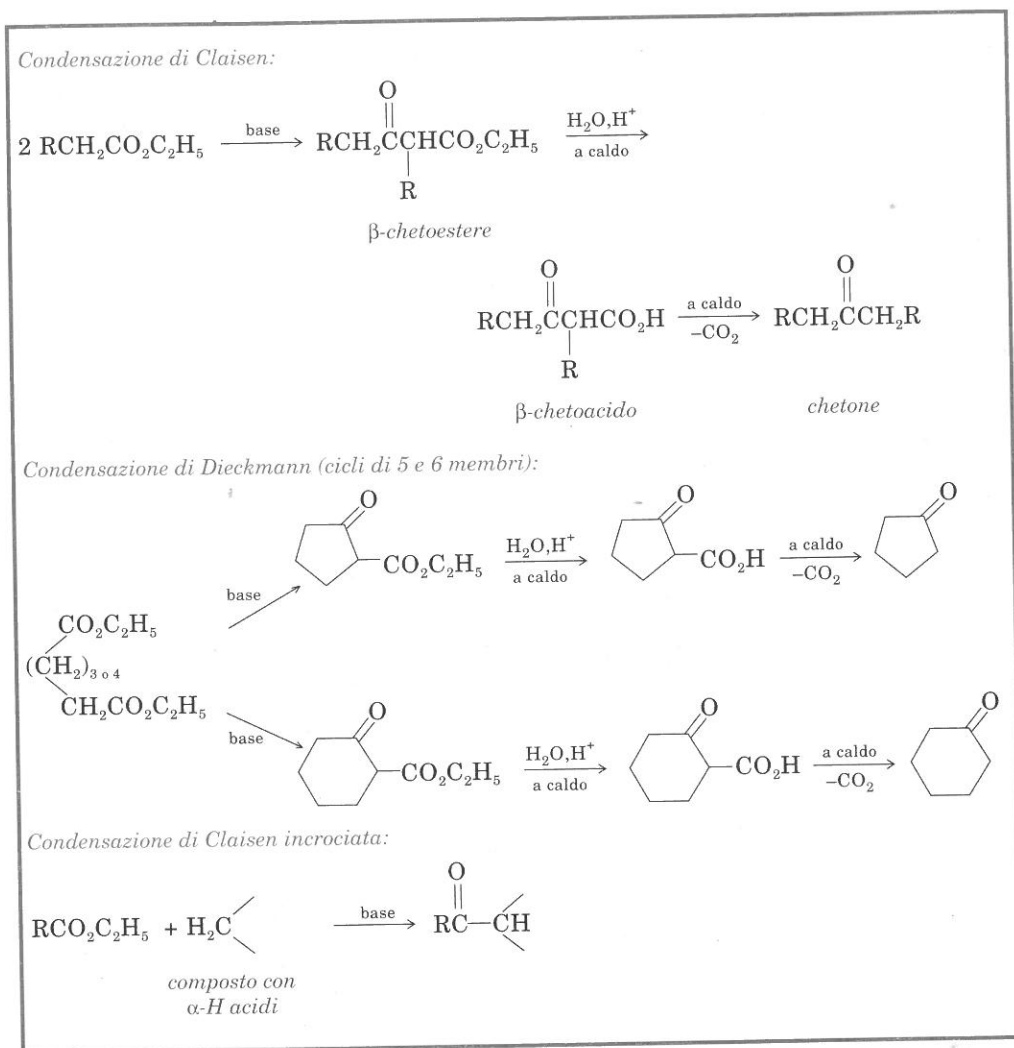
16.20 Scrivete le strutture dei prodotti delle seguenti reazioni:



C. Applicazioni sintetiche della condensazione tra esteri

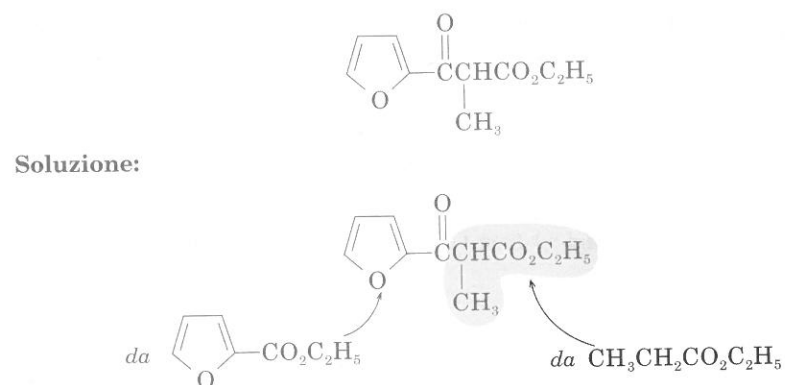
Il prodotto della condensazione di due esteri è un β -chetoestere o, dopo idrolisi e decarbossilazione, un chetone. Per scegliere i reagenti adatti ad una sintesi, bisogna tener conto che il gruppo chetonico proviene da un estere, mentre il gruppo estereo, con quanto gli è legato, proviene dall'altro estere. La Figura 16.7 riassume questi tipi di condensazioni.



FIGURA 16.7 Sintesi di β -chetoesteri, β -chetoacidi e chetoni.

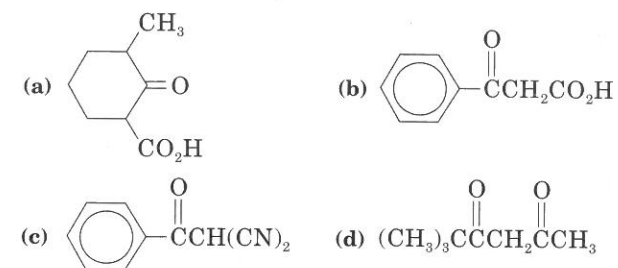
PROBLEMA CAMPIONE

Che reagenti sono necessari per preparare il seguente composto mediante condensazione tra esteri?



PROBLEMI PER LO STUDIO

16.21 Descrivete mediante equazioni la preparazione dei seguenti composti:

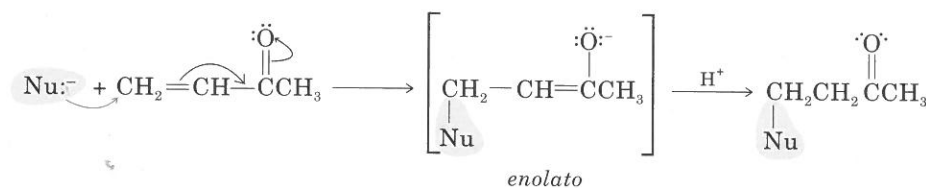


16.22 Nel diabete mellito non curato, la carenza di insulina o l'incapacità da parte dell'organismo di usarla, ha come conseguenza una scarsa utilizzazione del glucosio ematico da parte delle cellule. Come risultato di questo dismetabolismo, si forma una quantità di ossalacetato insufficiente a demolire l'acetilcoenzima A (Sezione 16.7B). Aumenta di conseguenza il livello ematico di acetilcoenzima A che, nel fegato, viene trasformato in β -idrossibutirrato e **corpi chetonici**: acetoacetato e acetone. (È questa la ragione perché l'alito e l'urina di un diabetico possono avere odore di acetone). Scrivete le reazioni di trasformazione dell'acetilcoenzima A in acetoacetato e acetone.

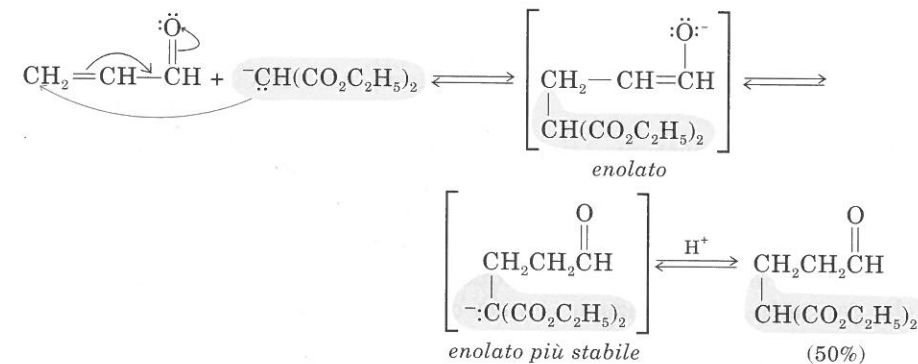
SEZIONE 16.9

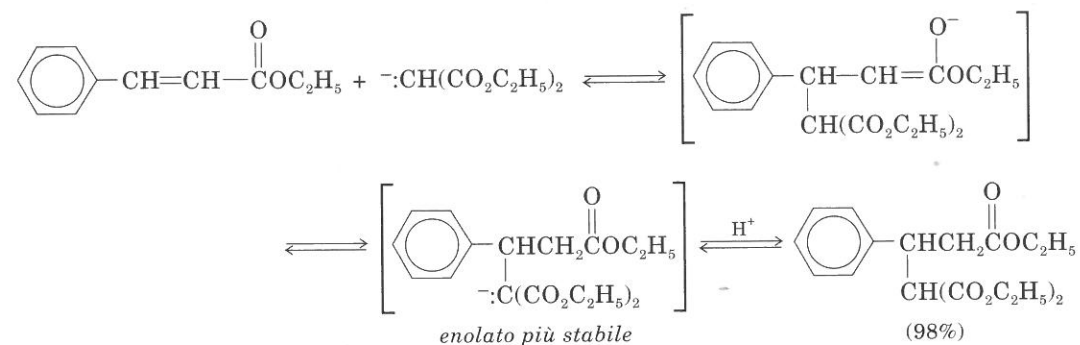
Addizione nucleofila a composti carbonilici α,β -insaturi

Un doppio legame coniugato ad un gruppo carbonilico è suscettibile di attacco nucleofilo in una reazione di addizione 1,4 (Sezione 13.12B).



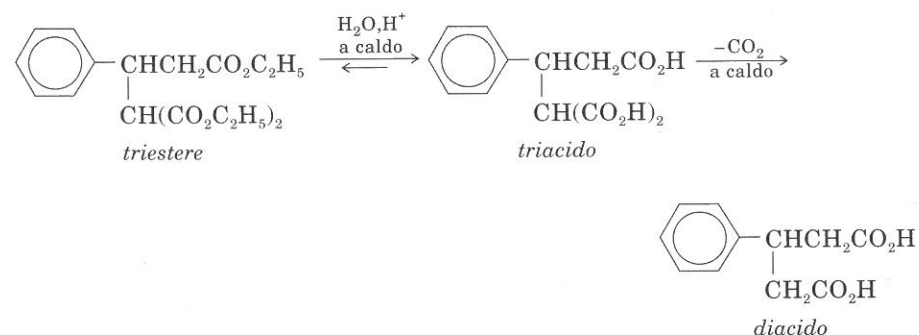
Un anione enolato può fungere da nucleofilo in reazioni di addizione 1,4 a composti carbonilici α,β -insaturi. L'intermedio è l'enolato del prodotto di addizione 1,4; il prodotto finale si ottiene dopo acidificazione. La reazione, detta **addizione di Michael**, ha grande interesse preparativo.



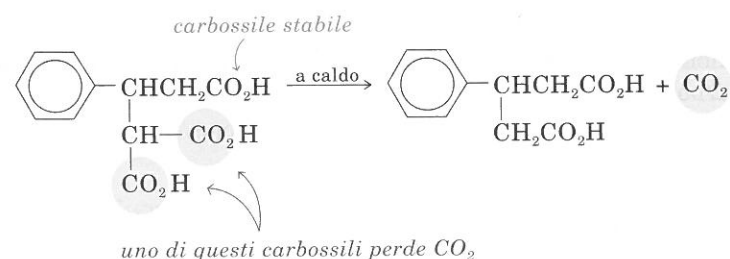


Nell'ultimo esempio, il prodotto è un triestere. La saponificazione, seguita da acidificazione, dà un triacido, mentre l'idrolisi acida può provocare decarbossilazione.

Idrolisi e decarbossilazione:



Si noti che nella decarbossilazione del triacido si elimina CO_2 da uno dei carbossili della parte "malonica". (Perché?)



La Figura 16.8 riassume i tipi di prodotti che si possono ottenere in semplici addizioni di Michael. Le addizioni di Michael, in combinazione con altre condensazioni, sono di enorme interesse nella sintesi di laboratorio di composti ciclici complessi, quali gli steroidi (Sezione 23.5). Riportiamo alcuni passaggi della sintesi di uno steroide; la particolare sequenza (condensazioni di Michael e aldolica) che permette la ciclizzazione, è nota come **anellazione di Robinson**.

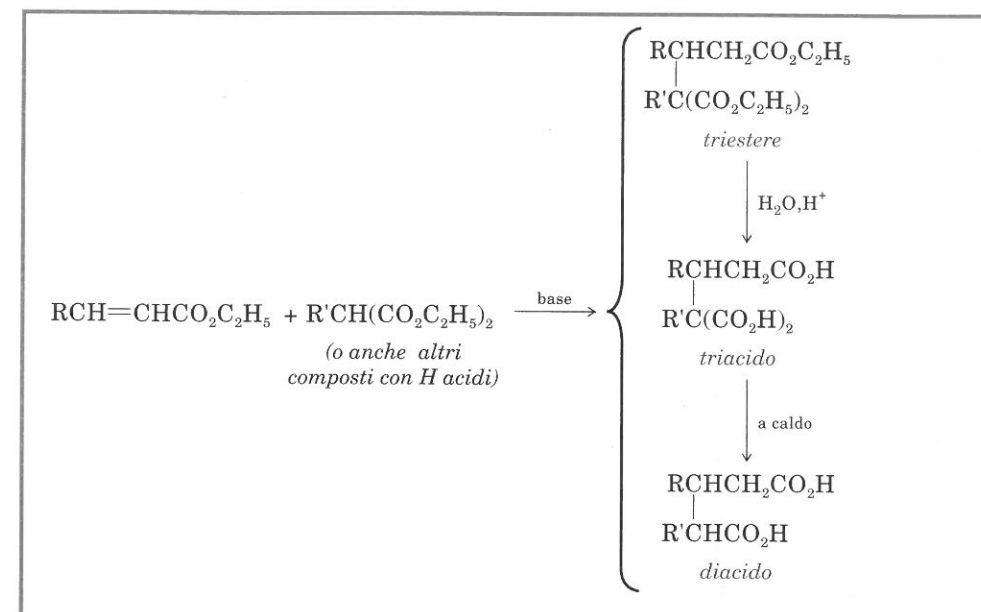
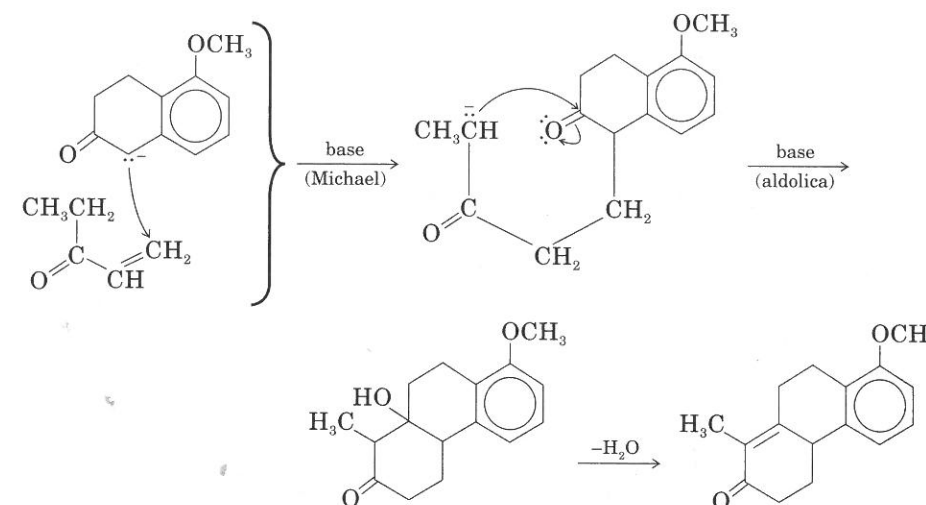
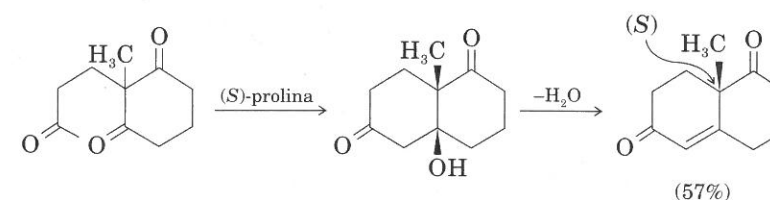


FIGURA 16.8 Addotti di Michael tra un estere malonico e un estere α,β -insaturo.



Un'importante variante a questa sintesi usa uno dei due enantiomeri di un'ammina chirale per catalizzare la chiusura dell'anello: si ottiene in questo modo un solo enantiomero del prodotto finale.

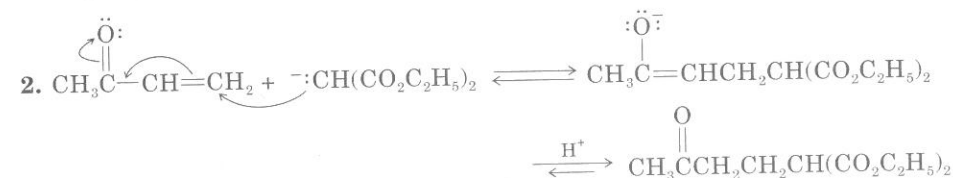
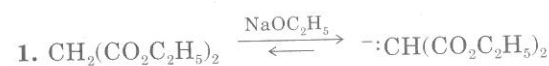
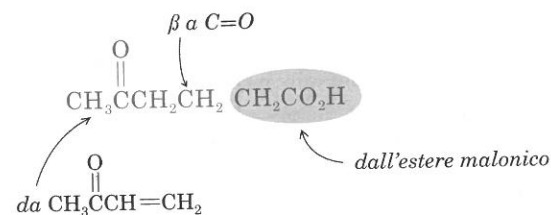


PROBLEMA CAMPIONE

Indicate con equazioni come preparereste il seguente chetoacido mediante addizione di Michael:

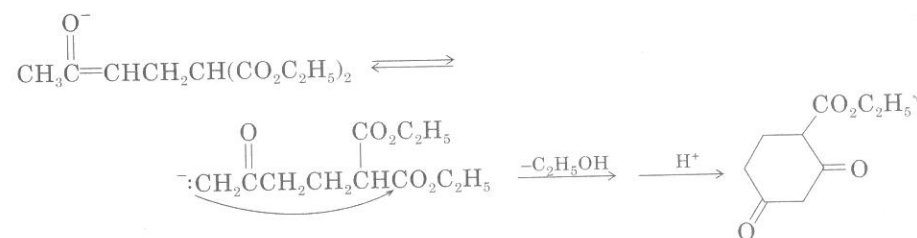


Soluzione: In un'addizione 1,4, il nucleofilo si lega in beta al gruppo chetonico.



Con la serie di reazioni del precedente problema campione un chimico ottiene l'atteso cheto-diester formato nel secondo passaggio, ed un prodotto *ciclico*. Qual è la sua origine?

Soluzione: L'enolato formato nel secondo passaggio è in equilibrio con un enolato isomero che subisce ciclizzazione di Dieckmann. (Si noti che questo enolato ha un carbonio nucleofilo che può attaccare un gruppo carbonilico per formare un ciclo esa-atomico).

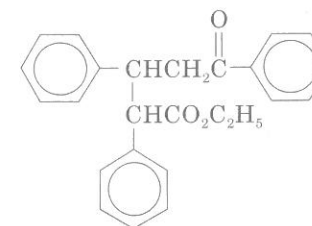


PROBLEMA PER LO STUDIO

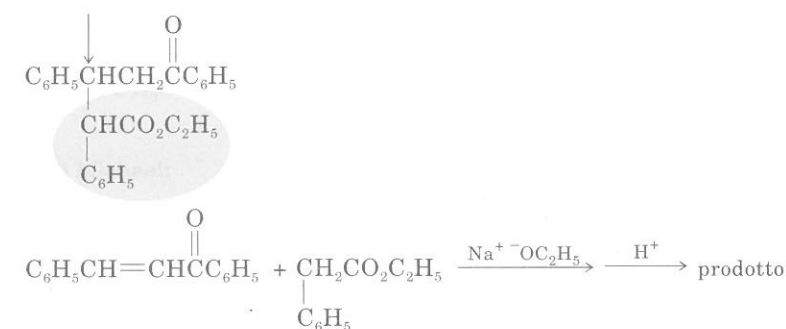
16.23 Se il chimico del precedente problema sottopone ad idrolisi acida il prodotto ciclico e poi distilla la miscela, che prodotto finale ottiene?

PROBLEMA CAMPIONE

Come si può preparare il seguente chetoestere utilizzando un'addizione di Michael?

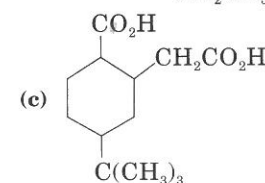
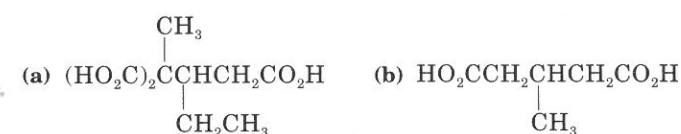


Soluzione: L'addizione nucleofila avviene in β al carbonile.

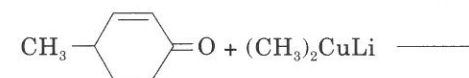


PROBLEMI PER LO STUDIO

16.24 Indicate mediante equazioni come preparereste i seguenti acidi carbossilici sfruttando l'addizione di Michael.



16.25 I dialchilcuprati di litio (R_2CuLi) danno addizioni 1,4 ad aldeidi e chetoni α,β -insaturi, con una reazione molto simile all'addizione di Michael (Sezione 13.12B). Che prodotto si ottiene dalla seguente reazione?



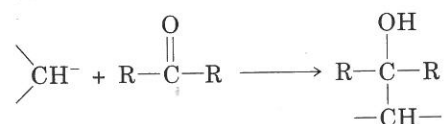
Sommarario

In questo capitolo abbiamo incontrato un gran numero di metodi adatti alla sintesi di complesse molecole organiche. Ad ogni reazione partecipa un'entità carbanionica.

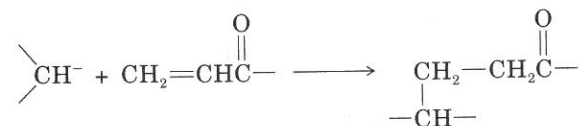
Alchilazioni:



Condensazioni:



Addizioni 1,4:



La Tabella 16.2 presenta uno schema dei prodotti più importanti ottenibili con tali reazioni.

TABELLA 16.2 Reazioni di grande interesse sintetico cui partecipano enolati e carbanioni.

| Reazione | Sezione |
|---|---------|
| Con l'estere malonico: | |
| $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[(2) ^-\text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}'\text{X}]{(1) ^-\text{OC}_2\text{H}_5, \text{RX}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{R}' \end{array}$ | 16.2 |
| Con l'estere acetoacetico: | |
| $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \xrightarrow[(2) ^-\text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}'\text{X}]{(1) ^-\text{OC}_2\text{H}_5, \text{RX}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$ | 16.3 |
| Tramite un'enammina: | |
| $\text{R}_2\text{CH}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R} \xrightarrow[(3) \text{H}_2\text{O}, \text{H}^+]{(1) \text{R}_2\text{NH}, \text{H}^+; (2) \text{R}'\text{X}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}_2\text{C}(\text{R}')\text{C}(\text{R})\text{R} \end{array}$ | 16.5 |
| Condensazione aldolica: | |
| $2 \text{RCH}_2\text{CHO} \xrightleftharpoons{\text{OH}^-} \text{RCH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}\text{CHCHCHO}$ | 16.6 |

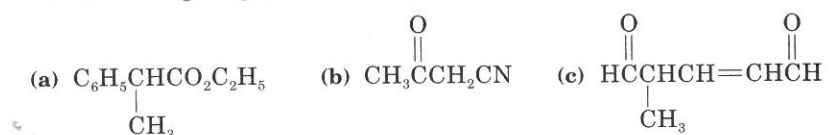
(continua)

TABELLA 16.2 (continuazione) Reazioni di grande interesse sintetico cui partecipano enolati e carbanioni.

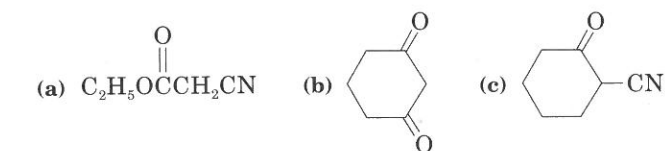
| Reazione | Sezione |
|--|---------|
| Condensazione aldolica incrociata: | |
| $\text{RCHO} + \text{R}'\text{CH}_2\text{CHO} \xrightleftharpoons{\text{OH}^-} \text{RCH}\overset{\text{OH}}{\underset{\text{R}'}{\text{C}}}\text{CHCHO}$ | 16.6B |
| Condensazione di Claisen: | |
| $2 \text{RCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \xrightarrow[(2) \text{H}^+]{(1) ^-\text{OC}_2\text{H}_5} \text{RCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}(\text{R})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ | 16.8 |
| Condensazione di Claisen incrociata: | |
| $\text{RCOC}_2\text{H}_5 + \text{R}'\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \xrightarrow[(2) \text{H}^+]{(1) ^-\text{OC}_2\text{H}_5} \text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}(\text{R}')\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ | 16.8A |
| Addizione di Michael: | |
| $\text{RCH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{R}'\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[(2) \text{H}^+]{(1) ^-\text{OC}_2\text{H}_5} \begin{array}{c} \text{RCH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{R}'\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | 16.9 |

Problemi

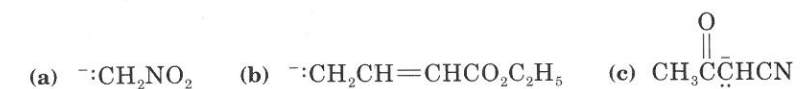
16.26 Indicate l'idrogeno più acido di ogni struttura:



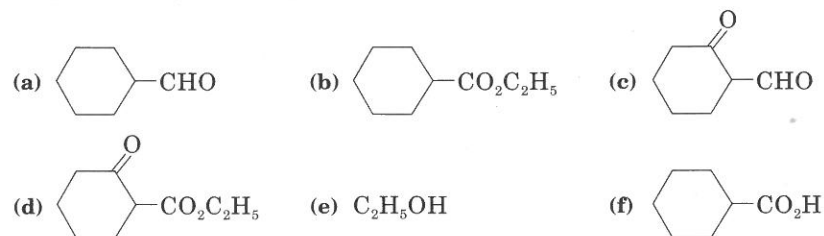
16.27 Rappresentate con equazioni le reazioni di equilibrio acido-base dei seguenti composti con sodio etossido in etanolo.



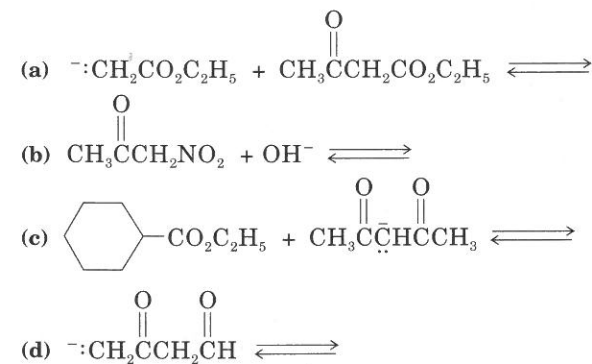
16.28 Scrivete per i seguenti anioni strutture di risonanza che mostrino la delocalizzazione della carica negativa.



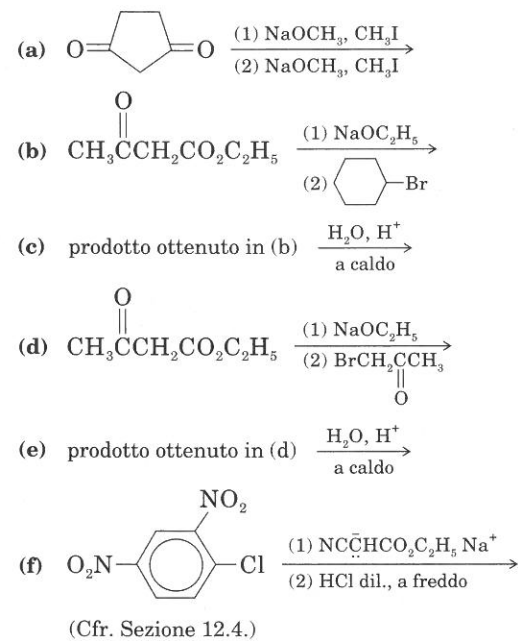
16.29 Disponete i seguenti composti in ordine di crescente acidità:



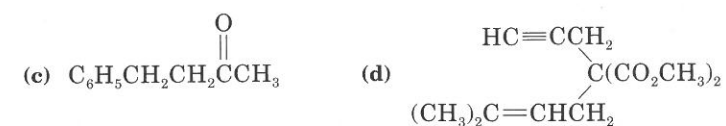
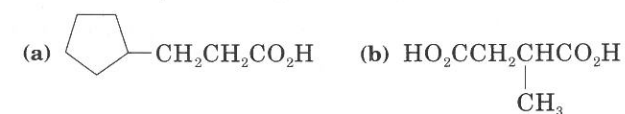
16.30 Completate le seguenti reazioni di equilibrio acido-base e modificate la lunghezza delle frecce in modo da indicare se l'equilibrio è spostato a destra o a sinistra.



16.31 Prevedete il prodotto principale delle seguenti reazioni:

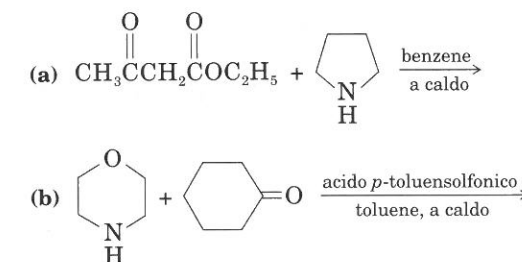


16.32 Delineate sintesi dei seguenti composti da estere malonico o acetacetico.

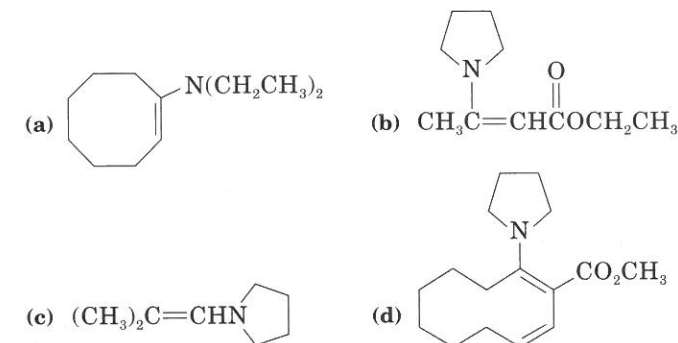


16.33 Indicate come è possibile preparare l'acido 3-(*o*-bromofenil)-propanoico da *o*-bromotoluene.

16.34 Prevedete i principali prodotti di reazione:

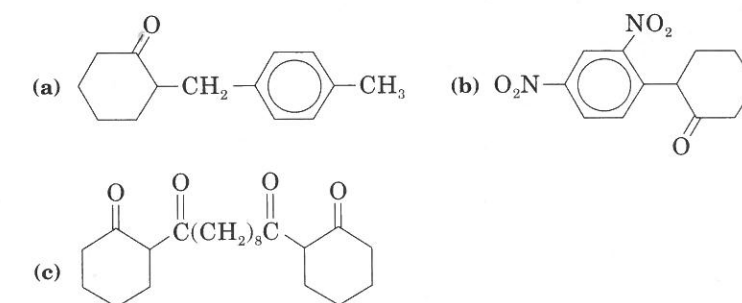


16.35 Prevedete i prodotti di idrolisi delle seguenti enammine:



16.36 Indicate un meccanismo di formazione di un'enammina da ciclopentanone e piperidina, e della successiva reazione con cloruro di benzoile (C₆H₅COCl).

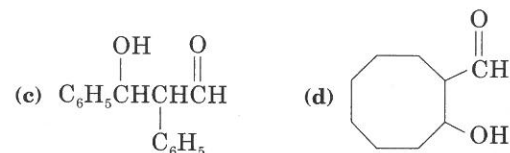
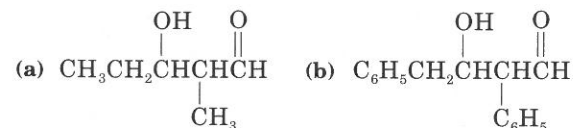
16.37 Indicate, mediante equazioni, come si possono sintetizzare i seguenti chetoni dal cicloesanone:



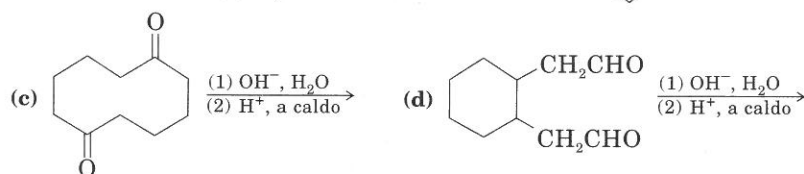
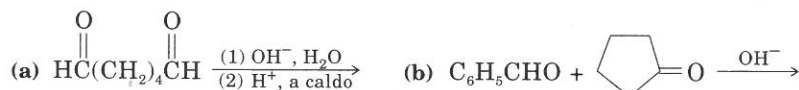
16.38 Una miscela di acetone e formaldeide viene trattata con soluzione acquosa di NaOH.

- (a) Scrivete la struttura del carbanione.
 (b) Ritenete che esso reagisca più rapidamente con l'acetone o con la formaldeide?
 (c) Scrivete i vari stadi del meccanismo della principale condensazione aldolica che vi attendete.

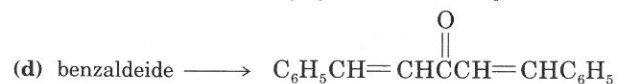
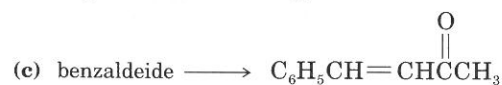
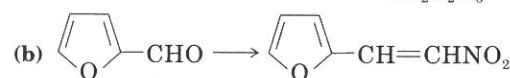
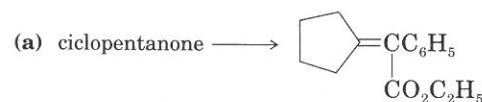
16.39 Che aldeidi usereste per preparare i seguenti prodotti di condensazione aldolica?



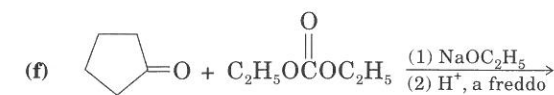
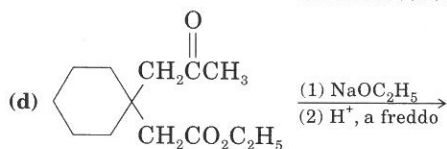
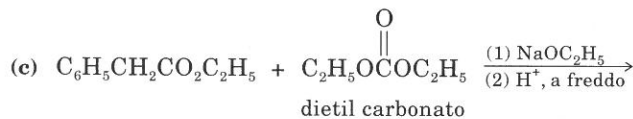
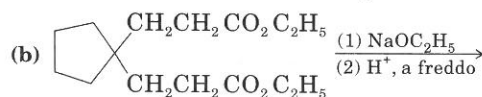
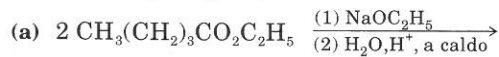
16.40 Indicate i prodotti principali che vi attendete dalle seguenti reazioni:



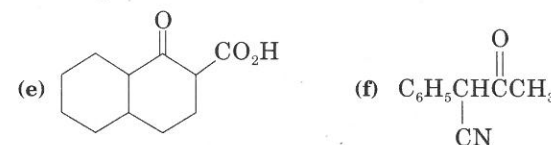
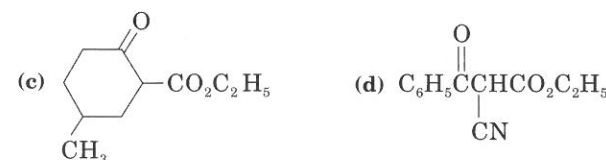
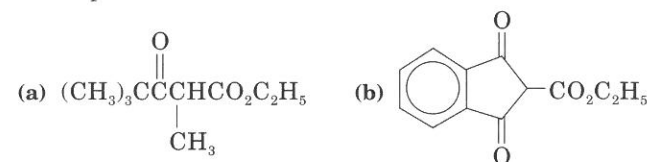
16.41 Illustrate le seguenti trasformazioni:



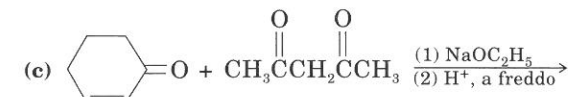
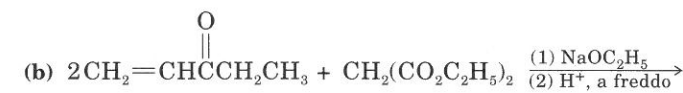
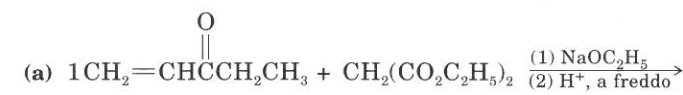
16.42 Prevedete i principali prodotti di reazione:



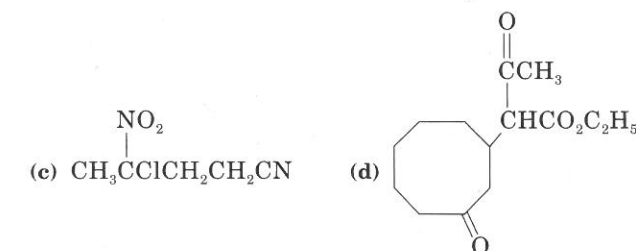
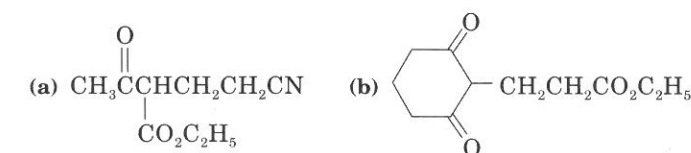
16.43 Suggerite reagenti e condizioni appropriate alla sintesi di ciascuno dei seguenti composti:



16.44 Indicate i prodotti delle seguenti addizioni di Michael:

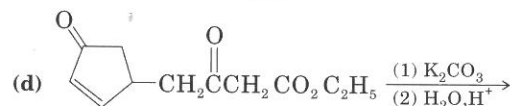
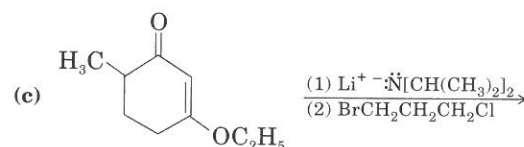
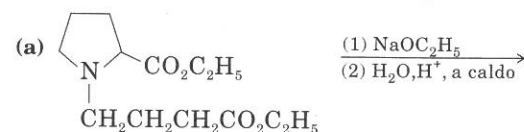


16.45 Scegliete reagenti adatti a dare i seguenti composti mediante addizioni di Michael:

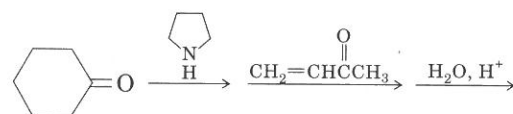


Problemi di riepilogo

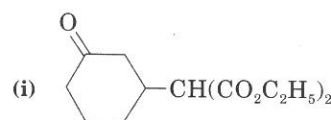
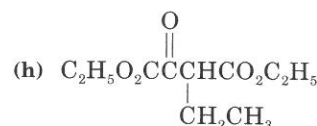
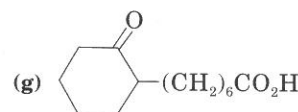
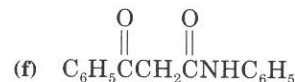
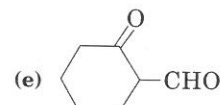
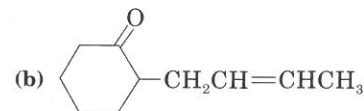
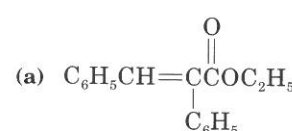
16.46 Indicate i principali prodotti delle seguenti reazioni:



16.47 Altri nucleofili, oltre agli enolati, possono dare reazioni di addizione 1,4 con composti carbonilici α,β -insaturi. Un'importante reazione, detta **reazione di Stork**, è l'addizione 1,4 di una enammina. Indicate i prodotti di questa serie di reazioni.

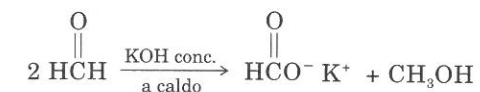


16.48 Suggerite metodi di sintesi dei seguenti composti da reagenti facilmente reperibili.



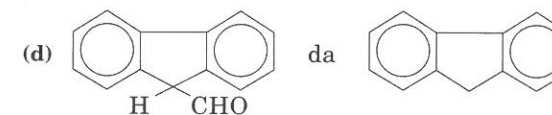
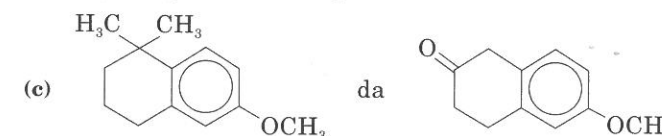
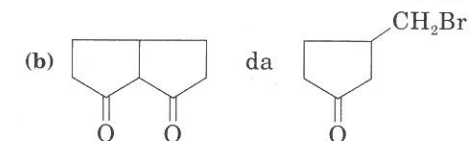
16.49 Un'aldeide priva di idrogeni sul carbonio in posizione α , trattata con una base in soluzione acquosa, non dà luogo alla condensazione aldolica. Tuttavia se tale aldeide viene riscaldata con soluzione concentrata di NaOH o di KOH, si trasforma in una miscela 1:1 di sale dell'acido e di alcol (**Reazione di Cannizz-**

zaro). Suggerite un meccanismo per questa reazione, che prevede il trasferimento di uno ione idruro.

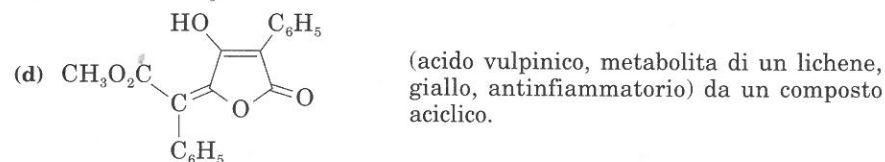
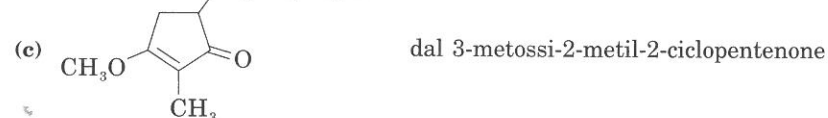


16.50 Suggerite un meccanismo per le seguenti trasformazioni:

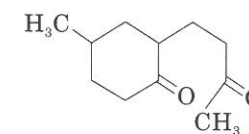
(a) $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ da $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{Br}$



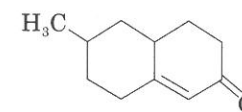
16.51 Proponete un metodo di sintesi per i seguenti composti:



16.52 (a) Come preparereste il seguente composto dal 4-metil-cicloesano?

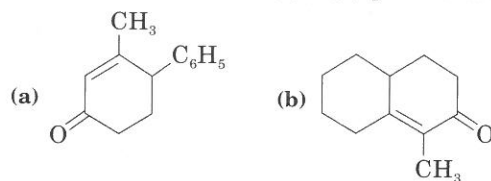


(b) Come preparereste l'enone seguente, da quel diene?

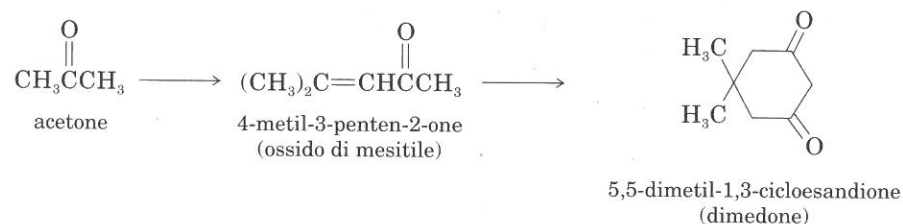


16.53 Un chimico ha a disposizione i seguenti reagenti: HCl diluito, NaOH, sodio metallico, magnesio metallico, etanolo anidro, etere anidro, bromo, dietil malonato, una bombola di HCl anidro, acido acetico glaciale, PBr₃ e acetone. (Ha anche acqua, sorgenti di calore e solventi per la purificazione dei prodotti). Riuscirebbe a sintetizzare i seguenti prodotti? E con quali reazioni? (a) acetato d'etile; (b) acetacetato d'etile; (c) 2-pentanone; (d) acido 2-etilbutanoico; (e) α-bromoacetato d'etile.

16.54 Descrivete la sintesi di (a) e (b) per anellazione di Robinson.



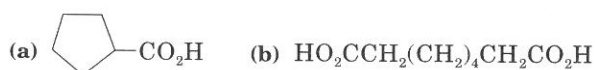
16.55 Il Dimedone è un reattivo usato per separare e riconoscere le aldeidi, con le quali dà prodotti di condensazione insolubili. Delineate la sintesi del dimedone dall'ossido di mesitile; vi suggeriamo la sequenza: addizione di Michael; ciclizzazione di Dieckmann. Delineate anche la preparazione dell'ossido di mesitile dall'acetone.



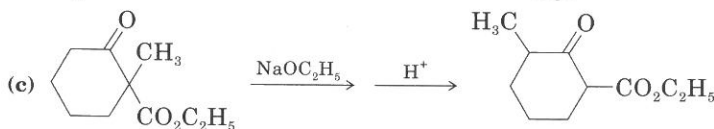
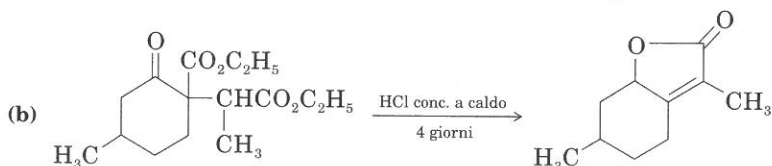
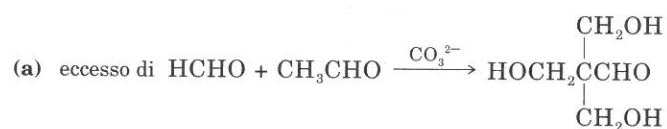
16.56 Proponete un metodo generale di preparazione di acidi cicloalcan-carbossilici, fondato sull'alchilazione dell'estere malonico.

16.57 Escogitate un metodo generale di sintesi di γ-chetoacidi dall'α-cloroacetato d'etile.

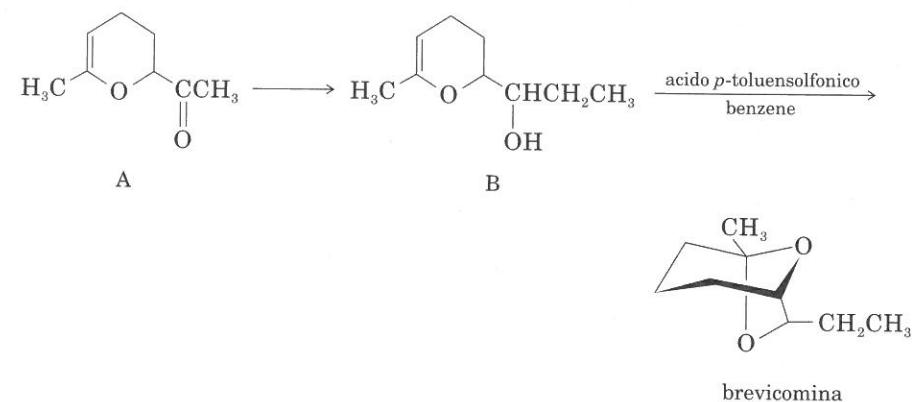
16.58 Riuscite a realizzare la sintesi dei due seguenti acidi dallo stesso composto di partenza?



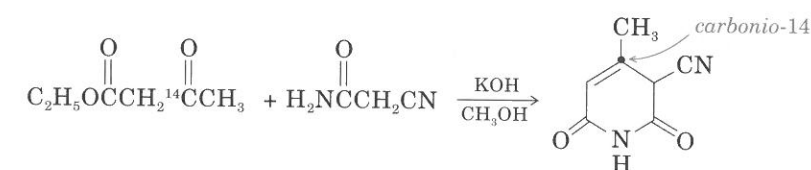
16.59 Proponete un meccanismo per le seguenti reazioni:



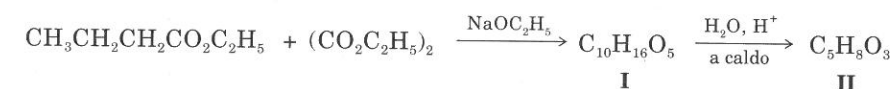
16.60 Il composto A, ottenibile per reazione di Diels-Alder dal 3-buten-2-one, si può trasformare nel composto B. A sua volta, B può venir trasformato in brevicomina, richiamo sessuale di un coleottero della corteccia del pino, che causa distruzione e morte di intere foreste. Suggeste una serie di reazioni per preparare B da A, e trasformarlo in brevicomina.



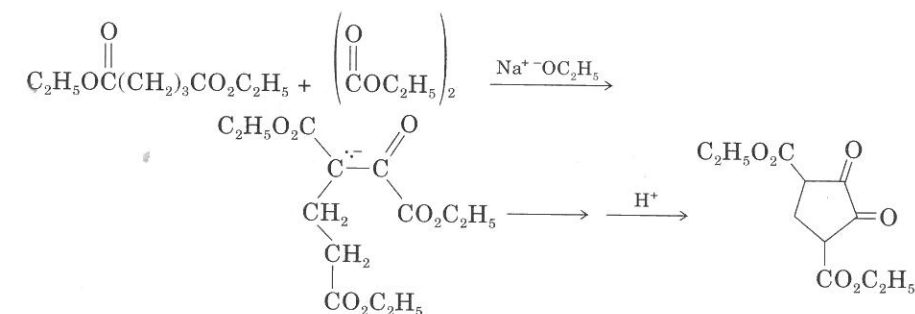
16.61 Scrivete ogni stadio della seguente reazione:



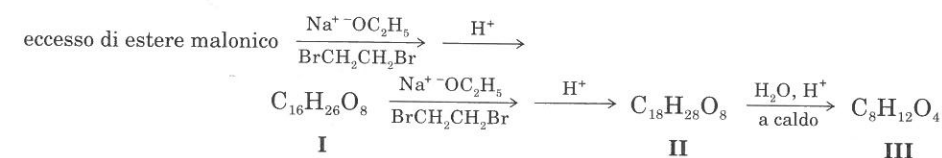
16.62 Individuate la struttura dei composti I e II:



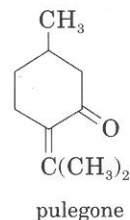
16.63 Scrivete ogni stadio del meccanismo della seguente serie di reazioni:



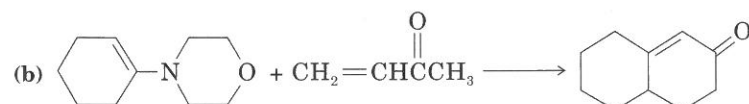
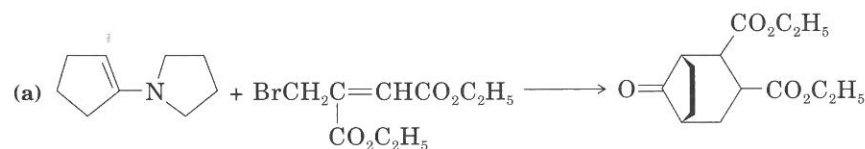
16.64 Indicate la struttura dei composti I, II, III:



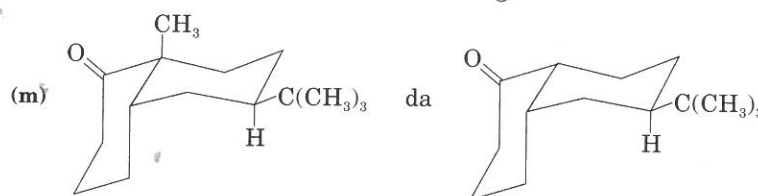
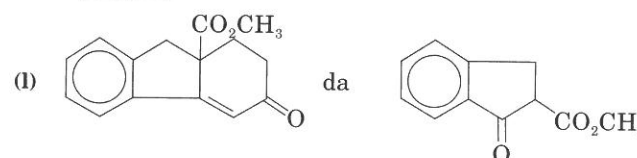
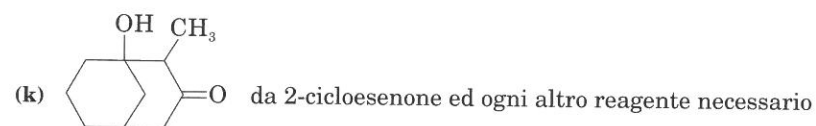
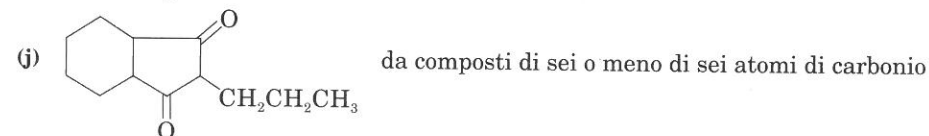
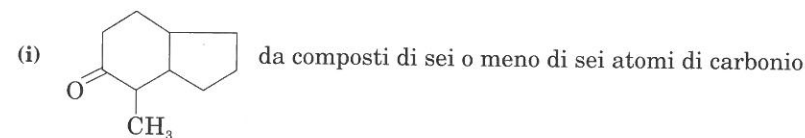
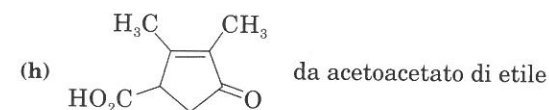
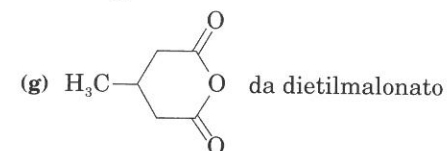
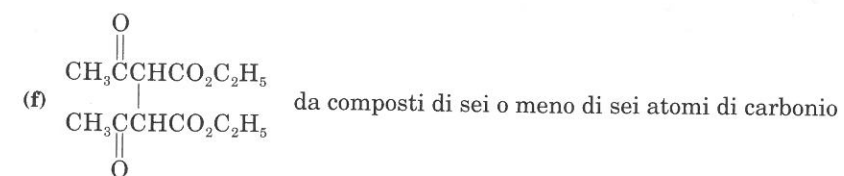
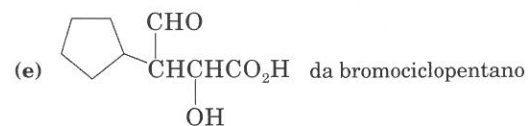
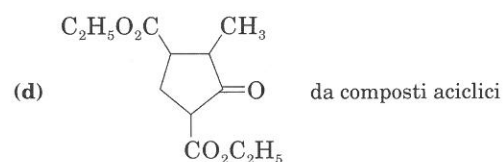
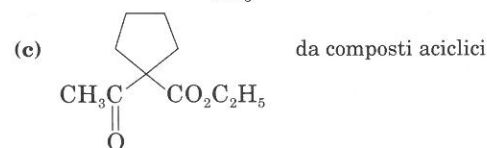
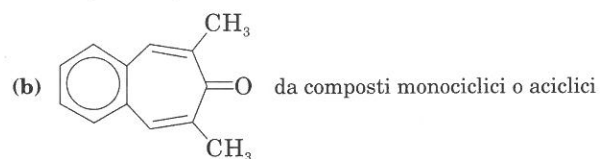
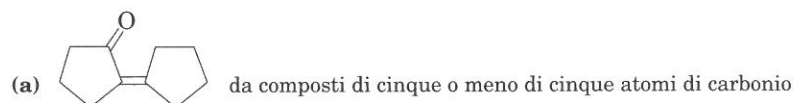
- 16.65 Il pulegone è un componente profumato di un olio essenziale: per riscaldamento in presenza di basi, dà acetone. Ritenete che si formino anche altri prodotti e perché?



- 16.66 Suggestite i reagenti adatti alle seguenti preparazioni e meccanismi relativi.



- 16.67 Suggestite metodi di sintesi dei seguenti composti:

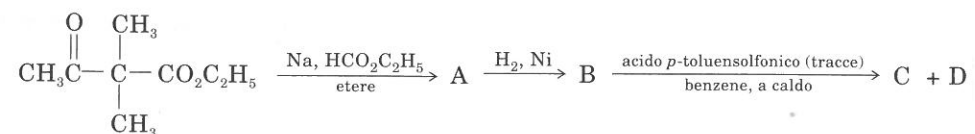


- 16.68 Il *cis*-jasmone, costituente profumato dell'olio di gelsomino, può venir preparato riscaldando il *cis*-8-undecen-2,5-dione con allumina basica (Al_2O_3) in benzene. Il suo spettro infrarosso è caratterizzato da segnali a 1645 cm^{-1} ($6.08\text{ }\mu\text{m}$) e 1700 cm^{-1} ($5.88\text{ }\mu\text{m}$). Il peso molecolare (dallo spettro di massa), è 164. Lo spettro ^1H rmn è caratterizzato dai seguenti segnali:

| δ | struttura fine | area relativa |
|----------|----------------|---------------|
| 5.25 | multipletto | 2 |
| 2.85 | doppietto | 2 |
| 1.9-2.7 | multipletto | 6 |
| 2.05 | singoletto | 3 |
| 0.95 | tripletto | 3 |

Assegnate la struttura al *cis*-jasmone.

- 16.69 Un chimico sottopone il 2,2-dimetil-acetoacetato di etile alla seguente serie di reazioni:



I segnali degli spettri ^1H -rmn dei composti C e D sono:

| | δ | struttura fine | area relativa |
|-------------|----------|----------------|---------------|
| composto C: | 1.21 | tripletto | 3 |
| | 1.33 | singoletto | 6 |
| | 4.12 | quartetto | 2 |
| | 5.61 | due doppietti | 1 |
| | 6.30 | doppietto | 1 |
| | 6.37 | doppietto | 1 |
| composto D: | 1.35 | singoletto | 6 |
| | 2.71 | tripletto | 2 |
| | 4.46 | tripletto | 2 |

Assegnate la struttura ai prodotti intermedi e ai due prodotti finali.

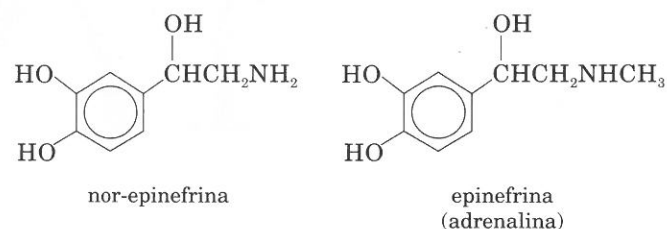
17 ▼

Ammine

Il carbonio, l'idrogeno, e l'ossigeno sono i tre elementi più diffusi nei sistemi viventi. L'azoto è il quarto. Esso caratterizza le proteine, gli acidi nucleici, e tanti altri composti naturali di origine vegetale e animale.

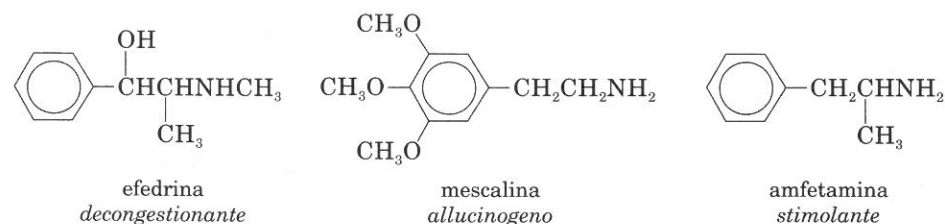
Tratteremo in questo capitolo le **ammine**, caratterizzate dalla presenza di atomi di azoto trivalente, legato ad uno o più atomi di carbonio: RNH_2 , R_2NH , R_3N .

Le ammine sono molto diffuse nelle piante e negli animali, e molte di esse hanno attività fisiologica. Ad esempio, due ammine stimolanti del sistema nervoso simpatico, nor-epinefrina ed epinefrina (adrenalina), sono presenti negli organismi animali.



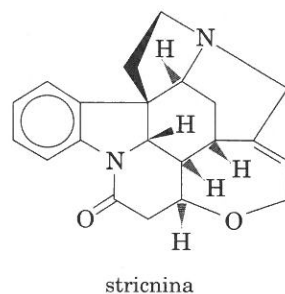
La nor-epinefrina e l'epinefrina sono 2-fenil-etilammine (β -fenil-etilammine). Numerose altre ammine di questo tipo agiscono sui recettori del sistema simpatico e sono note come *ammine simpatomimetiche* perché inducono azioni fisiologiche analoghe a quelle prodotte dall'adrenalina e dalla nor-adrenalina.

L'efedrina è un'ammina di origine vegetale: era in uso come farmaco presso gli antichi cinesi che la estraevano dall'albero *ma-huang*. Essa è il componente, ad azione decongestionante, di gocce nasali e di rimedi per il raffreddore. L'effetto dell'efedrina è dovuto a diminuzione di volume delle mucose nasali gonfie e ad inibizione della secrezione nasale. (Dosi eccessive provocano nervosismo e insonnia). La *mescalina*, allucinogeno isolato dal cactus peyote, è stata usata per secoli dagli indiani del sud-ovest degli Stati Uniti e del Messico, in cerimonie religiose. L'*amfetamina* è uno stimolante di sintesi, che provoca insonnia e nervosismo; a volte viene usata in casi di obesità, perché deprime l'appetito. Come altre ammine simpatomimetiche, l'amfetamina contiene un centro chirale ed esiste in due forme enantiomere. L'enantiomero destrogiro è il più attivo dei due.



Nelle piante si trova comunemente uno dei due enantiomeri di ammine chirali. A causa della loro basicità, alcune di queste ammine vengono usate per risolvere acidi carbossilici racemi. (Sezione 4.10).

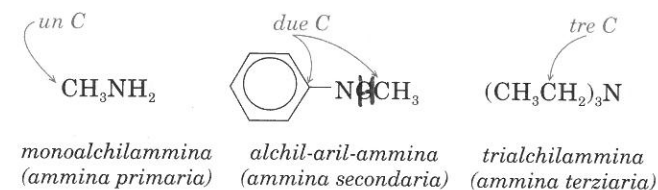
La stricnina, isolata dai semi della pianta asiatica *Strychnos nux-vomica*, è una di queste ammine. È una sostanza molto velenosa, stimolante del sistema nervoso centrale. Oltre ad essere usata in laboratorio, serve per uccidere roditori e animali nocivi.



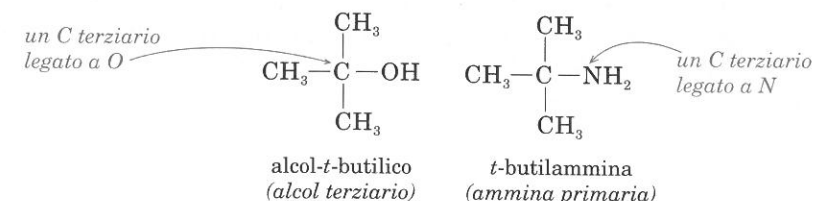
SEZIONE 17.1

Classificazione e nomenclatura delle ammine.

Le ammine si classificano come **primarie**, **secondarie** e **terziarie**, in relazione al numero dei gruppi alchilici o arilici legati all'atomo di azoto.

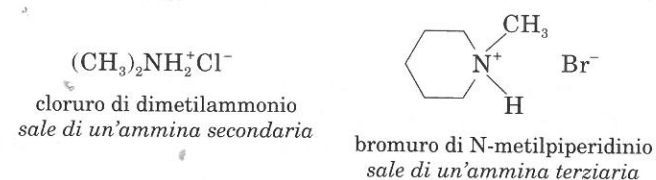


Si noti che questa classificazione è diversa da quella degli alogenuri alchilici e degli alcoli: per questi, il termine primario, secondario e terziario, si riferisce al tipo di atomo di carbonio direttamente legato all'alogeno o, rispettivamente, all'ossigeno.

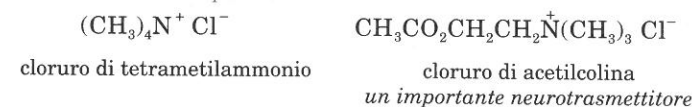


Quando l'azoto amminico è legato a *quattro* atomi o gruppi, esso fa parte di uno ione positivo: se l'azoto è legato ad alchili e ad uno o più atomi di H, il composto è un **sale di un'ammina**; se l'azoto non è legato ad H, ma a quattro gruppi alchilici, il composto è un **sale di ammonio quaternario**.

Sali di ammine:

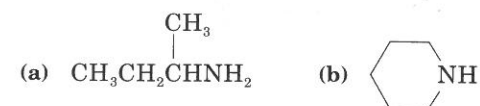


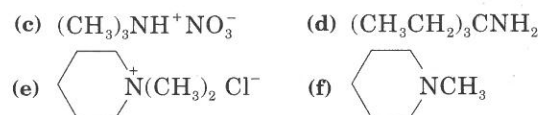
Sali d'ammonio quaternario:



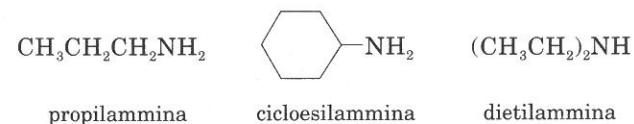
PROBLEMA PER LO STUDIO

17.1 Classificate i seguenti composti come ammine o sale di ammonio 1°, 2°, 3°, o sale d'ammonio quaternario:

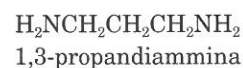




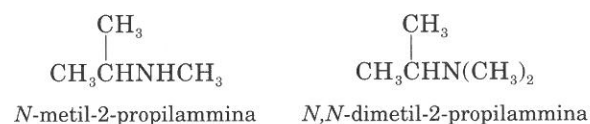
Il nome delle ammine semplici fa riferimento al gruppo funzionale presente. Si nominano i gruppi alchilici o arilici e si aggiunge la terminazione **-ammina**.



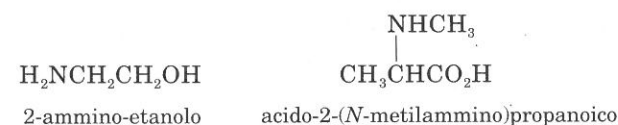
Il nome di una diammina deriva da quello del corrispondente alcano, seguito da **-diammina**, con appropriati prefissi numerici.



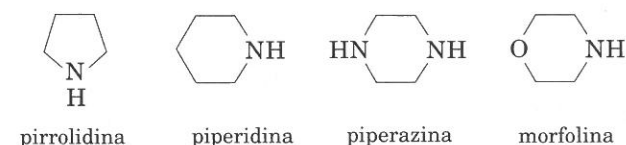
Se in un'ammina vi sono gruppi alchilici diversi legati all'azoto, il gruppo alchilico a maggior numero di atomi dà il nome all'ammina: gli altri vengono indicati col prefisso **N-alchil-**.



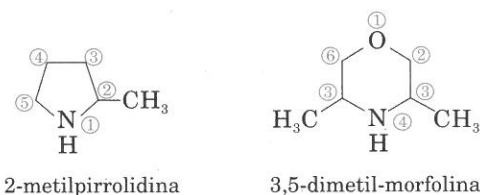
Se in un'ammina sono presenti gruppi funzionali di più alta priorità, il gruppo amminico si indica con il prefisso **ammino-**. (Vedi appendice per la lista delle priorità.)



Le proprietà delle **ammine eterocicliche non aromatiche** sono molto simili a quelle delle ammine non cicliche. Per questa ragione, il loro studio viene incluso in questo capitolo, mentre i composti eterociclici aromatici verranno trattati nel prossimo capitolo. Le ammine cicliche più comuni hanno nomi particolari.




Nella numerazione di un anello eterociclico, si considera che l'eteroatomo occupi la posizione 1. L'ossigeno ha priorità rispetto all'azoto.



PROBLEMA PER LO STUDIO

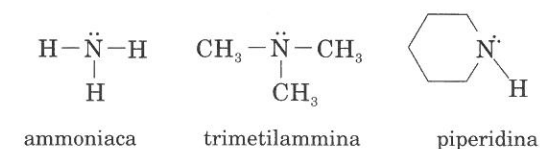
17.2 Assegnate ai seguenti composti un nome accettabile:

- (a) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (comunemente detta *putrescina*, è presente nelle carni in decomposizione)
 (b) $\text{H}_2\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (*cadaverina*, ha origine simile a quella della putrescina)
 (c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 (e)  (Si consideri derivato dell'anilina)

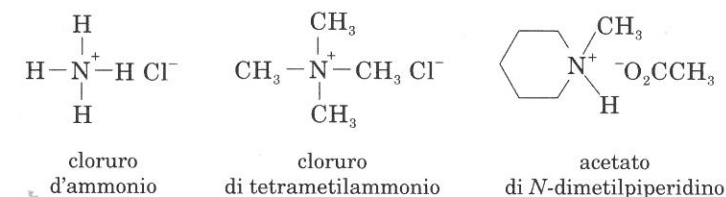
SEZIONE 17.2

Legami nelle ammine

I legami presenti in un'ammina sono molto simili a quelli dell'ammoniaca: un atomo di azoto sp^3 è legato a tre atomi o gruppi (H o R), ed ha una coppia di elettroni non condivisi nel rimanente orbitale sp^3 . (Figura 2.19).

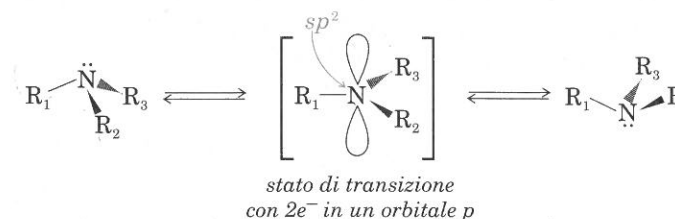


Nel sale di un'ammina, come in un sale di ammonio quaternario, la coppia non condivisa di elettroni forma il quarto legame sigma; questi cationi sono analoghi allo ione ammonio.

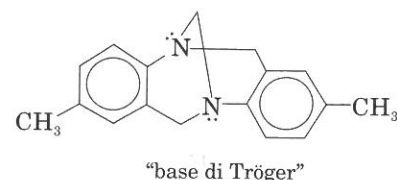


Un'ammina con tre gruppi diversi legati all'azoto è chirale; tuttavia per quasi nessuna ammina terziaria è possibile l'isolamento di enantiomeri poiché, a temperatura ambiente, si ha rapida interconversione. L'interconversione si attua attraverso uno stato di transizione planare (con azoto sp^2), e provoca il rovesciamento della piramide al cui vertice sta l'azoto, come un ombrello rovesciato dal vento. L'energia necessaria per l'inversione è di circa 6 kcal/mole, circa il doppio di quella coinvolta nella rotazione intorno ad un legame sigma carbonio-carbonio.

I due enantiomeri sono interconvertibili:

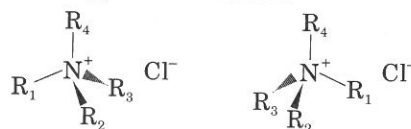


Se un azoto amminico ha tre sostituenti diversi e per qualche motivo è impedita l'interconversione tra i due enantiomeri, questi si possono isolare. Tale fenomeno si verifica per la **base di Tröger**, in cui il ponte metilenico tra i due atomi di azoto impedisce l'interconversione: i due enantiomeri di tale base sono stati isolati.



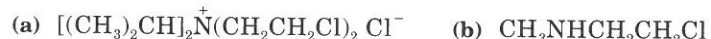
Di alcuni sali di ammonio quaternari esistono, e sono isolabili, i due enantiomeri. La struttura di questi composti è del tutto simile a quella di composti con atomi di carbonio sp^3 ; se quattro gruppi diversi sono legati all'azoto, lo ione è chirale e il sale può essere risolto nei due enantiomeri.

Una coppia di enantiomeri:



PROBLEMA PER LO STUDIO

17.3 Quale delle seguenti strutture esiste in due forme enantiomere, suscettibili di essere isolate?



SEZIONE 17.3

Proprietà fisiche delle ammine

Come abbiamo accennato nel Capitolo 1, le ammine danno legami di idrogeno. Il legame $N\cdots HN$ è più debole del legame $O\cdots HO$, perché l'azoto è meno elettronegativo dell'ossigeno: di conseguenza, il legame di NH è meno polare. La presenza di deboli legami di idrogeno tra le molecole delle ammine determina punti di ebollizione intermedi tra quelli dei composti in cui non vi sono legami di idrogeno (alcani, eteri) e quelli dei composti fortemente legati (alcoli), di peso molecolare confrontabile (Tabella 17.1).

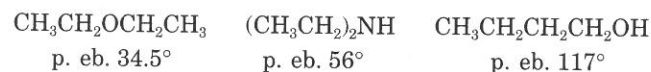
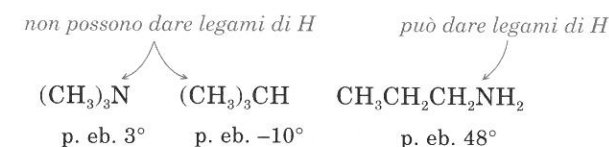


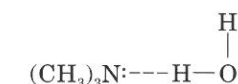
TABELLA 17.1 Proprietà fisiche di alcune ammine

| Nome | Struttura | P eb, °C | Solubilità in H_2O |
|----------------|------------------|----------|----------------------|
| metilammina | CH_3NH_2 | -6.3 | ∞ |
| dimetilammina | $(CH_3)_2NH$ | 7.5 | ∞ |
| trimetilammina | $(CH_3)_3N$ | 3 | ∞ |
| etilammina | $CH_3CH_2NH_2$ | 17 | ∞ |
| benzilammina | $C_6H_5CH_2NH_2$ | 185 | ∞ |
| anilina | $C_6H_5NH_2$ | 184 | 3,7g/100 ml |

Le ammine terziarie non hanno gruppi NH e pertanto, allo stato di liquidi puri, non presentano ponti a idrogeno. I loro punti di ebollizione sono quindi relativamente più bassi di quelli delle ammine primarie e secondarie, e sono quindi più vicini ai punti di ebollizione di alcani di peso molecolare confrontabile.



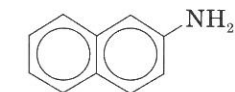
La possibilità di formare legami di idrogeno con l'acqua è responsabile dell'idrosolubilità delle ammine di basso peso molecolare. Anche le ammine terziarie, come le primarie e le secondarie, danno questo tipo di legami, poiché la coppia di elettroni non condivisi può formare legami di idrogeno con l'acqua.



PROBLEMA PER LO STUDIO

17.4 Indicate i vari tipi di legame di idrogeno presenti in: (a) dimetilammina pura; (b) dimetilammina, soluzione acquosa.

Le ammine volatili hanno odori caratteristici e spesso sgradevoli. La metilammina ricorda l'ammoniaca; la trimetilammina e la piperidina hanno odori penetranti, che ricordano quello di alcuni pesci conservati. Alcune ammine aromatiche hanno odore meno sgradevole delle ammine alifatiche. Le arilammine, come l'anilina, sono tossiche, e la loro pericolosità deriva soprattutto dal fatto che possono essere assorbite attraverso la cute. La β -naftilammina è cancerogena.



2-naftilammina (β -naftilammina)
un'arilammina cancerogena

Le proprietà fisiche dei sali delle ammine e dei sali d'ammonio quaternari sono molto simili a quelle dei sali inorganici: fondono a temperatura relativamente elevata e sono solubili in acqua; sono inodori.

SEZIONE 17.4

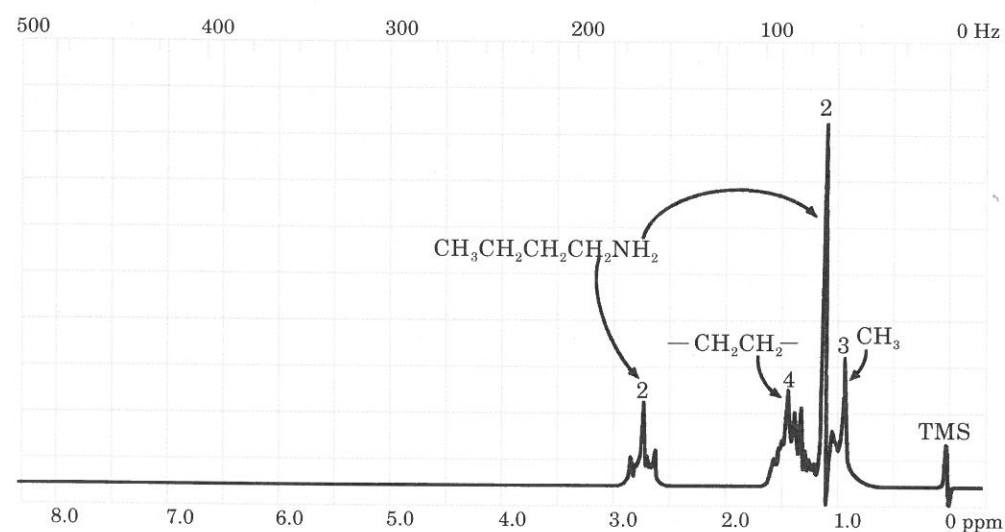
Proprietà spettroscopiche delle ammine

A. Spettri infrarossi

I legami C—N ed N—H sono responsabili dei caratteristici assorbimenti nell'infrarosso delle ammine (Tabella 17.2). Tutte le ammine alifatiche presentano vibrazioni di stiramento di C—N nella zona delle impronte digitali. Solo le ammine primarie e secondarie presentano, invece, il caratteristico assorbimento dovuto allo stiramento di N—H, nella zona dello spettro «a sinistra» rispetto all'assorbimento di CH. Anche OH assorbe in questa zona, ma può essere differenziato, poiché l'assorbimento di OH è generalmente più largo e più intenso di quello di NH, a causa della maggiore polarità e maggior forza di legame a idrogeno di OH. Abbiamo già ricordato (Capitolo 9) che le ammine primarie mostrano due segnali di HN, le ammine secondarie un solo segnale di NH, le

TABELLA 17.2 Assorbimenti infrarossi caratteristici delle ammine

| Tipo di assorbimento | Posizione dell'assorbimento | |
|--|-----------------------------|---------|
| | cm ⁻¹ | μm |
| Ammine primarie: stiramento di N—H (liquido puro) | 3250-3400 (2 segnali) | 2.9-3.1 |
| stiramento di C—N | 1020-1250 | 8.0-9.8 |
| Ammine secondarie: stiramento di N—H (liquido puro) | 3330 | 3.0 |
| stiramento di C—N | 1020-1250 | 8.0-9.8 |
| Ammine terziarie: stiramento di C—N | 1020-1250 | 8.0-9.8 |

FIGURA 17.1 Spettro di rmn protonica della *n*-butilammina.

ammine terziarie nessun segnale in questa zona. Gli spettri dei tre tipi di ammine sono riportati in Figura 9.10.

B. Spettri di rmn protonica

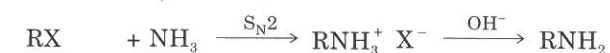
Nello spettro di ¹H rmn di un'ammina, l'assorbimento dovuto ai protoni amminici si presenta come un singoletto, non suddiviso da protoni adiacenti; a questo riguardo, un gruppo amminico si comporta come un gruppo OH (Sezione 9.10E). Il segnale delle ammine alifatiche si trova a valori di δ di 1-2,8 ppm, quello delle ammine aromatiche a δ 2,6-4,7 ppm. (L'esatta posizione dipende dal solvente usato). I protoni in *alfa* al gruppo amminico sono moderatamente deschermati dall'azoto elettronegativo; il loro spostamento chimico è a δ 2,2-2,8 ppm (Figura 17.1).

SEZIONE 17.5

Preparazione delle ammine

I metodi di preparazione delle ammine possono dividersi in tre tipi.

Sostituzione nucleofila:



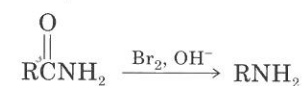
alogenuro alchilico

Riduzione:



ammide nitrile

Trasposizione:

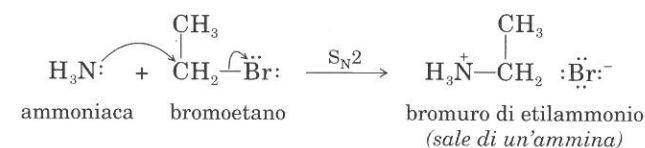


ammide

A. Sintesi mediante reazioni di sostituzione

Reazione di ammoniacca o ammine con alogenuri alchilici. Poiché ammoniacca e ammine hanno un atomo di azoto con un doppietto elettronico non condiviso, esse possono reagire come nucleofili in reazioni di sostituzione con alogenuri alchilici. La reazione di un nucleofilo azotato è simile a quella di ogni altro nucleofilo. Il prodotto della reazione dell'ammoniacca o di un'ammina con RX è un sale di un'ammina. L'ammina libera si può ottenere trattando il sale con una base forte, come NaOH.

Reazione S_N2:

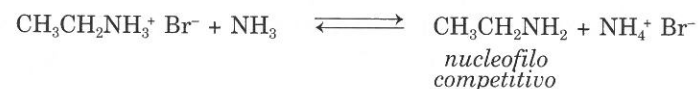


Reazione acido-base:



L'ordine di reattività degli alogenuri è quello delle reazioni $\text{S}_{\text{N}}2$: $\text{CH}_3\text{X} > 1^\circ > 2^\circ$; gli alogenuri terziari reagiscono con ammoniaca e con ammine dando prodotti di eliminazione e non di sostituzione.

Questo tipo di sintesi presenta una complicazione: il sale dell'ammina formatosi può scambiare un protone con il reagente iniziale, ammoniaca o ammina.



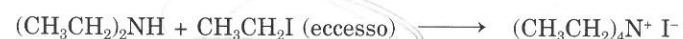
L'equilibrio acido-base genera uno o più nucleofili, in competizione nella reazione con l'alogenuro alchilico. Si formano pertanto miscele di mono-, di-, tri-alchilammine e sali d'ammonio quaternario. (Ciò viene riassunto nel seguente schema, da cui vengono omesse le reazioni acido-base.)



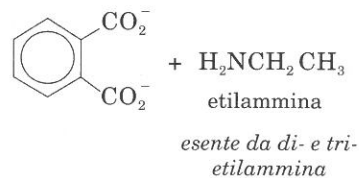
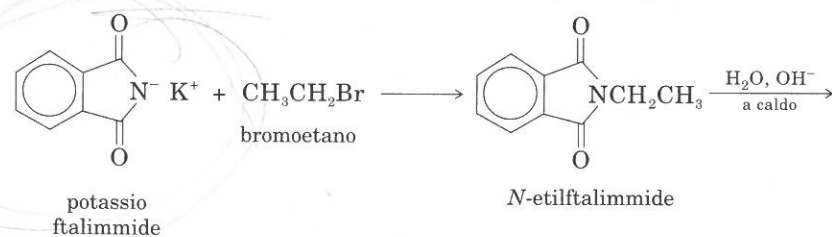
Se si parte dall'ammoniaca o da un'ammina di basso costo, se ne può usare un eccesso, per favorire la mono-alchilazione. In queste condizioni, RX ha più probabilità di reagire con le molecole del reagente iniziale che con quelle del prodotto alchilato. Nel seguente esempio, un eccesso di ammoniaca favorisce la formazione di un'ammina primaria.



Se si desidera ottenere un sale ammonico quaternario, è utile usare un eccesso di alogenuro alchilico.

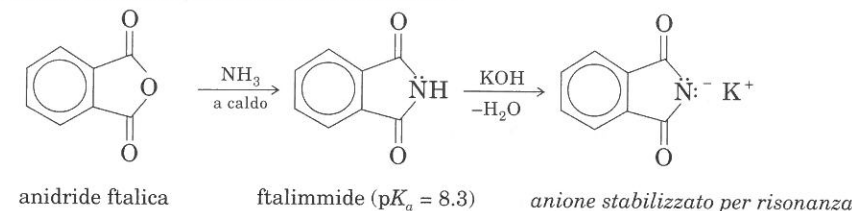


Sintesi di Gabriel. La **sintesi di Gabriel** è uno dei primi esempi di reazione ideata per ottenere ammine primarie esenti da ammine secondarie e terziarie. È una reazione $\text{S}_{\text{N}}2$, che utilizza come nucleofilo l'anione della ftalimide.



La ftalimide si ottiene per reazione dell'anidride ftalica con ammoniaca; il sale potassico si ottiene trattando la ftalimide con KOH. Il protone della ftalimide si stacca più facilmente di quello di un'amide poiché, come per altri composti β -dicarbonilici, si forma un anione molto stabilizzato per risonanza.

Preparazione della ftalimide e del suo anione:

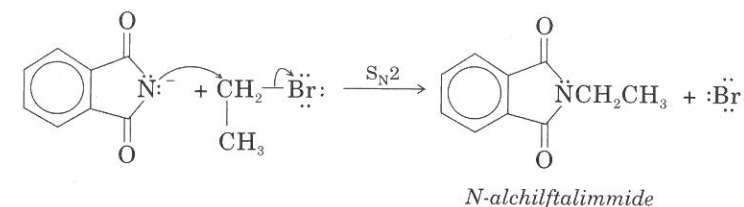


PROBLEMA PER LO STUDIO

17.5 Scrivete le strutture di risonanza dell'anione della ftalimide per evidenziare la delocalizzazione della carica negativa.

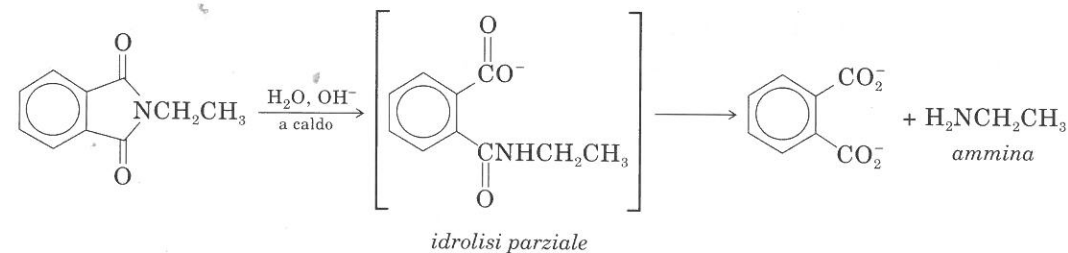
Il sale potassico della ftalimide reagisce con un alogenuro alchilico e si forma un'*N*-alchilftalimide.

Reazione con RX:



Alla fine, l'alchilftalimide viene idrolizzata, e l'idrolisi decorre come già visto per altre ammidi (Sezione 15.8C).

Idrolisi:

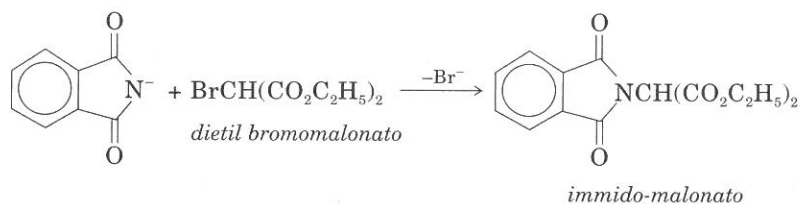


PROBLEMA PER LO STUDIO

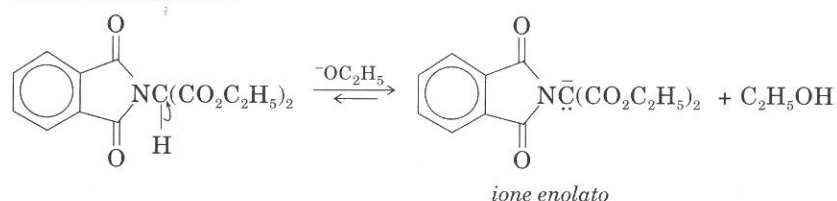
17.6 Indicate i reagenti con cui si deve trattare il sale potassico della ftalimide per ottenere: (a) *n*-propilammina; (b) allilammina; (c) benzilammina.

Un'interessante variante della sintesi di Gabriel permette di ottenere gli α -amminoacidi, costituenti fondamentali delle proteine. La serie di reazioni è la seguente: (1) reazione della potassio-ftalimide con dietil bromomalonato; (2) reazione dell'imido-malonato con una base per staccare l' α -idrogeno; (3) reazione con RX, in una tipica alchilazione di un derivato malonico.

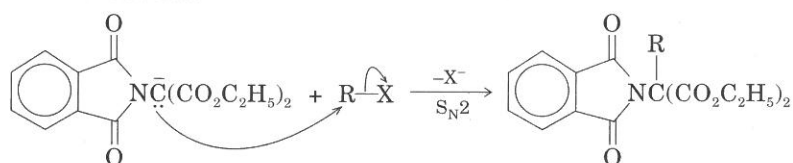
1. Reazione con l'estere bromomalonico:



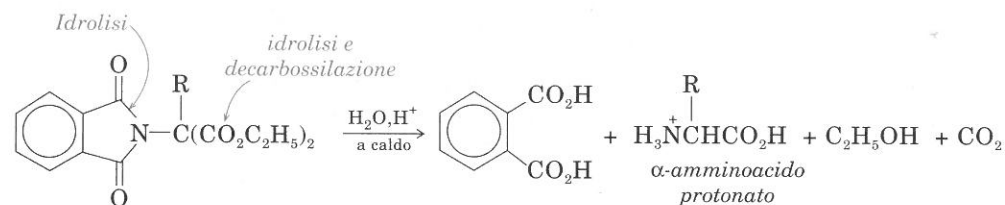
2. Reazione acido-base:



3. Reazione con RX:



L'idrolisi acida scinde i legami immidici ed i legami esterei e, dopo monodecarbossilazione, si ottiene l'amminoacido.

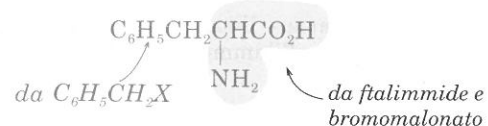


PROBLEMA CAMPIONE

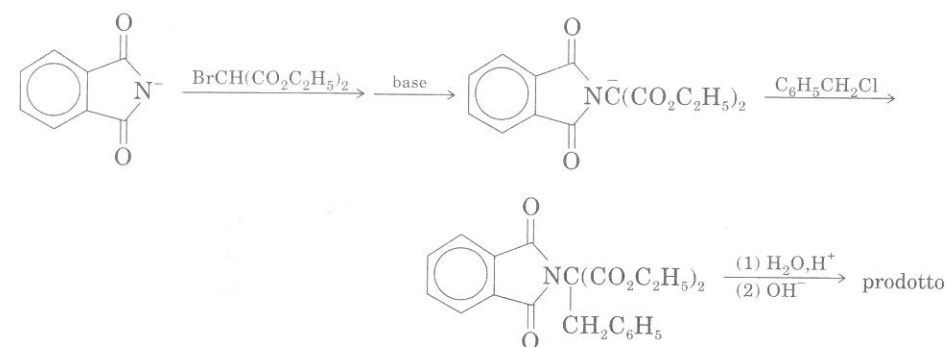
Come si può preparare la fenilalanina $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$, via ftalimide?

Soluzione:

1. Scelta dei reagenti necessari:

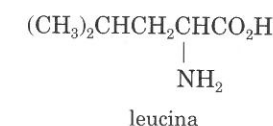


2. Programma di sintesi:



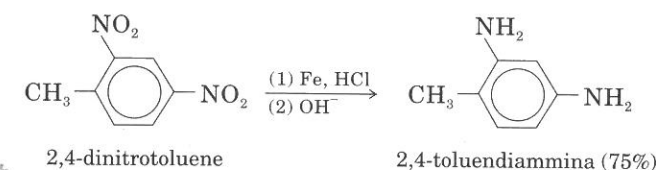
PROBLEMA PER LO STUDIO

17.7 Come preparereste la leucina *via* ftalimide?

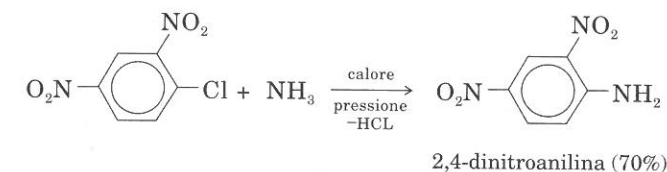


B. Sintesi mediante riduzione

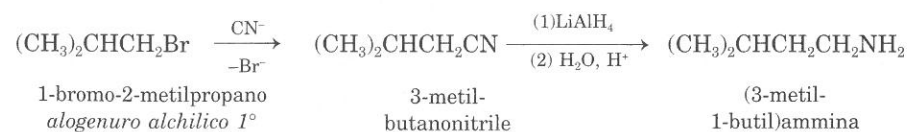
Le reazioni di riduzione offrono spesso metodi convenienti per preparare ammine. Abbiamo già visto la riduzione dei nitrocomposti aromatici (Sezione 12.3A).



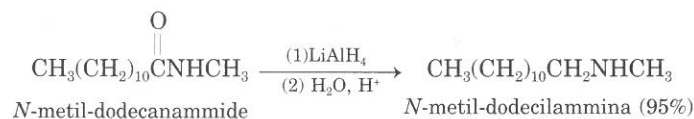
Alcune arilammine si possono preparare per reazione di ammoniaca o ammine con alogenuri arilici attivati (Sezione 12.4)



I nitrili danno ammine primarie del tipo RCH_2NH_2 per idrogenazione catalitica o per riduzione con LiAlH_4 , con buone rese (70%). A loro volta, i nitrili si ottengono dagli alogenuri alchilici, in una reazione in cui la catena di atomi di carbonio si allunga di un'unità.

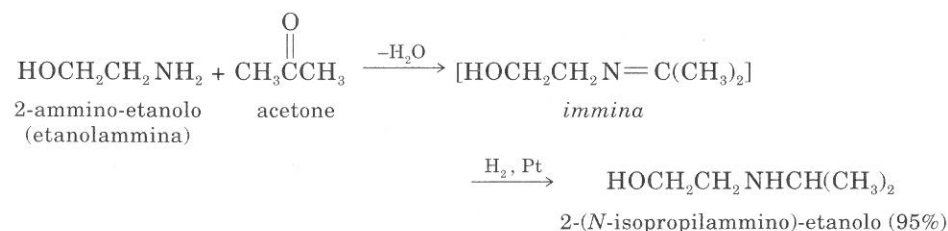
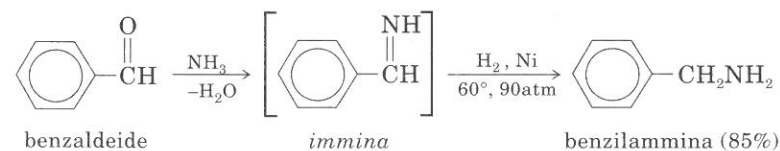


Anche le **ammidi** danno ammine per riduzione.



L'**amminazione-riduzione** permette di trasformare aldeidi e chetoni in ammine primarie. Questa reazione è stata trattata nella Sezione 13.7D; si presta bene alla sintesi di ammine del tipo R_2CHNH_2 , mentre l'alternativa reazione di un alogenuro del tipo R_2CHBr con NH_3 tende a dare prodotti di eliminazione.

L'amminazione-riduzione permette di ottenere anche ammine secondarie e terziarie; a questo scopo, un'aldeide o un chetone vengono trattati, anziché con ammoniaca, con un'ammina primaria o secondaria.



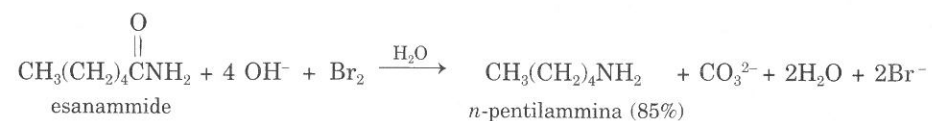
PROBLEMI PER LO STUDIO

- 17.8 Delineate le seguenti sintesi:
- cicloesilammina dal cicloesanone
 - $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ da 4-bromo-1-butene
 - N,N*-dimetil-benzilammina da un acido carbossilico.
- 17.9 Suggeste due metodi di preparazione della *sec*-butilammina, esente da prodotti di ulteriore alchilazione.

C. Trasposizione di Hofmann

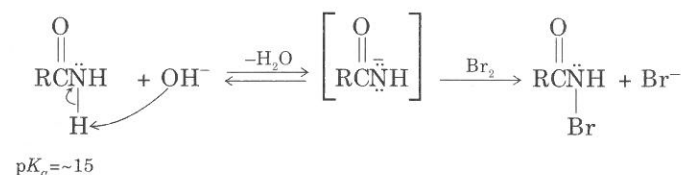
Quando un'amide non sostituita (RCONH_2) viene trattata con una soluzione acquosa alcalina di bromo, l'amide subisce trasposizione e si ottiene un'ammina primaria.

Questa reazione è nota come **trasposizione di Hofmann**. Si noti che il $\text{C}=\text{O}$ dell'amide viene eliminato come CO_3^{2-} , e l'ammina contiene un atomo di carbonio in meno dell'amide da cui deriva.

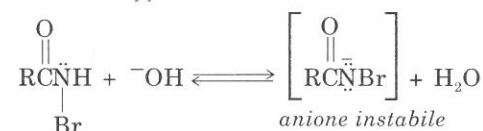


È interessante soffermarsi sul meccanismo della trasposizione di Hofmann. Si ha evidenza che la reazione proceda attraverso una serie di passaggi distinti: il *primo passaggio* è costituito da bromurazione all'azoto; il *secondo*, dalla perdita di un protone dall'azoto, con formazione di un anione instabile; il *terzo passaggio* è caratterizzato dalla trasposizione. Si tratta di un'isomerizzazione 1,2 molto simile a quella che riguarda le trasposizioni dei carbocationi (Sezione 5.6F). Il prodotto della trasposizione è un isocianato, composto stabile in determinate condizioni, ma non in soluzione basica. Il *quarto passaggio* è costituito dall'idrolisi basica dell'isocianato, con formazione dell'ammina e dello ione carbonato.

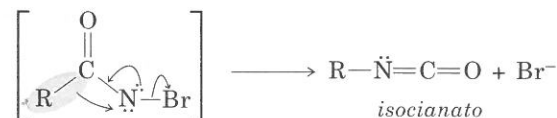
1. Bromurazione all'azoto:



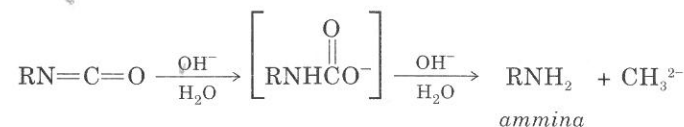
2. OH^- strappa H^+ :



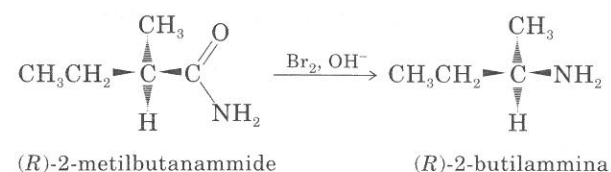
3. Trasposizione 1,2; R- sposta Br^- :



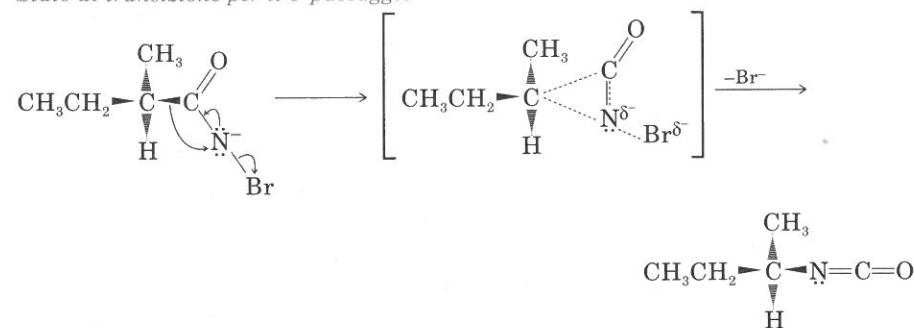
4. Idrolisi dell'isocianato:



Si è dimostrato che la trasposizione di Hofmann avviene con *ritenzione di configurazione* al carbonio α dell'amide. Questo dato suggerisce che la trasposizione coinvolga uno stato di transizione a ponte.



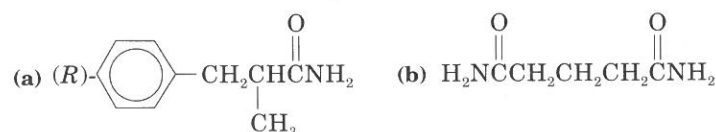
Stato di transizione per il 3° passaggio



La trasposizione di Hofmann ha il pregio di fornire ammine primarie con buona resa. In particolare, è utile per preparare ammine primarie in cui l'azoto è legato a un gruppo alchilico terziario, come $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$.

PROBLEMA PER LO STUDIO

17.10 Indicate i prodotti principali che vi attendete dai seguenti composti per reazione con Br_2 e NaOH .

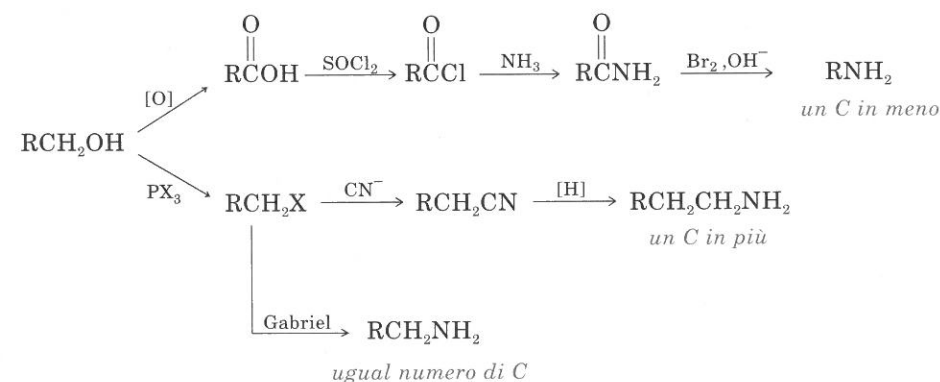


D. Riepilogo dei metodi di preparazione delle ammine.

Attraverso uno o l'altro metodo di sintesi visti finora, possiamo ottenere:

1. un'ammina con lo stesso numero di atomi di carbonio del composto di partenza;
2. un'ammina con un atomo di carbonio in più;
3. un'ammina con un atomo di carbonio in meno.

Le singole reazioni sono raccolte in Tabella 17.3. Nello schema seguente, riassumiamo alcune linee generali di sintesi di un'ammina primaria, a partire da un alcol primario.

TABELLA 17.3 Metodi di laboratorio per la preparazione delle ammine^a.

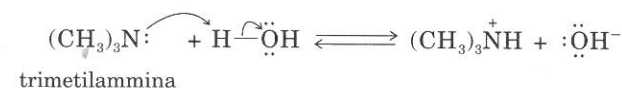
| | Reazione | Sezione di riferimento |
|---------------------------------------|--|------------------------|
| Ammine primarie: | | |
| sostituzione | $1^\circ \text{RX} \xrightarrow{(1) \text{ eccesso di } \text{NH}_3, (2) \text{ OH}^-} \text{RNH}_2$ | 17.5 A |
| | $\text{RX} \xrightarrow{(1) \text{ K}^+ \text{ ftalimide}, (2) \text{ H}_2\text{O}, \text{H}^+, (3) \text{ OH}^-} \text{RNH}_2$ | 17.5 A |
| riduzione | $\text{ArNO}_2 \xrightarrow{(1) \text{ Fe, HCl}, (2) \text{ OH}^-} \text{ArNH}_2$ | 12.3 A |
| | $\text{RCN} \text{ o } \text{RCNH}_2 \xrightarrow{(1) \text{ LiAlH}_4, (2) \text{ H}_2\text{O}, \text{H}^+} \text{RCH}_2\text{NH}_2$ | 17.5 B |
| trasposizione | $\text{R}_2\text{C}=\text{O} \xrightarrow{\text{NH}_3, \text{H}_2, \text{Ni}} \text{R}_2\text{CHNH}_2$ | 13.7 D, 17.5B |
| | $\text{RCNH}_2 \xrightarrow{\text{X}_2, \text{OH}^-} \text{RNH}_2$ | 17.5 C |
| Ammine secondarie e terziarie: | | |
| riduzione | $\text{RCNR}'_2 \xrightarrow{(1) \text{ LiAlH}_4, (2) \text{ H}_2\text{O}} \text{RCH}_2\text{NR}'_2$ | 17.5 C |
| | $\text{R}_2\text{C}=\text{O} + \text{R}'_2\text{NH} \xrightarrow{\text{H}_2, \text{Ni}} \text{R}_2\text{CHNR}'_2$ | 13.5 D, 17.5B |

^a Alcune arilammine si possono preparare per sostituzione nucleofila aromatica. Vedi Sez. 12.4.

SEZIONE 17.6

Basicità delle ammine

La coppia di elettroni presenti nell'orbitale non condiviso dell'ammoniaca e delle ammine, può essere ceduta ad un atomo, ione, o molecola deficienti di elettroni. In soluzione acquosa, un'ammina si comporta come una base debole e accetta un protone dall'acqua, in una reazione di equilibrio acido-base

TABELLA 17.4 $\text{p}K_b$ di alcune ammine e $\text{p}K_a$ dei corrispondenti acidi coniugati.

| Struttura | $\text{p}K_b$ | Struttura | $\text{p}K_a$ |
|----------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| NH_3 | 4.75 | NH_4^+ | 9.25 |
| CH_3NH_2 | 3.34 | CH_3NH_3^+ | 10.66 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ | 3.27 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+$ | 10.73 |
| $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ | 4.19 | $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$ | 9.81 |
| | 2.88 | | 11.12 |
| | 9.37 | | 4.63 |

Il calcolo delle costanti di basicità e dei valori di pK_b per basi deboli è stato trattato nella Sezione 1.10. La Tabella 17.4 elenca alcune ammine, i loro valori di pK_b , ed i valori di pK_a dei loro acidi coniugati. (Si ricordi che valori decrescenti di pK_b corrispondono a crescente forza basica, e che $pK_a = 14 - pK_b$). Un'ammina più basica ha un acido coniugato *più debole*, con un pK_a *più alto*.

La basicità relativa delle ammine è influenzata da aspetti strutturali analoghi a quelli che influenzano l'acidità relativa degli acidi carbossilici e dei fenoli (Sezione 14.5).

1. Se l'ammina libera è stabilizzata in confronto al catione, l'ammina è una base relativamente debole.
2. Se il catione è stabilizzato in confronto all'ammina libera, l'ammina è una base relativamente forte.



Un gruppo *elettron-donatore* quale un gruppo alchilico, aumenta la basicità dell'azoto cui è legato, perché disperde la carica positiva nel corrispondente catione. (Questa dispersione di carica positiva è analoga a quella che si osserva nei carbocationi; Sezione 5.6E). La dispersione della carica positiva stabilizza il catione rispetto all'ammina libera. Di conseguenza, la basicità aumenta nell'ordine: NH_3 , CH_3NH_2 , $(CH_3)_2NH$.



basicità crescente



*il catione è stabilizzato
per delocalizzazione
della carica positiva*

Un catione è stabilizzato anche da un *aumento di solvatazione*, perché il solvente può contribuire a disperdere la carica positiva. Il diverso contributo della solvatazione può spiegare alcuni dati sperimentali: la dimetilammina ($pK_b = 3.27$) è una base un po' più forte della metilammina; tuttavia, la trimetilammina ($pK_b = 4.19$) è una *base più debole* della dimetilammina. Ciò si può spiegare tenendo conto che la trimetilammina è più impedita, e il suo catione può essere stabilizzato di meno, perché meno solvatato. Tali considerazioni aiutano a capire perché le ammine eterocicliche non aromatiche (con i loro gruppi alchilici «legati all'indietro» rispetto agli elettroni non condivisi dell'azoto) sono più basiche di analoghe ammine secondarie a catena aperta.



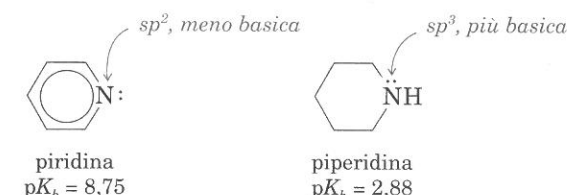
base più debole di



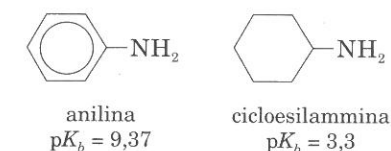
diethylammina
 $pK_b = 3,01$

pirrolidina
 $pK_b = 2,73$

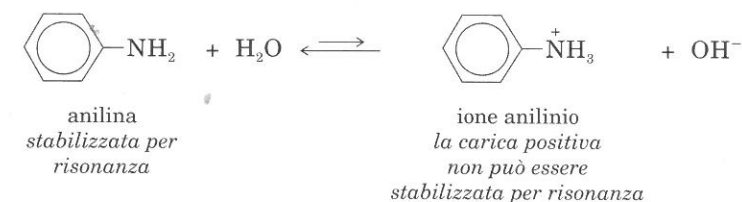
Anche l'*ibridazione dell'atomo di azoto* influenza la basicità dei composti azotati. Un orbitale sp^2 ha più carattere s di un orbitale sp^3 . Una molecola in cui è presente un azoto sp^2 è meno basica perché gli elettroni non condivisi sono tenuti più vicini, ed è stabilizzata la base libera, piuttosto che il catione.



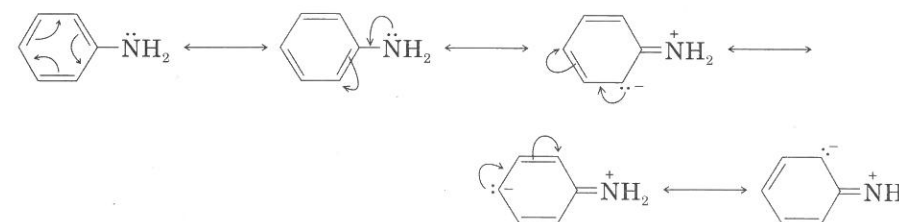
Anche la *risonanza* influisce sulla basicità di un'ammina. La cicloesilammina è una base molto più forte dell'anilina.



La debole basicità dell'anilina è dovuta al fatto che la carica positiva dello ione anilinio non può essere delocalizzata dall'anello aromatico, mentre lo è la coppia di elettroni dell'ammina libera. L'ammina libera è quindi stabilizzata rispetto all'acido coniugato (il catione).

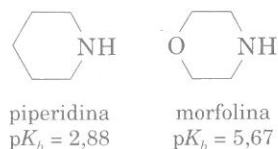


Strutture di risonanza dell'anilina:

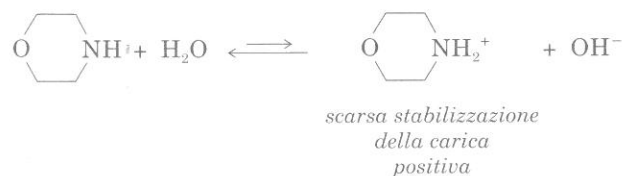


PROBLEMA CAMPIONE

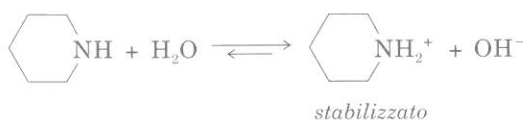
Si spieghi perché la piperidina è una base più forte della morfolina.



Soluzione: Si ritiene che l'ossigeno della morfolina riesca a far sentire il suo effetto *elettron-attrattore*, in modo da stabilizzare scarsamente il catione, rispetto alla base libera.

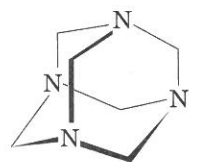


Nella piperidina non si ha lo stesso effetto, ed il catione è stabilizzato dall'effetto *elettron-donatore* dei gruppi CH_2 .



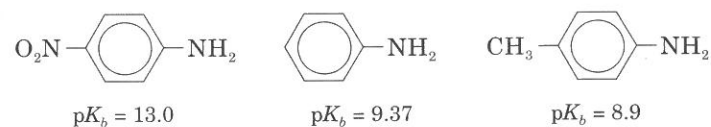
PROBLEMI PER LO STUDIO

- 17.11 Quali ammine delle seguenti coppie ritenete più basica?
(a) piperazina (pag. 740); piperidina;
(b) piperazina; esametilentetrammina.



esametilentetrammina

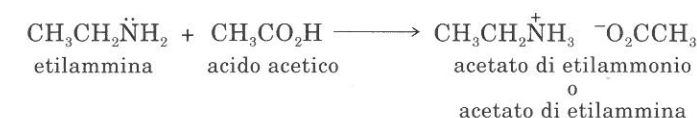
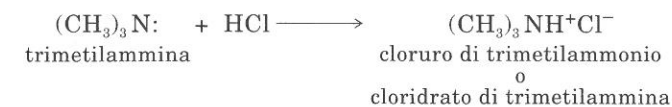
- 17.12 Commentare l'andamento dei seguenti valori di pK_b :



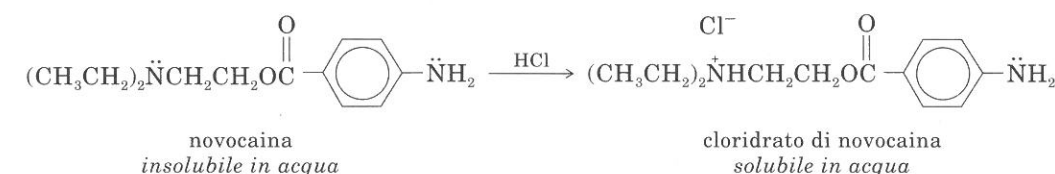
SEZIONE 17.7

Sali delle ammine

La reazione tra un'ammina e un acido minerale (come HCl) o carbossilico dà il **sale di un'ammina**. I sali sono indicati come **sali d'ammonio** o come **complessi ammina-acido**, come nei seguenti esempi di una nomenclatura meno recente.

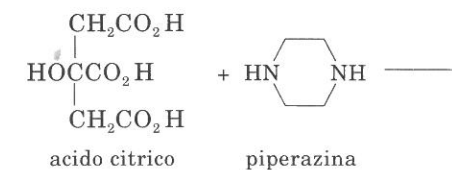


Per la sua capacità di dare sali, un'ammina insolubile in acqua può solubilizzarsi in presenza di un acido diluito. Composti che contengono gruppi amminici possono, così, essere separati da materiale insolubile nell'acqua e negli acidi. Gli **alcaloidi**, ammine presenti nelle piante (Sezione 19.3), si estraggono dalle foglie o dalla corteccia con acido diluito. Molti farmaci sono ammine e vengono spesso somministrati sotto forma di sali, per la loro maggiore solubilità in acqua.



PROBLEMA PER LO STUDIO

- 17.13 Il citrato di piperazina è un solido cristallino, usato come antielmintico. Completate la reazione di salificazione da una molecola di ciascun composto:



Il trattamento con una base forte, in genere NaOH, libera un'ammina da un suo sale. I sali di ammonio quaternario, privi di protoni, non danno questa reazione.



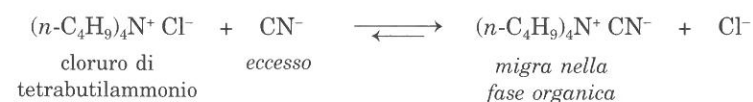


Vari sali ammonici quaternari hanno interessanti applicazioni. Ad esempio, i sali d'ammonio quaternario in cui sono presenti lunghe catene idrocarburiche, sono usati come detergenti. L'associazione di una lunga coda idrocarburica idrorepellente e di una testa ionica idrofila, promuove due tipi di interazioni con altre sostanze; parte della molecola è solubile nei solventi organici non polari, nei grassi, negli oli, e parte è solubile in acqua. I saponi (Sezione 23.2) hanno un comportamento di questo tipo.

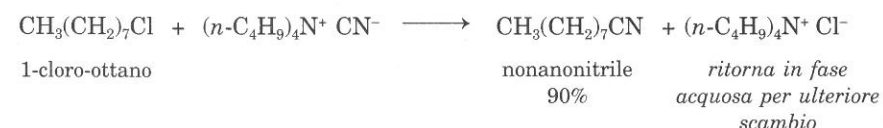
Nella Sezione 8.6 descrivemmo gli eteri corona che funzionano da *agenti di trasferimento di fase*, trasportando ioni inorganici in un solvente organico. Anche i sali di ammonio quaternari funzionano come agenti di trasferimento di fase. Se ad esempio vogliamo effettuare una reazione di sostituzione tra un alogenuro alchilico e NaCN, quando mescoliamo una soluzione acquosa di NaCN con una soluzione di RX in un solvente organico non miscibile con acqua, si ottengono due strati. La reazione può avvenire solo all'interfase. Un sale di ammonio quaternario trasporta gli ioni CN⁻ nella fase organica e permette che la reazione avvenga in tale soluzione oltre che all'interfase. Inoltre, nucleofili come CN⁻ sono più nucleofili e più reattivi quando non sono solvatati dall'acqua. Il risultato è che la reazione è molto più veloce.

L'azione catalitica di R₄N⁺X⁻ è dovuta alla sua discreta solubilità nei solventi organici; quando R₄N⁺X⁻ è sciolto nella fase acquosa di una miscela di reazione a due fasi, un po' di questo sale passa nella fase organica. D'altronde, se lo strato acquoso contiene un eccesso di ioni CN⁻, viene trasferito R₄N⁺ CN⁻, piuttosto che R₄N⁺X⁻.

Scambio ionico in fase acquosa:



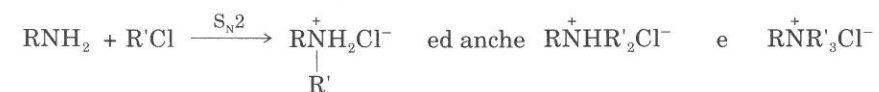
Reazione S_N2 in fase organica:



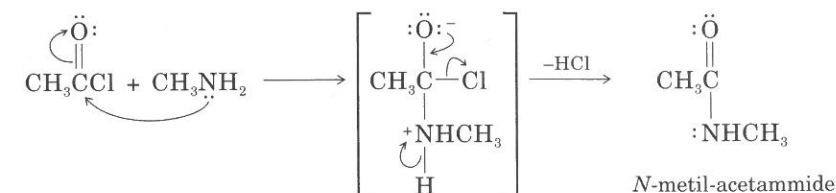
SEZIONE 17.8

Le ammine in reazioni di sostituzione

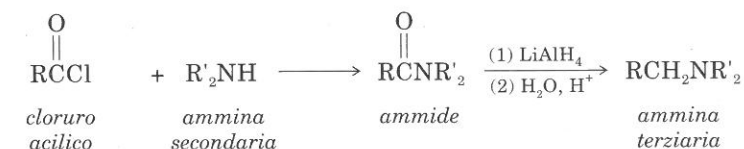
Abbiamo già descritto numerose reazioni in cui le ammine danno prodotti di sostituzione. In particolare, abbiamo discusso i problemi che si presentano nelle reazioni di ammine con alogenuri alchilici (Sezione 17.5).



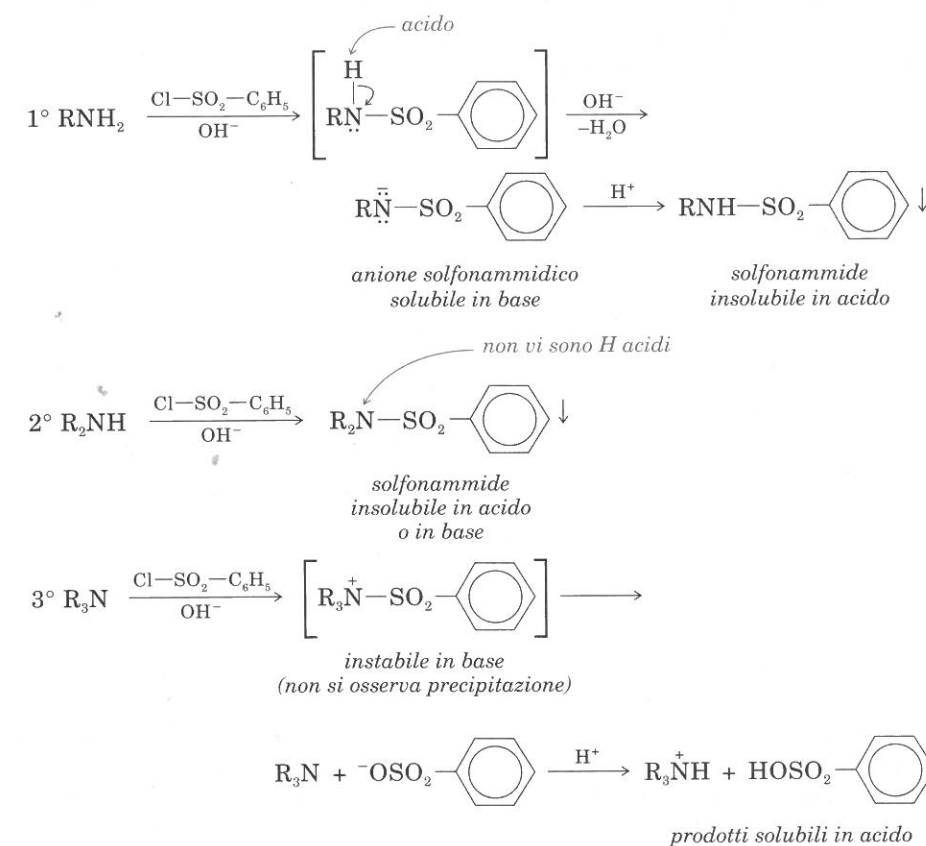
Precedentemente (Capitolo 15), avevamo discusso l'acilazione delle ammine, come metodo di sintesi delle ammidi.



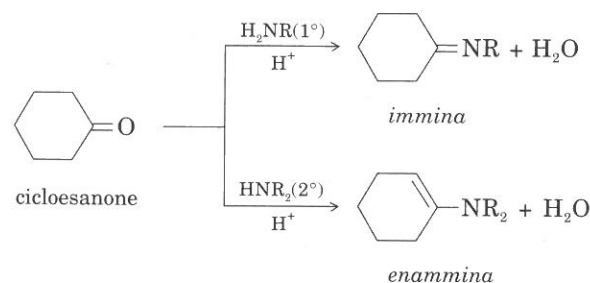
Le reazioni successive: acilazione di un'ammina ad ammidi; riduzione; permettono di trasformare un'ammina in un'altra. Ad esempio:



Nella Sezione 15.10 abbiamo descritto la preparazione delle solfonammidi. La reazione delle ammine con benzensolfonilcloruro può essere usata per distinguere le ammine primarie dalle secondarie e dalle terziarie (**Saggio di Hinsberg**).



Ricordiamo inoltre le reazioni delle ammine con aldeidi e chetoni per dare immine ed enammine. (Il loro meccanismo è descritto in Sezione 13.6).

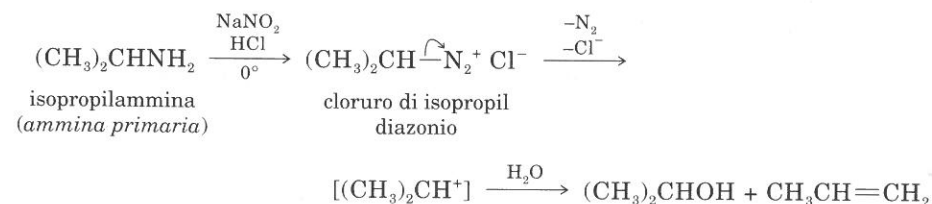


SEZIONE 17.9

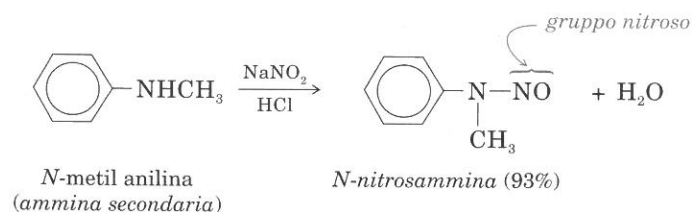
Reazione delle ammine con acido nitroso

Nella Sezione 12.3 abbiamo discusso la formazione dei sali di arildiazonio ($C_6H_5N_2^+Cl^-$) per reazione di un'ammina aromatica con acido nitroso (HNO_2), ottenuto *in situ* da $NaNO_2$ e HCl . I sali di arildiazonio sono stabili a 0° e sono interessanti intermedi di sintesi; in particolare ricordiamo le reazioni in cui si manifesta il carattere di "gruppo uscente" della molecola di azoto.

Anche la reazione di un'ammina primaria alifatica con acido nitroso ($NaNO_2$ e HCl) dà un sale di diazonio: tuttavia, i sali di alchilidiazonio sono instabili e si decompongono con formazione di alcoli, alcheni (e azoto). La decomposizione procede attraverso intermedi carbocationici.



Le ammine secondarie alifatiche e aromatiche reagiscono con $NaNO_2$ e HCl dando **N-nitrosammine**, caratterizzate dal gruppo $N-N=O$. Molte N-nitrosammine sono cancerogene.



Le ammine terziarie reagiscono con acido nitroso in modo non sempre prevedibile. Un'arilammina terziaria subisce sostituzione elettrofila sull'anello per l'attivazione dell'anello stesso da parte del gruppo $-NR_2$. Alchilammine terziarie (e a volte anche le arilammine terziarie) possono perdere un gruppo alchilico e dare N-nitroso derivati di un'ammina secondaria.

PROBLEMI PER LO STUDIO

17.14 Se trattiamo la *n*-butilammina con acido cloridrico diluito e con $NaNO_2$, otteniamo i seguenti prodotti: 1-clorobutano, 2-clorobutano, 1-butanol, 2-butanol, 1-butene, 2-butene, azoto. Suggeste uno o più meccanismi che rendano conto della formazione di ciascun prodotto.

17.15 Spiegate perché il cloruro di benzen-diazonio è più stabile del cloruro di etil-diazonio.

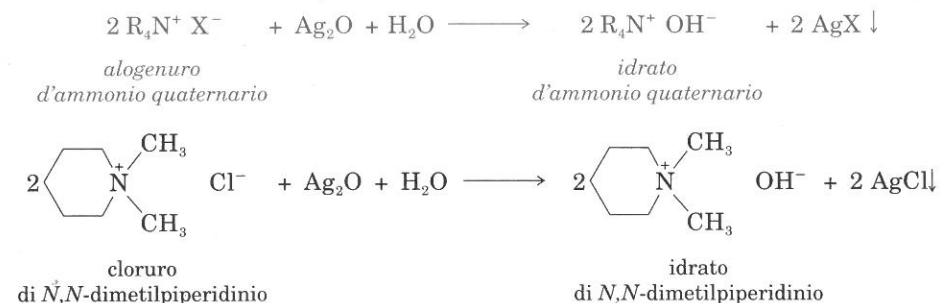
SEZIONE 17.10

Eliminazione di Hofmann

Gli idrati di ammonio quaternario ($R_4N^+ OH^-$) sono derivati delle ammine che hanno avuto importanza per l'analisi della struttura molecolare; subiscono reazioni di eliminazione, con formazione di alcheni e di ammine. Vedremo la loro preparazione, alcune reazioni di eliminazione, e qualche applicazione.

A. Formazione di idrati d'ammonio quaternario

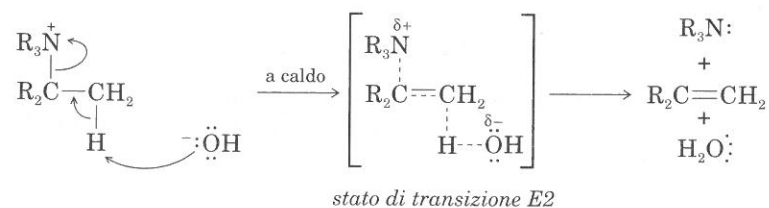
Un idrato d'ammonio quaternario si ottiene trattando un alogenuro d'ammonio quaternario con ossido d'argento:



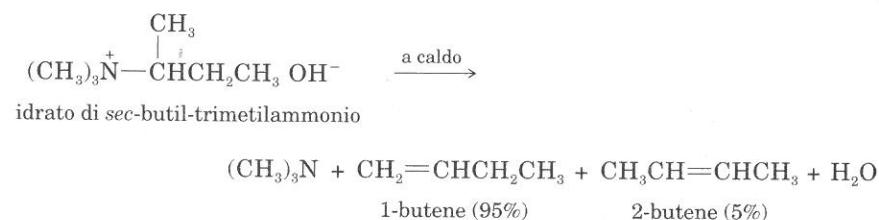
Un idrato d'ammonio quaternario non si può ottenere per reazione tra $R_4N^+ X^-$ e soluzione acquosa di $NaOH$, poiché reagenti e prodotti sono composti ionici, tutti solubili in acqua. Da tale reazione, si otterrebbe infatti una miscela di $R_4N^+ OH^-$ e $R_4N^+ Cl^-$ (oltre a $NaOH$ e $NaCl$). Se si tratta, invece, $R_4N^+ X^-$ con idrato d'argento (ottenuto *in situ* da ossido d'argento umido: $Ag_2O + H_2O \rightarrow 2AgOH$), si ha precipitazione di alogenuro d'argento; si filtra AgX , si concentra la soluzione, e si ottiene $R_4N^+ OH^-$ puro.

B. Eliminazione

Quando un idrato d'ammonio quaternario (solido) viene riscaldato, ha luogo un'eliminazione, nota come **eliminazione di Hofmann**. Si tratta di una reazione $E2$, in cui il gruppo uscente è un'ammina.

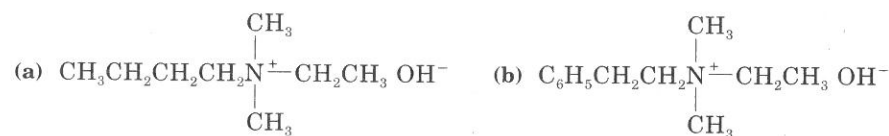


Il prodotto di Hofmann, cioè l'alchene con il minor numero di gruppi alchilici sugli atomi di carbonio sp^2 , è il prodotto principale di questa eliminazione. L'alchene meno sostituito è il meno stabile: la sua formazione può essere attribuita a impedimento sterico da parte del gruppo R_3N^+ nello stato di transizione (Sezione 5.9E).



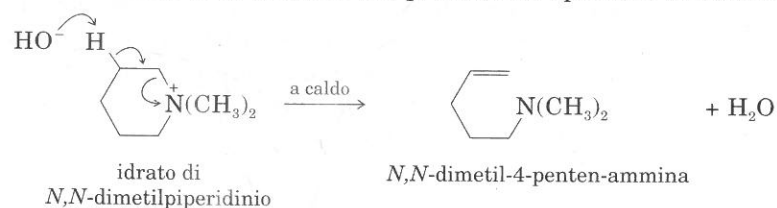
PROBLEMA PER LO STUDIO

17.16 Prevedete i principali prodotti che possono formarsi per riscaldamento dei due seguenti idrati d'ammonio quaternario:



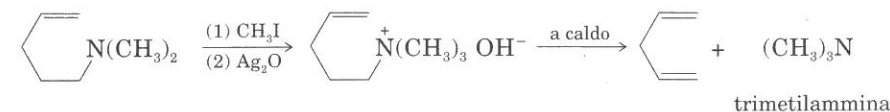
C. Metilazione esauriente

I composti eterociclici azotati sono molto diffusi in natura. Un idrato d'ammonio quaternario eterociclico subisce una reazione analoga a quella che si osserva in un analogo composto aciclico, ma senza completa frammentazione: parte alchonica e parte amminica sono presenti nel prodotto di apertura dell'eterociclo.



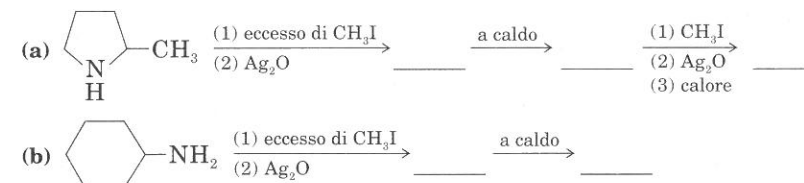
Per renderci conto di come l'eliminazione di Hofmann si può applicare alla degradazione di un composto in frammenti facilmente identificabili, consideriamo il semplice sistema ciclico della piperidina. Per reazione S_N2 con CH_3I , seguita da reazione con Ag_2O , si ottiene l'idrato d'ammonio quaternario; per riscaldamento si ha eliminazione, e si forma un'alchenilammina (equazione precedente).

Poiché nel prodotto di questa eliminazione è presente un gruppo amminico, esso può subire ulteriore reazione con CH_3I e Ag_2O : si forma così un nuovo idrato d'ammonio quaternario. Per riscaldamento, esso dà un alchene e l'azoto viene espulso come trimetilammina. La serie di reazioni ora descritta è nota come **metilazione esauriente**.



PROBLEMI PER LO STUDIO

17.17 Completate le seguenti reazioni:



17.18 La *coniina*, $C_8H_{17}N$ è un costituente tossico della cicuta (*Conium maculatum*), il veleno che uccise Socrate. Lo spettro di rmn protonica della coniina non presenta doppietti. La coniina reagisce con due equivalenti di CH_3I ; per successiva reazione con Ag_2O e pirolisi dà un prodotto ($C_{10}H_{21}N$) che, sottoposto nuovamente a metilazione, conversione ad idrossido e pirolisi, dà trimetilammina, 1,5-ottadiene e 1,4-ottadiene. Individuate la struttura della coniina e del prodotto intermedio.

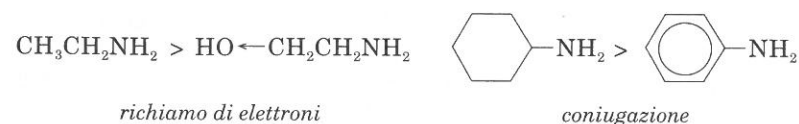
Sommaro

Le **ammine** sono composti caratterizzati da un atomo di azoto trivalente legato ad uno, due o tre gruppi alchilici o arilici: RNH_2 , R_2NH , R_3N . Un composto con azoto tetravalente positivo può essere il **sale di un'ammina** (ad esempio $R_3NH^+X^-$) o un **sale di ammonio quaternario** ($R_4N^+X^-$).

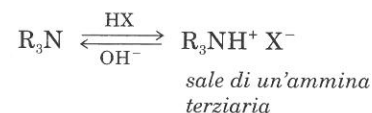
Le ammine si possono preparare mediante *reazioni di sostituzione*, di *riduzione* e di *trasposizione*. Le varie preparazioni sono riassunte in Tabella 17.3.

Per la presenza di un azoto con una coppia di elettroni non condivisi, le ammine sono *basi deboli*. La basicità è influenzata dall'*ibridazione* ($sp^3 > sp^2 > sp$), da *gruppi elettron-attrattori* (che deprimono la basicità); da *gruppi elettron-donatori* (che aumentano la basicità) e dalla *coniugazione* (che diminuisce la basicità).





Le ammine reagiscono con gli acidi per dare sali; ad esempio:



Le ammine sono buoni reagenti nucleofili, in grado di sostituire buoni gruppi uscenti e di addizionarsi a gruppi carbonilici.

Le ammine primarie reagiscono a freddo con l'acido nitroso e danno sali di diazonio. I sali di alchil-diazonio sono instabili; i sali di aril-diazonio sono importanti intermedi per la sintesi di derivati aromatici. Queste reazioni sono riassunte nella Tabella 17.5.

Gli **idrati di ammonio quaternario** eliminano acqua e un'ammina per riscaldamento, dando origine, generalmente, all'alchene meno sostituito (**eliminazione di Hofmann**).

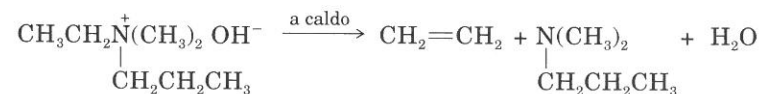


TABELLA 17.5 Reazioni delle ammine e relativi prodotti.

| Reazione | Prodotto | Sezione di riferimento |
|---|--|------------------------|
| $\text{R}_3\text{N} + \text{R}'\text{X} \longrightarrow \text{R}_3\text{NR}'\text{X}^-$ | sale di ammina o sale di ammonio quaternario | 17.5A |
| $\text{R}_2\text{NH} + \text{R}'\text{C}(=\text{O})\text{Cl} \longrightarrow \text{R}_2\text{NCR}'$ | ammide ^a | 15.3C, 17.8 |
| $1^\circ \text{RNH}_2 + \text{R}'_2\text{C}=\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{RN}=\text{CR}'_2$ | immina | 13.6A |
| $2^\circ \text{R}_2\text{NH} + \text{R}'_2\text{C}(\text{CH}=\text{O}) \xrightarrow{\text{H}^+} \text{R}'_2\text{C}=\text{NR}_2$ | enammina ^b | 13.6B |
| $\text{ArNH}_2 \xrightarrow[0^\circ]{\text{NaNO}_2, \text{HCl}} \text{ArN}_2^+ \text{Cl}^-$ | sale di arildiazonio ^{c,d} | 12.3, 17.9 |
| $\text{R}_2\text{CHCR}_2 \xrightarrow[(3) \text{ calore}]{(1) \text{ CH}_3\text{I}, (2) \text{ Ag}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}} \text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$ | alchene | 17.10 |

^a Si ottengono ammidi anche con le analoghe reazioni di ammine con anidridi (Sezione 15.4C) e con esteri (Sezione 15.5C).

^b Le enammine si possono facilmente trasformare in derivati α -sostituiti di aldeidi e chetoni (Sezione 16.5).

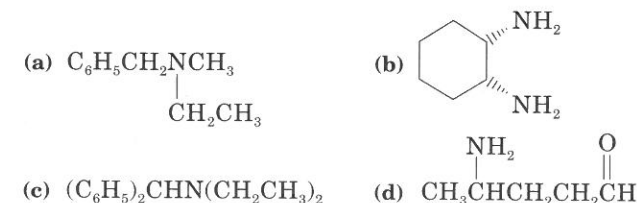
^c I sali di arildiazonio si possono facilmente trasformare in alogenuri arilici, nitrili, etc. (Sezione 12.3).

^d Per azione di HONO, ammine secondarie alifatiche e aromatiche danno *N*-nitrosammine.

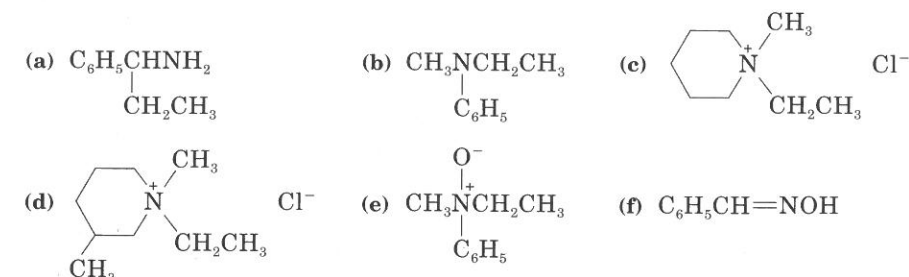
Problemi

- 17.19 Scrivete le strutture dei seguenti composti:
- (a) fenilalanina (acido 2-ammino-3-fenilpropanoico, un aminoacido costituente delle proteine).
 (b) *N*-metil-1-cicloesil-2-propilammina (vasocostrittore).
 (c) *N,N*-dimetilammina (usata come solvente e come intermedio nell'industria chimica).
 (d) 1,2-propandiammina, usata con CuSO_4 in un saggio per Hg.

- 17.20 Assegnate i nomi ai seguenti composti:



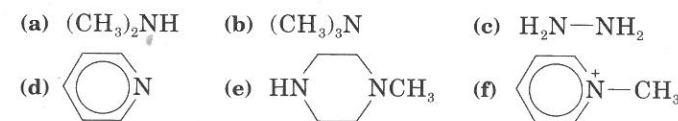
- 17.21 Dopo aver preso in considerazione l'ibridazione dell'azoto e la geometria della molecola, individuate se le seguenti strutture hanno enantiomeri e/o isomeri geometrici.



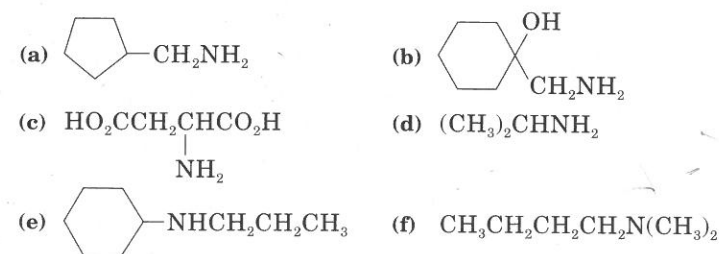
- 17.22 Spiegate le seguenti osservazioni sperimentali:

- (a) La cicloesilammina è più idrosolubile del cicloesanololo.
 (b) La trimetilammina ha un p.e.b. più basso della dimetilammina.
 (c) L'etilammina ha un p.e.b. più alto della dimetilammina.

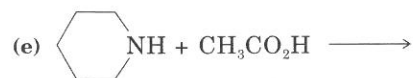
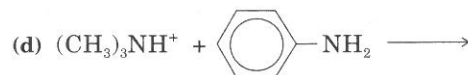
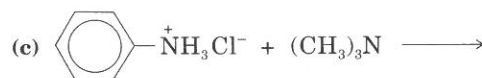
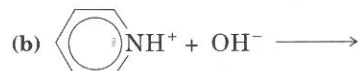
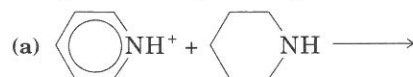
- 17.23 Quali delle seguenti specie può comportarsi da nucleofilo?



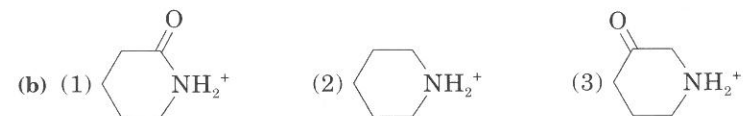
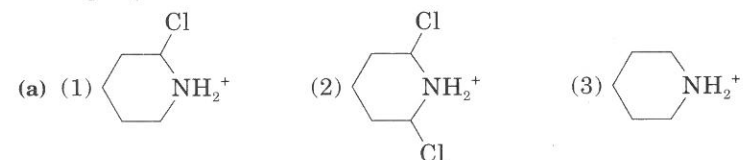
- 17.24 Suggestite una sintesi dei seguenti composti da alogenuri o alcoli:



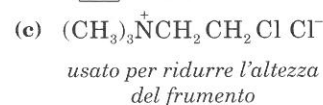
- 17.25 Come trasformereste l'1-pentanolio in (a) *n*-pentilammina (esente da prodotti di ulteriore alchilazione); (b) *n*-esilammina; (c) *n*-butilammina?
- 17.26 Suggeste metodi adatti alle seguenti trasformazioni: (a) benzene in anilina; (b) benzammide in anilina; (c) anilina in acetanilide ($C_6H_5NHCOCH_3$); (d) (*R*)-2-butanolio in (*S*)-2-butilammina; (e) toluene in benzilammina; (f) acido acetico in acetammide.
- 17.27 Indicate il composto più basico delle seguenti coppie: (a) anilina; *p*-bromoanilina; (b) trimetilammina; idrato di tetrametilammonio; (c) *p*-nitroanilina; 2,4-dinitroanilina; (d) etilammina; etanolammina ($HOCH_2CH_2NH_2$); (e) *p*-toluidina (*p*-metilanilina); *p*-triclorometil-anilina. Spiegate.
- 17.28 Completate le seguenti equazioni:



- 17.29 Disponete i cationi di ciascun gruppo in ordine di acidità crescente (l'acido più debole per primo):



- 17.30 Assegnate i nomi ai seguenti sali di ammine:

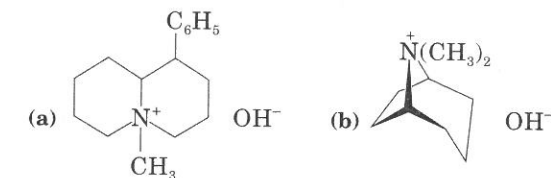


- 17.31 Prevedete la struttura del prodotto principale di reazione della pirrolidina (Sezione 17.1) con: (a) cloruro di benzoile; (b) anidride acetica; (c) ioduro di metile (eccesso); (d) anidride ftalica; (e) cloruro di benzensolfonile

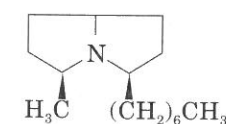
($C_6H_5SO_2Cl$); (f) cloruro di acetile, seguito da $LiAlH_4$ e da idrolisi; (g) acido nitroso; (h) HCl diluito; (i) acetone + H^+ .

- 17.32 Suggeste una tecnica adatta a separare le seguenti miscele:
(a) cicloesanolio, cicloesilammina, acido cicloesancarbossilico;
(b) esanammide, *n*-esilammina.

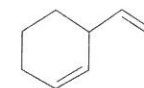
- 17.33 Scrivete le strutture dei prodotti principali che si possono ottenere per riscaldamento dei seguenti composti:



- 17.34 Questo composto è un costituente del veleno di una specie di formiche trovate in Florida. Sottoponendolo a metilazione esauriente, quali saranno i principali prodotti di reazione?



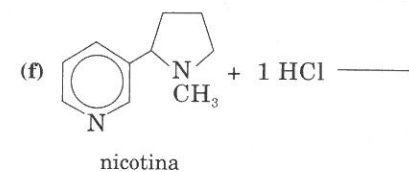
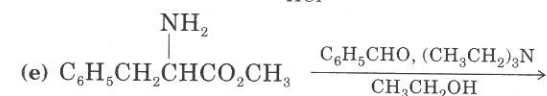
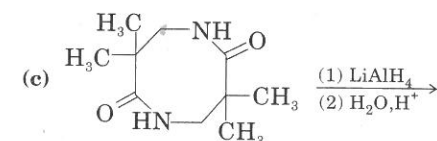
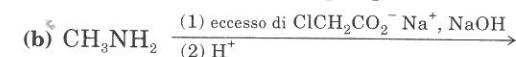
- 17.35 Un'ammina ($C_8H_{15}N$), sottoposta a due serie di reazioni di metilazione esauriente dà, come prodotti finali, trimetilammina e questo diene:

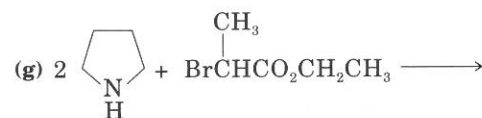


Suggeste una struttura attendibile dell'ammina originaria.

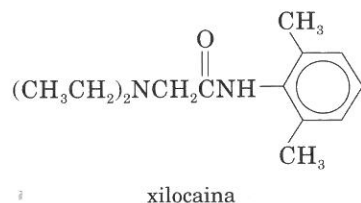
Problemi di riepilogo

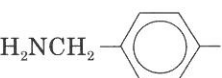
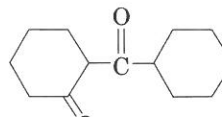
- 17.36 Completate le seguenti reazioni:



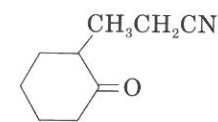


- 17.37 Prevedete i prodotti che si possono ottenere dalla xilocaina (anestetico locale) per trattamento con: (a) 1 equivalente di H_2SO_4 diluito; (b) eccesso di HCl diluito a caldo; (c) eccesso di NaOH diluito, a caldo.

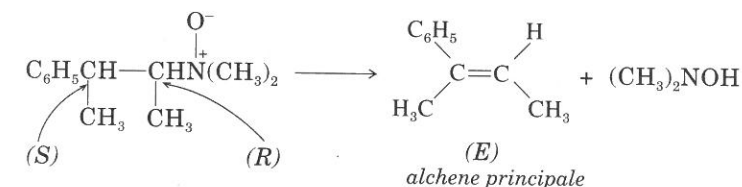


- 17.38 Suggeste dei saggi chimici per distinguere tra:
(a) anilina; *n*-esilammina
(b) *n*-ottilammina; ottanammide
(c) cloruro di trietilammonio; cloruro di tetraetilammonio.
- 17.39 Suggeste una sintesi dei seguenti composti:
(a) isoleucina (acido 2-ammino-3-metilpentanoico)
(b) β -fenilettilammina dal toluene
(c) 2-metil-1-fenil-1,3-pentandione da acido benzoico
(d) anilina da acido benzoico.
(e) il prodotto naturale *ubina* (2-dimetilammino-1-fenil etanolo) da un alchene
- (f)  dal toluene
(g) 3,5-dimetossianilina da un nitrile
- 17.40 Suggeste dei metodi di preparazione dei seguenti composti:
(a) l'analgessico *fenacetina* (*p*-etossiacetanilide) dal *p*-nitrofenolo. (La formula dell'acetanilide è in Tabella 11.1)
(b) il metilarancio (pag. 866) da opportuni composti aromatici
- (c)  da composti di sei o meno di sei atomi di carbonio

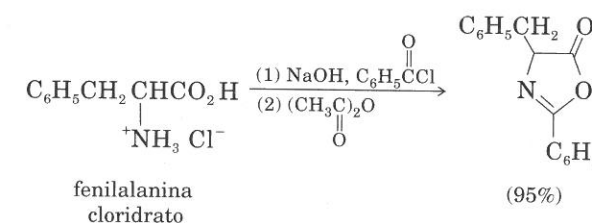
- 17.41 La (ciclopentilmetil)ammina reagisce con acido nitroso dando cicloesano (76%), un altro alcol e tre alcheni.
(a) Indicate un meccanismo per spiegare la formazione del cicloesano.
(b) Suggeste strutture possibili per gli altri prodotti.
- 17.42 Un chimico ha esaminato l'andamento della trasposizione di Hofmann nella reazione della butanammide con Br_2 e KOH in metanolo, invece che in acqua. Ha ottenuto $CH_3CH_2CH_2NHCO_2CH_3$ e niente propilammide. Commentate la formazione del carbammato.
- 17.43 Suggeste la struttura del prodotto di formula $C_9H_{17}N$, che si forma per idrogenazione catalitica del seguente composto:



- 17.44 Vari perossidi, tra cui H_2O_2 , ossidano un'ammina terziaria ad ossido di ammina o **N-ossido**. Se, nell'*N*-ossido, è presente un β -idrogeno, per riscaldamento si osserva una reazione di eliminazione, detta **eliminazione di Cope**. Suggeste un meccanismo per la seguente reazione di eliminazione.



- 17.45 Suggeste un meccanismo per la seguente trasformazione:



- 17.46 Riscaldando 4-cloro-1-fenil-1-butanone con 1,2-etandiolo, acido *p*-toluensolfonico e benzene, si ottiene il prodotto A, che per successivo riscaldamento con potassio ftalimide in dimetilformammide, dà B (resa complessiva 57%). B, trattato a caldo con KOH in etanolo, dà C ($C_{10}H_{11}N$). Scrivete le strutture di A, B e C.
- 17.47 Da una miscela di reazione di 1-bromobutano e ammoniaca, si sono isolati i prodotti A e B. Per trattamento con anidride acetica, A e B hanno dato, rispettivamente, C e D. Gli spettri infrarossi di C e D sono in Figura 17.2. Identificate A, B, C, D.

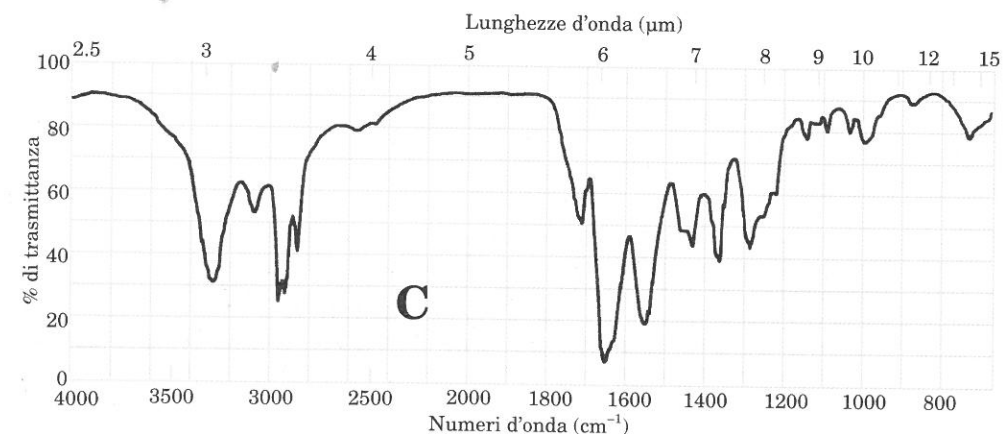


FIGURA 17.2 Spettri infrarossi relativi al Problema 17.47 (segue).

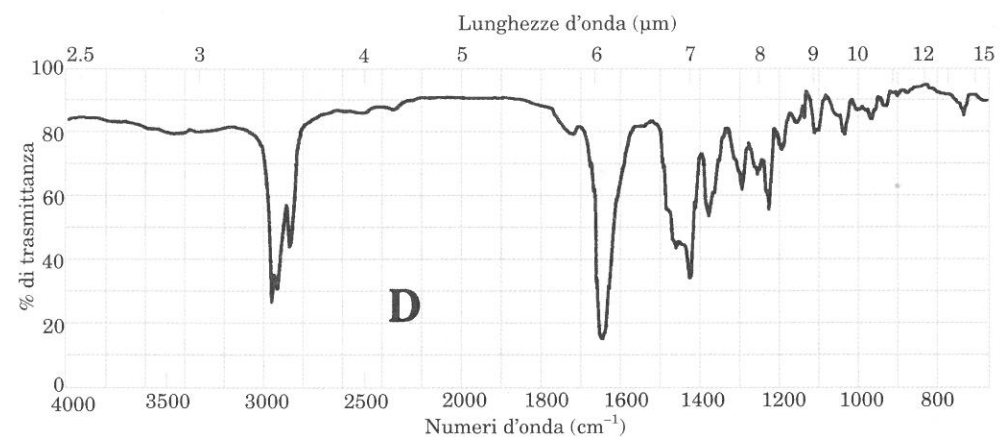


FIGURA 17.2 (continuazione) Spettri infrarossi relativi al Problema 17.47.

17.48 Lo spettro infrarosso di un composto $C_8H_{11}N$ (A) è riportato in Figura 17.3. A è solubile negli acidi diluiti; per ossidazione con $KMnO_4$ a caldo dà acido benzoico. Indicate due strutture possibili per A e dite come si può distinguere tra esse mediante spettroscopia di 1H rmn.

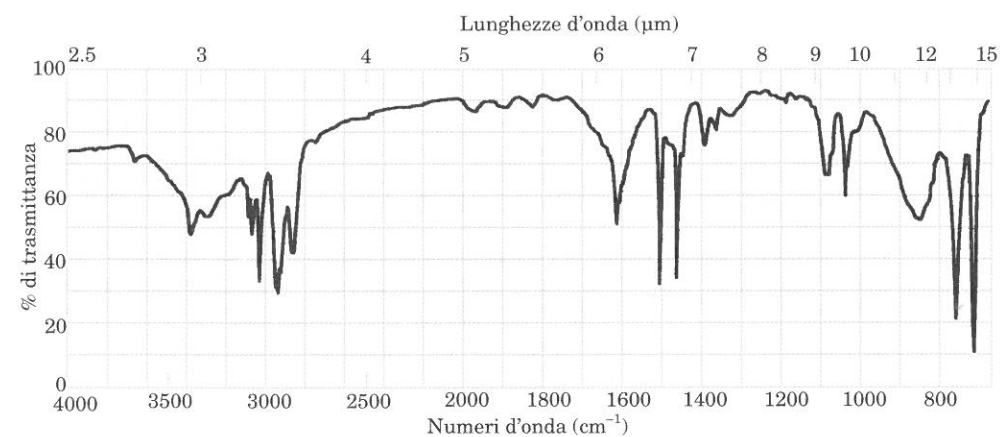
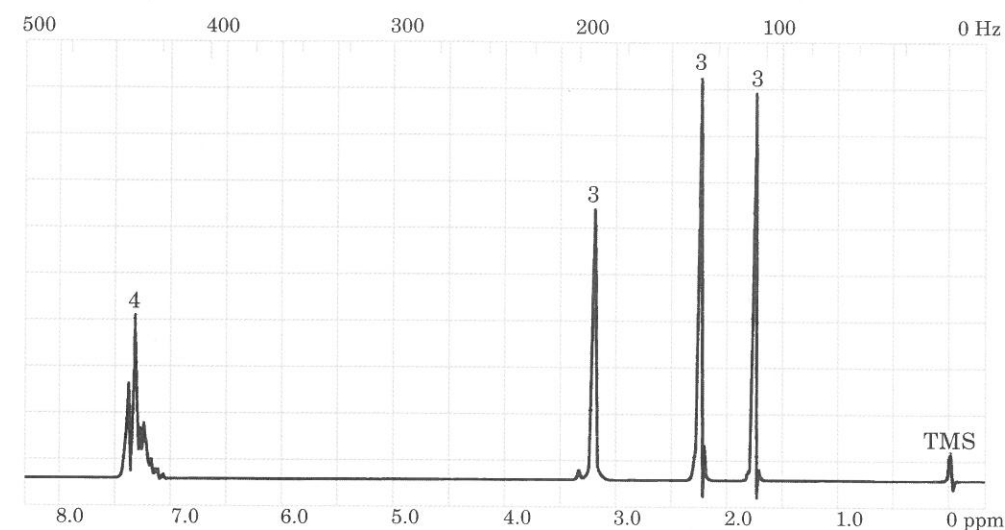


FIGURA 17.3 Spettro infrarosso del composto A, Problema 17.48.

17.49 Un composto $C_{10}H_{13}NO$ (A) ha lo spettro di 1H rmn riportato in Figura 17.4. A è insolubile in acido diluito. Per riscaldamento con $NaOH$ acquoso e successiva acidificazione, dà due prodotti: acido acetico e il sale di un'ammina. L'ammina libera (B), che si ottiene dal sale, ha la formula $C_8H_{11}N$. L'ammina B, idrogenata sotto pressione, dà $C_8H_{17}N$ (C) che, per metilazione esauriente, assume due molecole di CH_3I e dà trimetilammina e 3-metil-1-cicloesene. Identificate A, B e C.

FIGURA 17.4 Spettro 1H rmn del composto A (Problema 17.49).

Composti aromatici policiclici ed eterociclici

Il benzene ed i suoi derivati (Capitoli 11 e 12) fanno parte della famiglia dei composti aromatici, che comprende altre classi molto importanti, tra cui i **composti policiclici** ed i **composti eterociclici**. I composti policiclici aromatici a cicli *fusi* o *condensati* sono caratterizzati da anelli che condividono atomi di carbonio, e che hanno una “nuvola” elettronica aromatica π in comune.

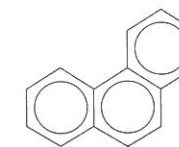
Alcuni idrocarburi aromatici policiclici:



naftalene



antracene



fenantrene

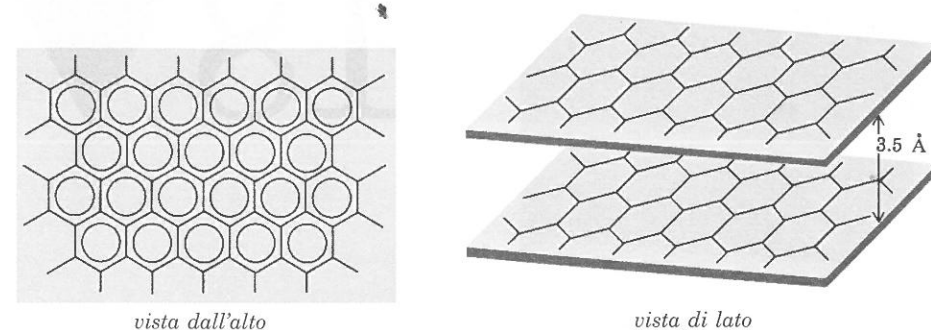


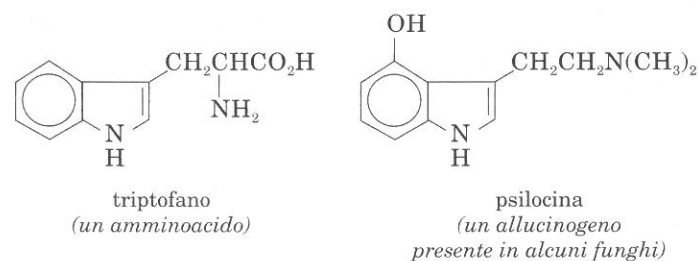
FIGURA 18.1 Struttura della grafite.

Gli idrocarburi aromatici policiclici e la maggior parte dei loro derivati sono solidi. Il naftalene ha avuto largo uso in preparati insetticidi, mentre vari suoi derivati trovano applicazione come combustibili per motori e come lubrificanti. I composti aromatici hanno avuto larghissimo impiego come intermedi di sintesi, ad esempio nella fabbricazione dei coloranti (Sezione 21.4B).

Un composto policiclico di particolare interesse è la *grafite*, la cui struttura consiste di piani di anelli benzenici condensati (Figura 18.1). Si ritiene che la distanza tra questi piani (3,5 Å) rappresenti l'altezza del sistema π del benzene. La "scorrevolezza" della grafite è dovuta al fatto che tali piani scivolano uno sull'altro; ne derivano proprietà lubrificanti che possono essere sfruttate anche in zone dello spazio dove oli e grassi lubrificanti solidificano. Per la mobilità degli elettroni π , la grafite conduce l'elettricità e trova uso nella produzione di elettrodi inerti. Le pile a secco delle torce elettriche, ad esempio, contengono elettrodi di grafite.

I **composti eterociclici** sono caratterizzati dalla presenza nell'anello di atomi di due o più elementi diversi. I composti eterociclici possono essere aromatici come lo possono essere i composti omociclici. Circa un terzo della letteratura chimica organica è occupata da composti eterociclici. Tra essi vi sono prodotti naturali quali molti **alcaloidi** (ad esempio la morfina, Sezione 19.3), gli **acidi nucleici**, portatori del codice genetico ed altri composti biologicamente importanti.

Due composti aventi la stessa componente eterociclica:

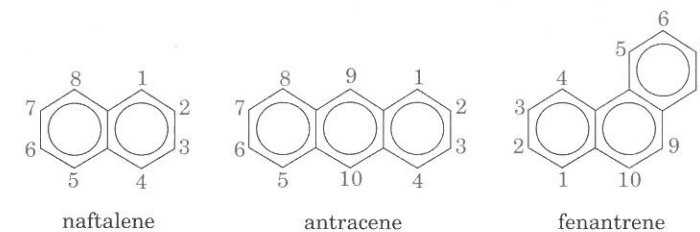


SEZIONE 18.1

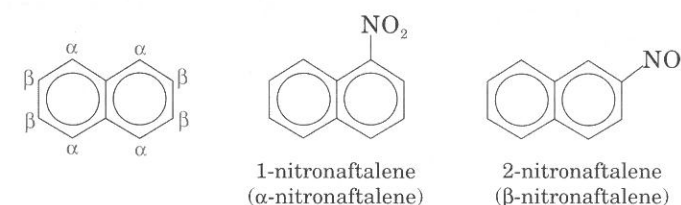
Nomenclatura dei composti aromatici policiclici

I sistemi ciclici dei composti aromatici più comuni hanno nomi particolari. La numerazione, in un anello policiclico, è fissata per convenzione e non cambia

a seconda della posizione di sostituzione (In un anello benzenico o ciclo-alcanico, invece, la numerazione inizia dalla posizione ove si trova un particolare sostituente).



Nei derivati mono-sostituiti del naftalene, la posizione dei sostituenti è spesso indicata con una lettera greca. Le posizioni adiacenti alla giunzione dei due anelli sono chiamate posizioni α ; le altre, posizioni β . Con questo tipo di nomenclatura, 1- e 2-nitronaftalene vengono indicati, rispettivamente, α -nitronaftalene e β -nitronaftalene. Il naftalene ha quattro posizioni equivalenti α e quattro posizioni equivalenti β . (Per l'antracene ed il fenantrene si usano esclusivamente indicazioni numeriche.)



SEZIONE 18.2

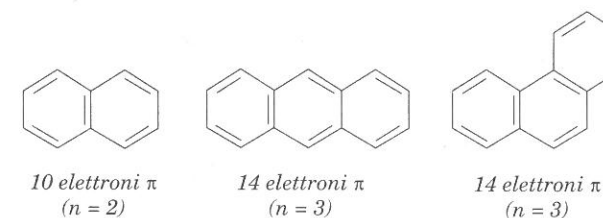
Struttura dei composti aromatici policiclici

Un sistema ciclico è aromatico quando si verificano queste tre condizioni (Sezione 11.7):

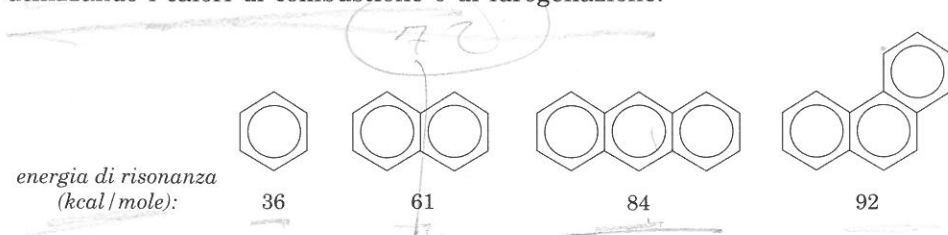
1. Ogni atomo del ciclo deve avere un orbitale p disponibile per formare un legame.
2. Il sistema ciclico deve essere planare.
3. Nel sistema ci devono essere $4n + 2$ elettroni π (regola di Hückel).

Questi criteri valgono anche per i sistemi aromatici policiclici. Anche per essi, gli atomi devono avere orbitali p disponibili per formare legami e l'intero sistema deve essere planare.

La regola di Hückel, enunciata per i sistemi monociclici, vale anche per i sistemi policiclici, in cui gli atomi di carbonio sp^2 sono periferici, cioè disposti sul margine esterno del sistema ciclico. Il numero di elettroni π di un sistema policiclico si riconosce facilmente nelle formule di Kukulé.

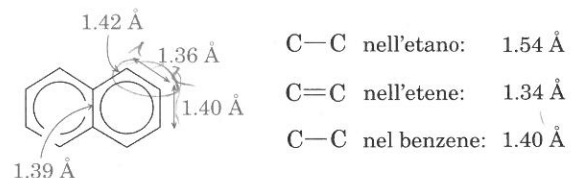


I sistemi aromatici policiclici, analogamente al benzene, sono più stabili dei corrispondenti ipotetici polieni aventi legami π localizzati. La differenza di energia tra polieni ipotetici e composti reali (cioè l'energia di risonanza) è stata calcolata utilizzando i calori di combustione o di idrogenazione.

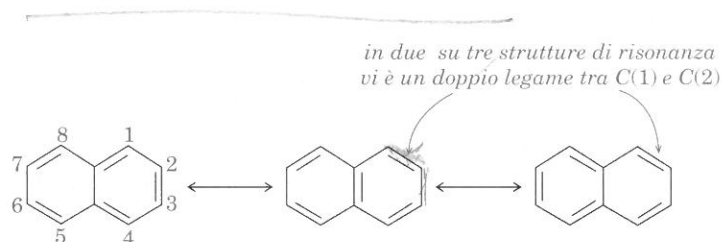


Si noti che l'energia di risonanza di un composto aromatico policiclico è minore di quella relativa ad un numero corrispondente di anelli benzenici isolati. Ad esempio, l'energia di risonanza del naftalene è di 61 kcal/mole (circa 30 kcal/mole, in media, per ogni anello), mentre l'energia di risonanza del benzene è di 36 kcal/mole.

Nel benzene, le lunghezze dei legami carbonio-carbonio, sono tutte uguali, il che fa ritenere che vi sia una distribuzione omogenea di elettroni π nell'anello. Invece, nei composti aromatici policiclici, le lunghezze di legame carbonio-carbonio non sono tutte uguali; nel naftalene, ad esempio, la distanza tra gli atomi di carbonio 1 e 2 (1,36 Å) è minore della distanza tra gli atomi di carbonio 2 e 3 (1,40 Å).



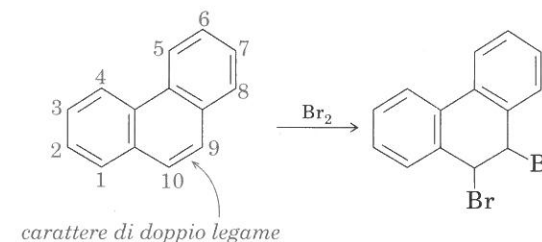
Tali misure indicano che nel naftalene la distribuzione di elettroni π non è uniforme. Il confronto tra le distanze di legame suggerisce che tra gli atomi di carbonio 1 e 2 vi sia maggior carattere di doppio legame che tra gli atomi 2 e 3. Anche le strutture di risonanza del naftalene indicano un maggior carattere di doppio legame tra gli atomi di carbonio 1 e 2.



Poiché i legami tra gli atomi di carbonio del naftalene non sono tutti uguali, molti chimici ritengono più giusto rappresentarlo con formule di Kukulé, piuttosto che usare cerchi per indicare la nuvola π . Noi useremo formule di Kukulé, soprattutto quando si tratta di discutere le proprietà chimiche del naftalene.

Il fenantrene presenta analoghe differenze di lunghezza dei legami. Il legame

tra gli atomi di carbonio 9 e 10 ha carattere di legame doppio, e presenta reazioni di addizione tipiche degli alcheni, che non si osservano affatto nel benzene.



PROBLEMA PER LO STUDIO

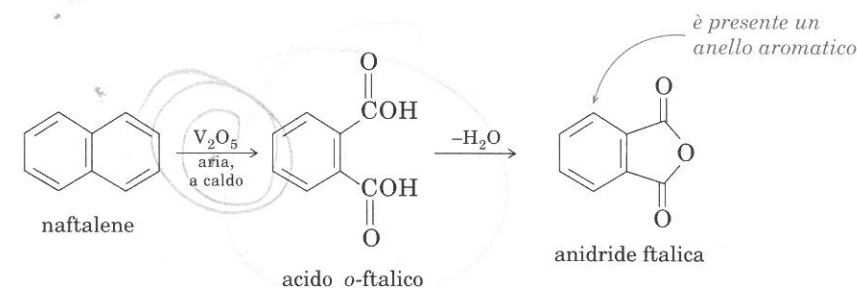
- 18.1 Scrivete le strutture di risonanza del fenantrene e spiegate, sulla base di tali strutture, perché il legame C(9)-C(10) ha carattere di doppio legame.

SEZIONE 18.3

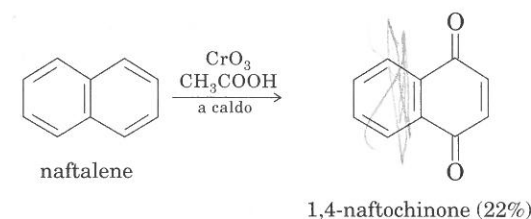
Ossidazione dei composti aromatici policiclici

I composti aromatici policiclici sono più reattivi del benzene nelle reazioni di ossidazione, riduzione e sostituzione elettrofila. Questa maggiore reattività trova spiegazione nel fatto che un composto policiclico può reagire, pur mantenendo uno o più anelli aromatici intatti nell'intermedio di reazione, oltre che nel prodotto finale. Occorre meno energia per vincere il carattere aromatico di un singolo anello di un sistema policiclico, di quella richiesta dal benzene.

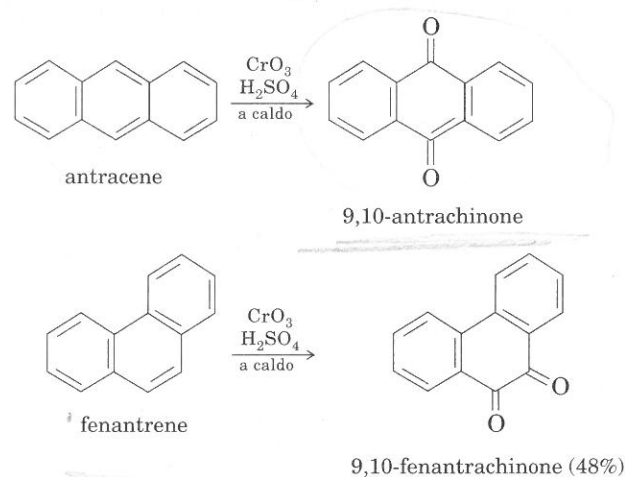
Mentre il benzene si ossida difficilmente, il naftalene viene facilmente ossidato, con formazione di prodotti che sono ancora aromatici. L'anidride ftalica si ottiene industrialmente per ossidazione del naftalene; probabilmente si ha formazione intermedia di acido ftalico.



L'ossidazione del naftalene in particolari condizioni fornisce 1,4-naftochinone, con rese modeste.

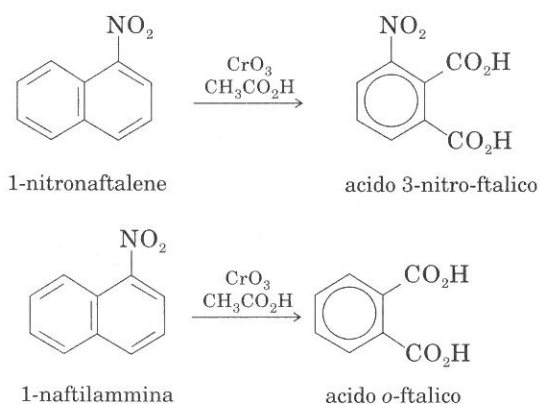


Anche antracene e fenantrene possono essere ossidati a chinoni:



PROBLEMA PER LO STUDIO

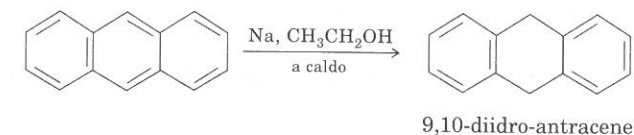
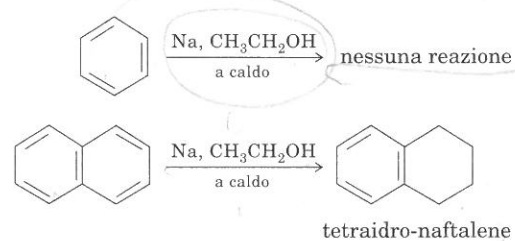
18.2 Osservando i prodotti dell'ossidazione cromica di derivati del naftalene, dite se l'ossidazione implica un iniziale *attacco elettrofilo* o *nucleofilo*.



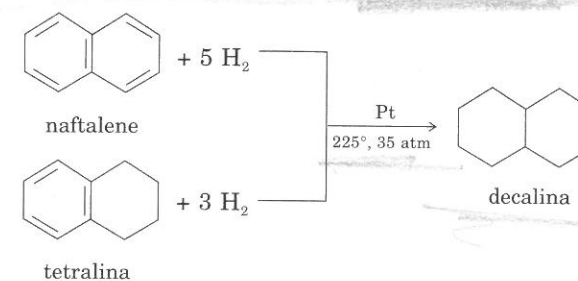
SEZIONE 18.4

Riduzione dei composti aromatici policiclici

I composti policiclici, a differenza del benzene, subiscono parziale idrogenazione a temperatura e pressione ambiente, e possono essere ridotti mediante sodio ed etanolo.



I sistemi ciclici parzialmente ridotti contengono ancora uno o più anelli benzenici; tali prodotti di parziale riduzione conservano gran parte del carattere aromatico dei composti da cui derivano. Se vogliamo idrogenare completamente un composto aromatico policiclico, dobbiamo usare calore e pressione, come per il benzene.



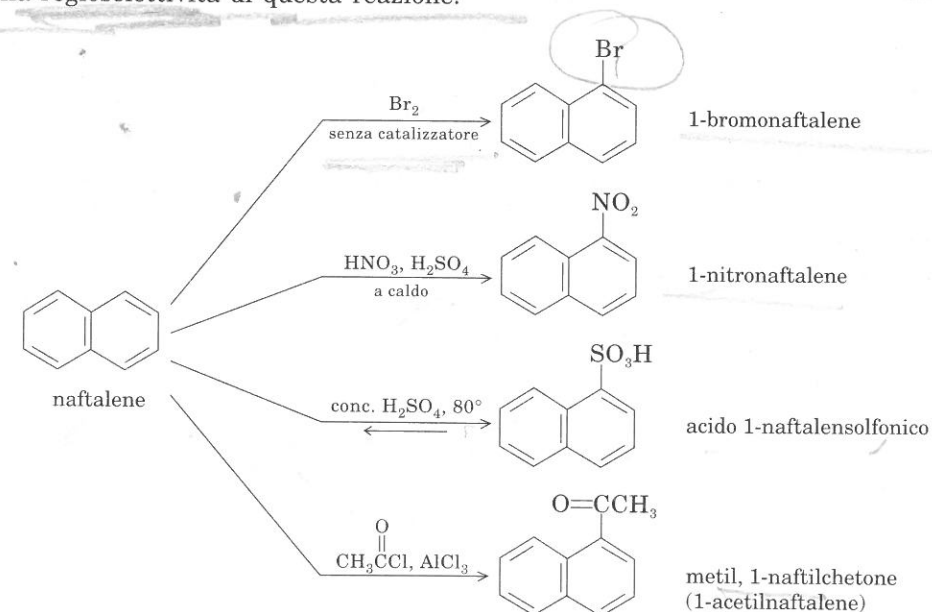
PROBLEMA PER LO STUDIO

18.3 Prevedete il prodotto di riduzione del fenantrene con sodio ed etanolo.

SEZIONE 18.5

Sostituzione elettrofila nel naftalene.

Come già accennato, i sistemi aromatici policiclici sono più reattivi del benzene nella sostituzione elettrofila. Il naftalene subisce sostituzione elettrofila prevalentemente in posizione 1. Ritourneremo tra poco alla spiccata reattività ed alla regioselettività di questa reazione.

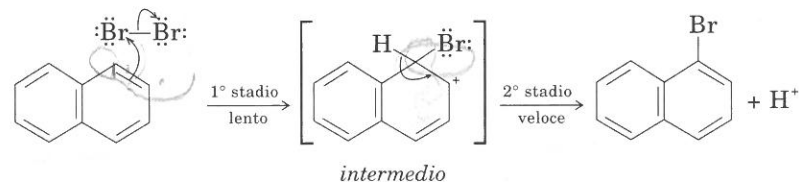


Antracene, fenantrene, ed altri sistemi condensati a più anelli, sono ancor più reattivi del naftalene verso la sostituzione elettrofila; le loro reazioni, però, sono meno importanti di quelle del naftalene, poiché forniscono spesso miscele di isomeri che è difficile separare. Ad esempio, il fenantrene subisce nitratura in tutte le posizioni disponibili e dà una miscela di cinque nitro-fenantreni.

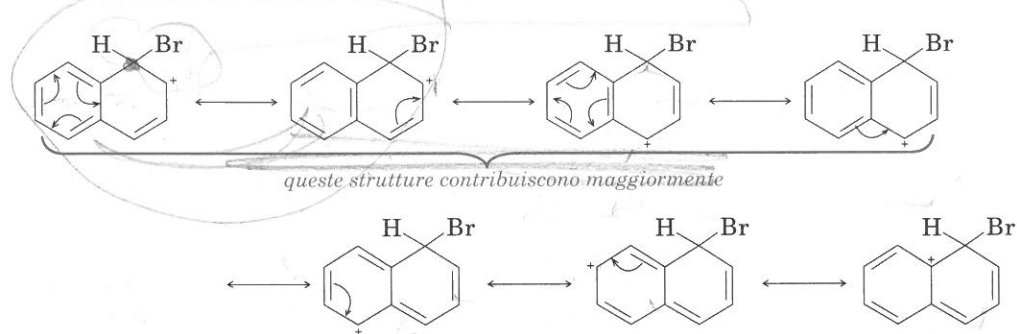
A. Posizione della sostituzione nel naftalene

Il meccanismo della sostituzione del naftalene è simile a quello descritto per il benzene. Esaminando gli stadi della bromurazione, possiamo renderci conto del perché la posizione 1 è favorita, e quindi la reazione è più veloce che nel benzene.

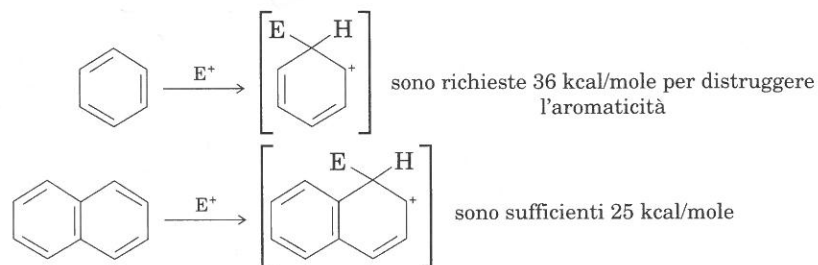
Sostituzione in posizione 1 (favorita):



Strutture di risonanza dell'intermedio di sostituzione in 1:

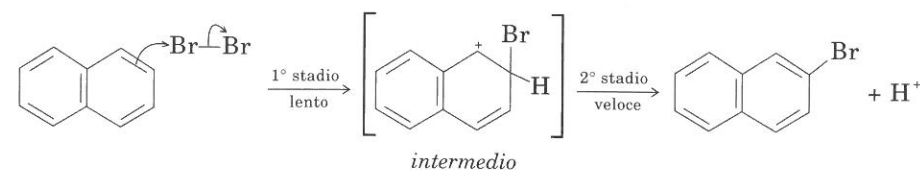


Le strutture di risonanza dell'intermedio per la sostituzione in posizione 1 comprendono quattro formule in cui un anello benzenico è intatto. La stabilizzazione per risonanza di tali strutture aromatiche conferisce loro minor energia delle altre strutture, per cui esse contribuiscono in modo importante alla reale struttura dell'intermedio. Ecco perché il naftalene subisce reazione elettrofila più facilmente del benzene; per trasformare il benzene in un intermedio cationico si ha perdita dell'aromaticità, e ciò richiede circa 36 kcal/mole; per trasformare il naftalene in un carbocatione si ha solo parziale perdita di aromaticità, e sono sufficienti circa 25 kcal/mole (la differenza di energia di risonanza tra naftalene e benzene). L'energia di attivazione per ottenere l'intermedio del naftalene è minore, e quindi la sua velocità di bromurazione è maggiore.

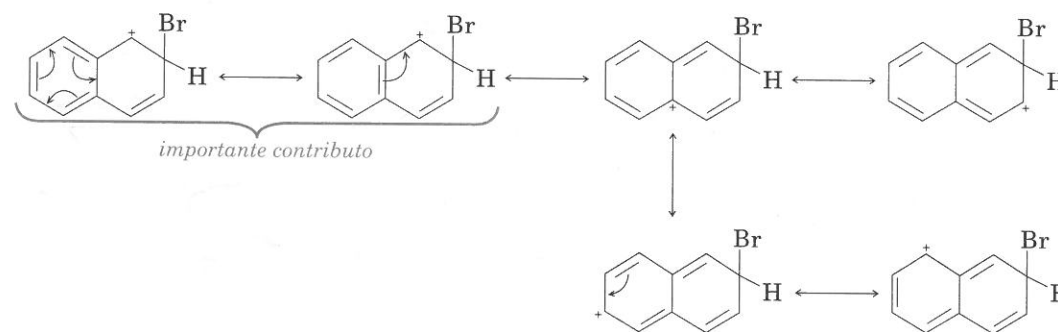


Per avere un quadro più completo dei motivi per cui, nel naftalene, la sostituzione in posizione 1 prevale su quella in posizione 2, esaminiamo le strutture di risonanza dell'intermedio della reazione sfavorita.

Sostituzione in posizione 2 (sfavorita):



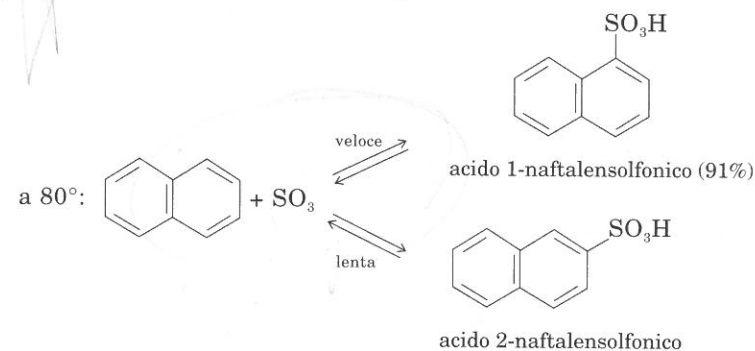
Strutture di risonanza dell'intermedio:



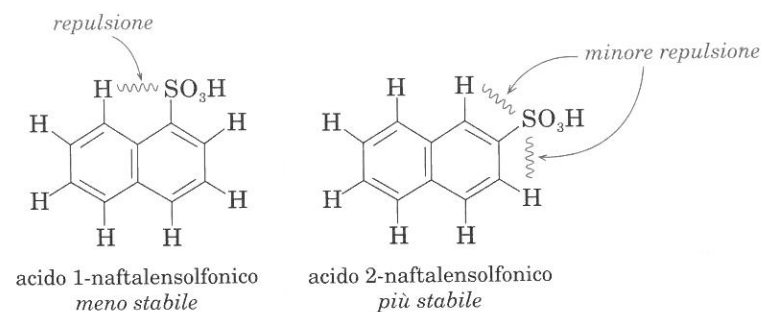
All'intermedio della sostituzione in posizione 2, contribuiscono solo due strutture di risonanza aventi un anello benzenico intatto. L'intermedio della sostituzione in posizione 1 presenta quattro strutture, per cui è più stabilizzato per risonanza, ha uno stato di transizione di minore energia, minore E_{att} e maggiore velocità di formazione.

Poiché la solfonazione è una reazione reversibile (Sezione 11.9F), la solfonazione del naftalene è più complessa della bromurazione. A 80°, si ha l'atteso acido 1-naftalensolfonico; a temperatura più elevata (160-180°) si ottiene invece l'acido 2-naftalensolfonico. A bassa temperatura la reazione è sotto **controllo cinetico**, cioè la distribuzione dei prodotti dipende dalle velocità relative di reazione. A temperatura elevata, la reazione è sotto **controllo termodinamico** cioè è controllata dall'**equilibrio**; la distribuzione dei prodotti dipende dalla stabilità relativa dei prodotti stessi.

Abbiamo già visto la ragione per cui, nel naftalene, la velocità di sostituzione in posizione 1 è maggiore della velocità di sostituzione in 2. Sotto 80°, entrambi gli acidi naftalensolfonici si formano lentamente: la reazione di solfonazione procede come la bromurazione, attraverso l'intermedio di minore energia; prevale il prodotto derivante da attacco in posizione 1.



L'acido naftalensolfonico, che prevale a bassa temperatura, è meno stabile del suo isomero, per colpa della repulsione tra il gruppo $-\text{SO}_3\text{H}$ e l'atomo di idrogeno in posizione 8.



A temperatura più elevata, aumenta la velocità di entrambe le reazioni, nei due sensi. L'acido 1-solfonico si forma più rapidamente, e più rapidamente si decompone, ridando naftalene. L'acido 2-solfonico si forma più lentamente, ma la sua decomposizione è ancor più lenta perché esso è più stabile. Ecco perché, a temperatura elevata, l'isomero 2-solfonico si accumula nella miscela di reazione e diventa il prodotto principale (Figura 18.2).

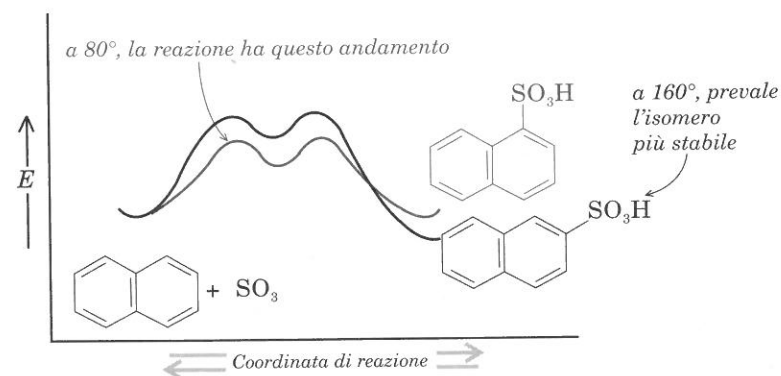
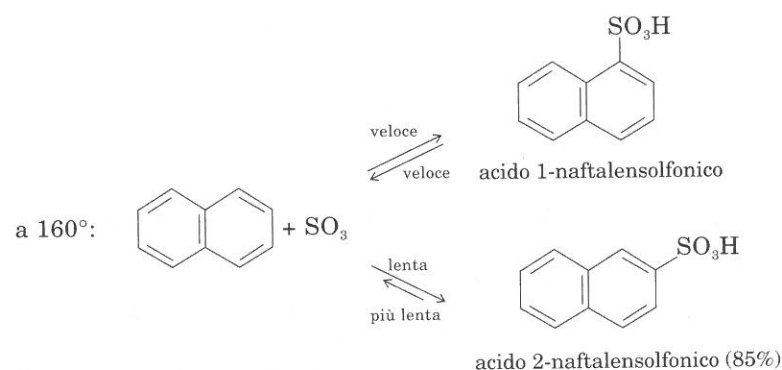
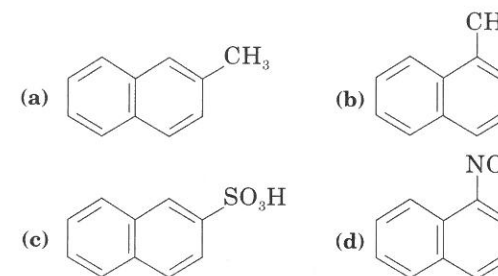


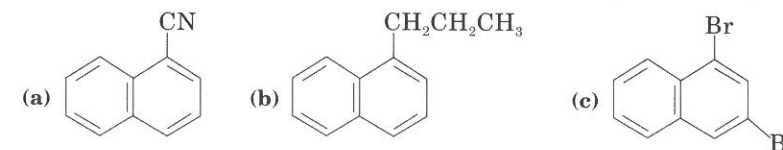
FIGURA 18.2 Diagrammi di energia della solfonazione del naftalene.

PROBLEMI PER LO STUDIO

18.4 Tenendo presenti le regole sull'effetto attivante (e disattivante) e sull'effetto orientante dei vari gruppi nei confronti di un reagente elettrofilo, (Capitolo 11) prevedete i prodotti principali della nitratura dei seguenti composti:



18.5 Indicate con equazioni come preparereste i seguenti composti dal naftalene:

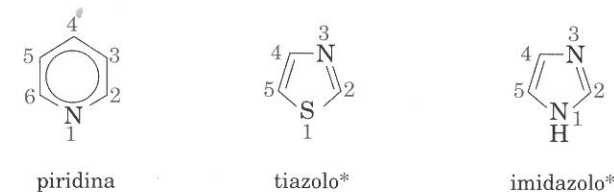


SEZIONE 18.6

Nomenclatura dei composti eterociclici aromatici

Per la loro grande diffusione in natura, i **composti eterociclici** presentano maggiore interesse dei composti aromatici policiclici costituiti solo di atomi di carbonio. Come i composti policiclici, gli **eterocicli aromatici** hanno nomi particolari; strutture e nomi di alcuni dei più importanti composti eterociclici sono riportati in Tabella 18.1


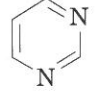

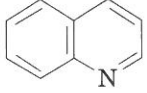

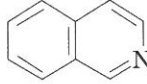

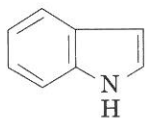

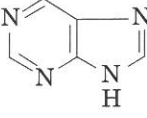

La numerazione di tre importanti eterocicli è la seguente:



Per gli eterocicli che contengono un unico eteroatomo, le posizioni dell'anello sono indicate, a volte, usando lettere greche invece di numeri. Il carbonio adiacente all'eteroatomo è il carbonio α ; seguono il carbonio β ed, eventualmente, γ .

* L'orbitale molecolare aromatico degli eterocicli penta-atomici non è rappresentabile correttamente con il cerchio. Nella Sezione 18.9 descriveremo il sestetto aromatico di elettroni π in questo tipo di composti.

TABELLA 18.1 Importanti composti eterociclici aromatici

| Struttura | Nome | Struttura | Nome |
|---|-----------|---|--------------|
|  | pirrolo |  | pirimidina |
|  | furano |  | chinolina |
|  | tiofene |  | isochinolina |
|  | imidazolo |  | indolo |
|  | tiazolo |  | purina |
|  | piridina | | |

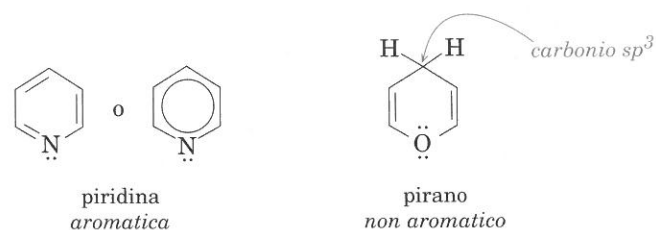
Ad esempio, la piridina ha due posizioni α , due posizioni β , una posizione γ ; il pirrolo ha due posizioni α e due posizioni β .



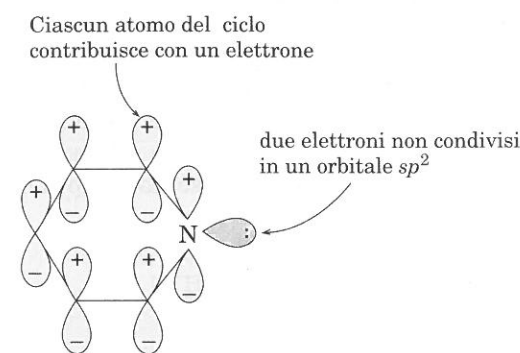
SEZIONE 18.7

Piridina, eterociclo aromatico esa-atomico

Tra i comuni eterocicli aromatici esa-atomici, quelli in cui l'eteroatomo è l'azoto sono più direttamente paragonabili al benzene.

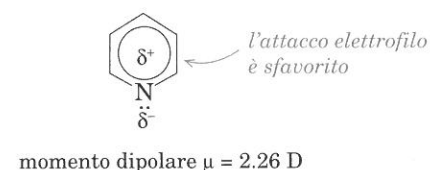


La piridina ha un ciclo planare esa-atomico costituito di cinque atomi di carbonio e un atomo di azoto. Ogni atomo dell'anello ha un'ibridazione sp^2 e ha

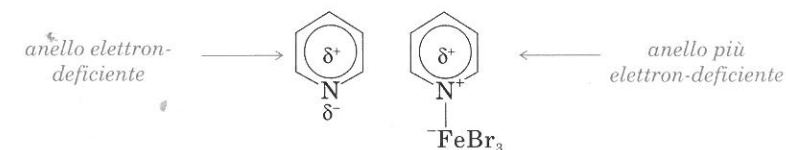
FIGURA 18.3 Orbitale molecolare π di minima energia della piridina.

un elettrone in un orbitale p che contribuisce alla nuvola π di sei elettroni. La Figura 18.3 mostra l'orbitale molecolare π di minima energia della piridina.

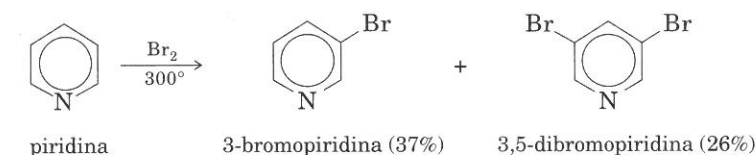
Vediamo ora le principali differenze tra benzene e piridina. Il benzene è simmetrico e apolare, mentre la piridina contiene un azoto elettronegativo e quindi è *polare*.



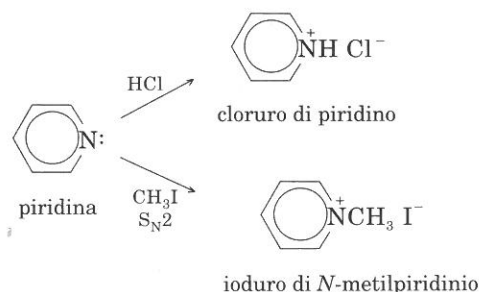
Poiché l'azoto è più elettronegativo del carbonio, il resto dell'anello della piridina è elettrone-deficiente, cioè gli atomi di carbonio del ciclo hanno una *parziale carica positiva*. A causa di ciò, la piridina è poco reattiva nella **sostituzione elettrofila**; inoltre, essa interagisce con vari acidi di Lewis assumendo una carica positiva, per cui l'anello risulta ancor più elettrone-deficiente.



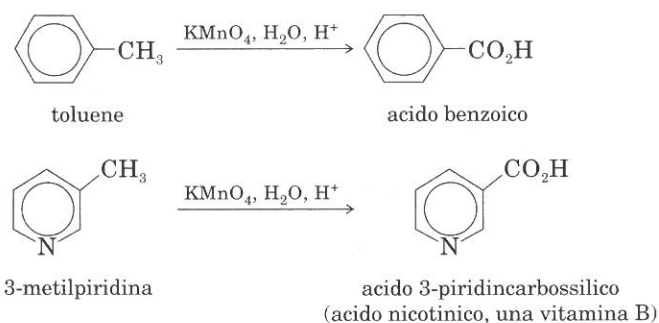
La piridina non subisce alchilazione o acilazione di Friedel-Crafts, e non copula con i sali di diazonio. La bromurazione procede solo a temperatura elevata, in fase di vapore, probabilmente con un meccanismo radicalico. Quando si ha sostituzione, essa avviene in posizione 3.



Un'altra differenza importante tra benzene e piridina sta nel fatto che l'azoto della piridina ha una coppia di elettroni non condivisi in un orbitale sp^2 . Questa coppia di elettroni può essere donata ad un idrogenione, quindi la piridina è una base; si tratta di una base più debole ($pK_b = 8.75$) delle ammine alifatiche ($pK_b = \sim 4$), poiché gli elettroni non condivisi sono in un orbitale sp^2 anziché in un orbitale sp^3 . Ciò nonostante, la piridina presenta le tipiche reazioni delle ammine.

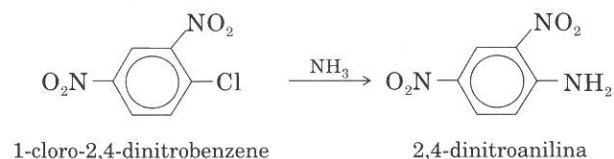


L'anello della piridina resiste all'ossidazione come quello del benzene: le catene laterali possono essere ossidate a carbossili, in condizioni che lasciano l'anello intatto.

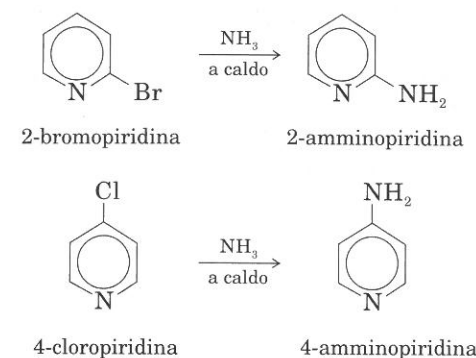


A. Sostituzione nucleofila

Abbiamo visto che la presenza di gruppi elettron-attrattori quali $-\text{NO}_2$ favorisce la *sostituzione nucleofila aromatica* (Sezione 12.4).

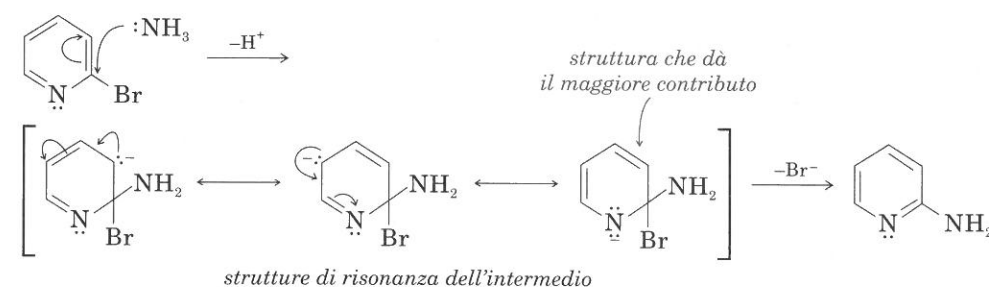


L'azoto della piridina sottrae elettroni dal resto dell'anello. Non sorprende, quindi, che la sostituzione nucleofila avvenga anche in alcuni alogeno-derivati della piridina. L'alogeno viene sostituito facilmente quando si trova in posizione 2, meno facilmente in posizione 4; non viene sostituito se è in posizione 3.

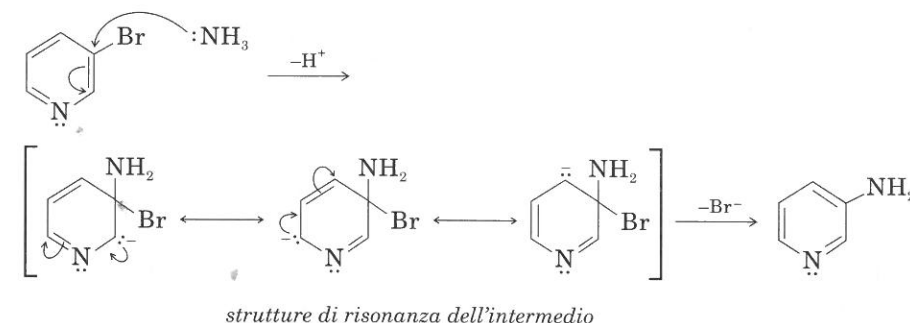


Se confrontiamo i meccanismi possibili per la sostituzione nella posizione 2 e 3, possiamo renderci conto del motivo per cui la reazione in posizione 2 è più veloce.

Sostituzione dell'alogeno in 2 (favorita):



Sostituzione dell'alogeno in 3 (sfavorita):

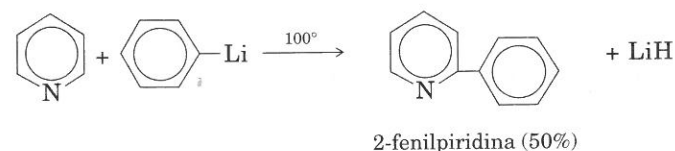
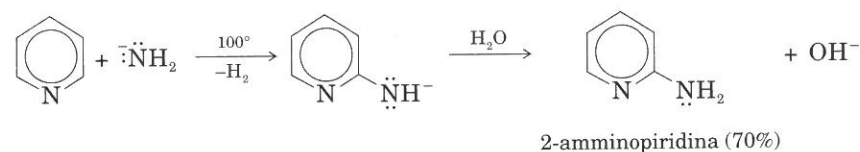
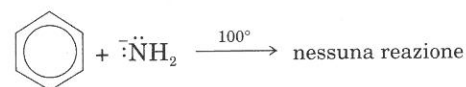


L'intermedio della sostituzione in posizione 2 è molto stabilizzato per il contributo della struttura di risonanza in cui l'azoto porta la carica negativa. La sostituzione in posizione 3 implica, invece, un intermedio in cui l'azoto non può stabilizzare tale carica; questo intermedio ha energia più elevata e la velocità della reazione che passa attraverso di esso è inferiore.

PROBLEMA PER LO STUDIO

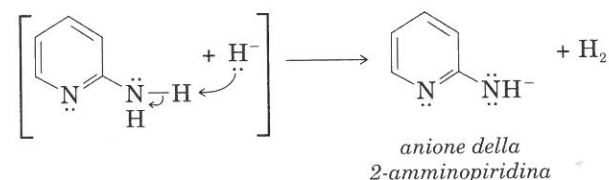
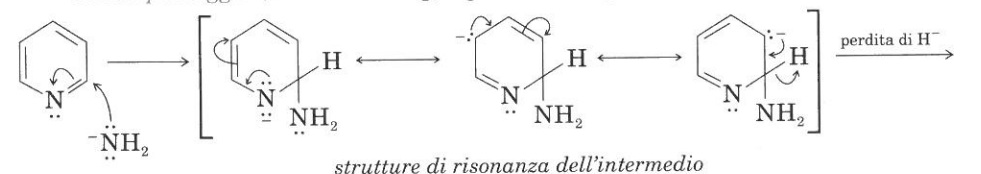
18.6 Scrivete le strutture di risonanza dell'intermedio della reazione della 4-cloropiridina con ammoniaca.

Il benzene ed altri idrocarburi aromatici non subiscono sostituzione nucleofila. Per azione di nucleofili molto energici quali il carbanione del fenil litio o lo ione amiduro (NH_2^-), la piridina subisce la sostituzione nucleofila di un idrogeno.

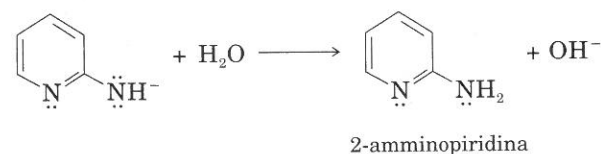


Nella reazione della piridina con NH_2^- , il prodotto iniziale è l'anione della 2-amminopiridina. L'ammina libera si ottiene per idrolisi.

Primo passaggio (attacco di NH_2^- , e perdita di H_2):



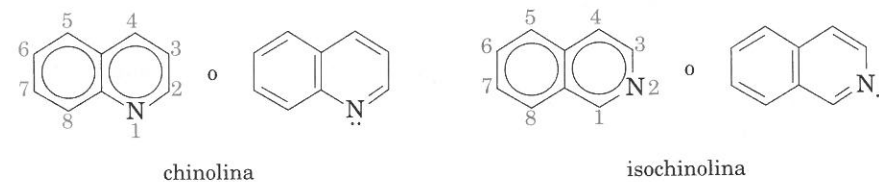
Secondo passaggio (idrolisi):



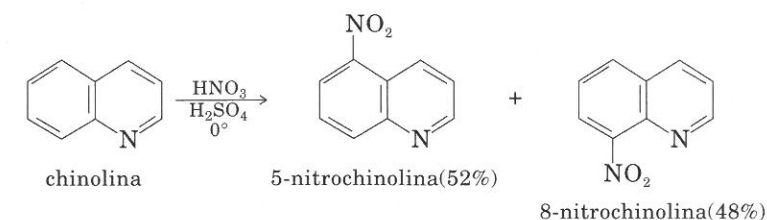
SEZIONE 18.8

Chinolina ed isochinolina

La chinolina è un composto eterociclico ad anelli condensati; la sua struttura è simile a quella del naftalene, ma vi è un atomo di azoto in posizione 1. L'isochinolina è l'isomero in cui l'azoto è in posizione 2. (Si noti che la numerazione dell'isochinolina inizia dal carbonio, non dall'azoto.)



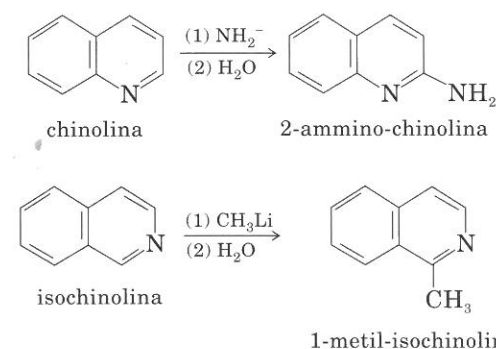
Chinolina ed isochinolina contengono un anello della piridina condensato con un anello benzenico. L'atomo di azoto presente nei due composti conferisce proprietà analoghe a quelle della piridina. Chinolina ed isochinolina sono basi deboli ($\text{p}K_b = 9,1$ e $8,6$, rispettivamente). Entrambe subiscono **sostituzione elettrofila** più facilmente della piridina; l'elettrofilo attacca l'anello omociclico, non quello eterociclico disattivato dall'azoto. Si ha sostituzione preferenziale nelle posizioni 5 e 8, tramite intermedi analoghi a quelli che si formano nelle reazioni del naftalene.



PROBLEMA PER LO STUDIO

18.7 Scrivete le strutture di risonanza degli intermedi di nitratura della chinolina in posizione 5 e 6 e spiegate perché la 5-nitrochinolina si forma preferenzialmente.

L'anello eterociclico della chinolina e dell'isochinolina subisce **sostituzione nucleofila**, come l'anello della piridina; anche in questi casi l'attacco avviene in α all'atomo di azoto.

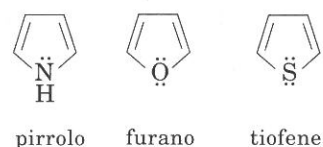


SEZIONE 18.9

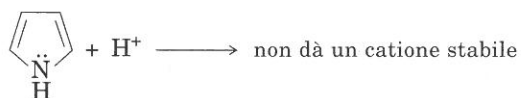
Pirrolo, eterociclo aromatico penta-atomico

Un eterociclo penta-atomico è aromatico se l'eteroatomo può cedere due elettroni alla nuvola aromatica π . Pirrolo, furano e tiofene sono in questa situazione, e perciò hanno proprietà aromatiche. Ci limiteremo ad accennare alle proprietà

del pirrolo, che sono rappresentative degli eterocicli aromatici penta-atomici, per la loro struttura e per la reattività.



Confrontato con la piridina e le ammine, il pirrolo ($pK_b = \sim 14$) non è basico.



Per comprendere perché il pirrolo non è basico, dobbiamo prendere in considerazione la sua struttura elettronica. Sappiamo che il pirrolo è aromatico dai seguenti dati: (1) il suo calore di combustione è minore di circa 25 kcal/mole di quello calcolato per una struttura dienica; (2) subisce reazioni di sostituzione elettrofila; (3) i suoi protoni assorbono nella regione aromatica dello spettro di rnm (Figura 18.4). (Ricordiamo che i protoni arilici assorbono a campi più bassi rispetto alla maggior parte dei protoni, poiché essi sono deschermati per effetto della corrente di anello: Sezione 9.7B).

In un ciclo penta-atomico, il numero minimo di elettroni π necessari per l'aromaticità è sei ($4n + 2$; $n = 1$). Ciascuno dei quattro atomi di carbonio del pirrolo contribuisce con un elettrone: di conseguenza, l'atomo di azoto deve contribuire con due elettroni (non uno, come nella piridina). Oltre a contribuire con due elettroni all'orbitale molecolare π , l'atomo di azoto del pirrolo condivide tre elettroni in legami sigma con due atomi di carbonio e con l'idrogeno. Di conseguenza, tutti e cinque gli

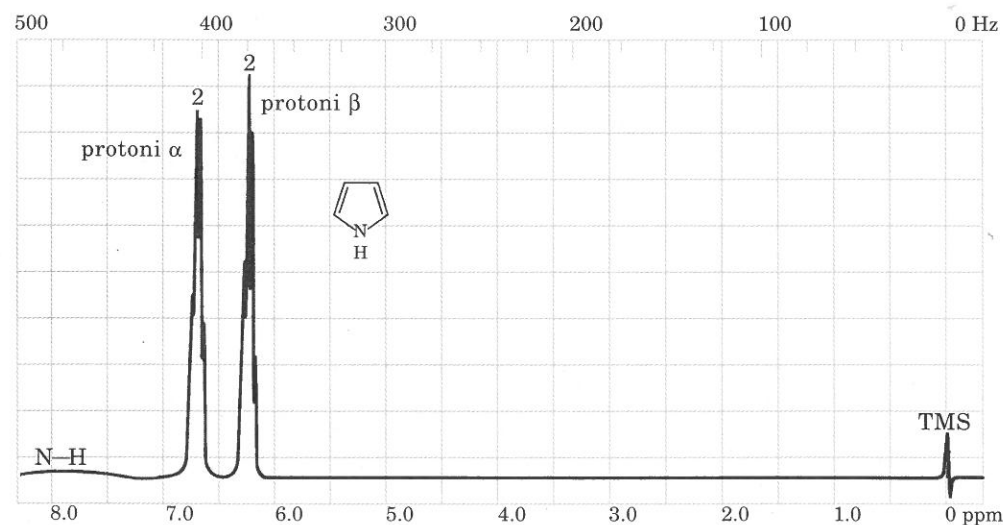


FIGURA 18.4 Spettro ^1H rnm del pirrolo, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$. (L'assorbimento di NH si presenta come banda larga e bassa a circa 8 ppm.)

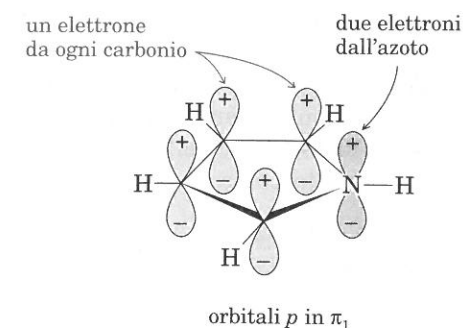


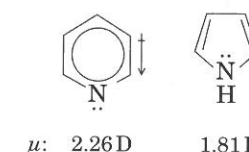
FIGURA 18.5 L'orbitale molecolare di minima energia del pirrolo.

elettroni di valenza dell'azoto sono usati per la formazione di legami. L'azoto del pirrolo non dispone di elettroni non condivisi, e non è basico. La figura 18.5 riporta una rappresentazione dell'orbitale molecolare π di minima energia del pirrolo.

PROBLEMA PER LO STUDIO

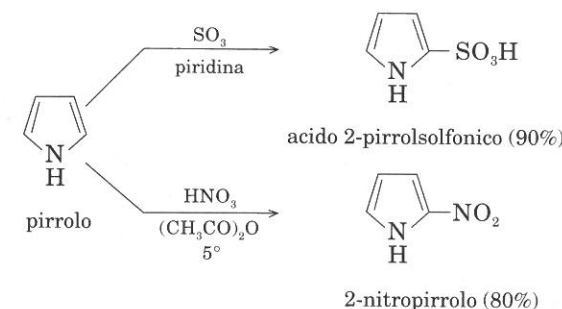
18.8 Supponiamo che il pirrolo si trasformi in un catione in presenza di HCl; quale sarebbe la configurazione elettronica? Sarebbe un catione aromatico?

L'atomo di azoto del pirrolo contribuisce con due elettroni al sestetto aromatico, è povero di elettroni e quindi non basico. Corrispondentemente, il ciclo ha sei elettroni per cinque atomi, è ricco di elettroni, e quindi parzialmente negativo. Ciò si riflette sul momento dipolare; l'azoto, in genere, è il polo negativo di un dipolo; nel pirrolo, invece, l'azoto costituisce il polo positivo della molecola.



A. Sostituzione elettrofila nel pirrolo

Poiché gli atomi di carbonio dell'anello del pirrolo costituiscono la parte negativa della molecola, tali atomi sono *attivati verso l'attacco elettrofilo*, e *disattivati verso un attacco nucleofilo*. (La reattività, in conclusione, è opposta a quella della piridina). La proprietà chimica più caratteristica del pirrolo e di altri composti eterociclici aromatici penta-atomici, è la facilità con cui essi subiscono sostituzione elettrofila.

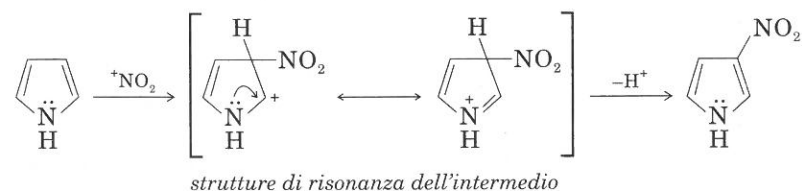


Nel pirrolo, la sostituzione elettrofila si ha prevalentemente in posizione 2 dell'anello. Osservando le strutture di risonanza degli intermedi per la sostituzione nelle posizioni 2 e 3, notiamo che per l'intermedio della sostituzione in 2 possiamo scrivere tre strutture, mentre per l'intermedio della sostituzione in 3 ne possiamo scrivere due sole. Ad esempio, nell'intermedio della nitrazione in 2 vi è maggiore delocalizzazione della carica positiva che nell'intermedio della nitrazione della posizione 3.

Nitrazione in 2 (favorita):



Nitrazione in 3 (sfavorita):



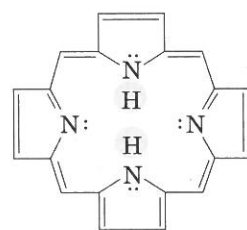
PROBLEMA PER LO STUDIO

18.9 Prevedete il principale prodotto di monosostituzione:

- (a) furano + $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} \xrightarrow{\text{BF}_3}$
 (b) tiofene + $\text{H}_2\text{SO}_4 \xrightarrow{25^\circ}$
 (c) pirrolo + $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+ \text{Cl}^- \xrightarrow{25^\circ}$
 (d) furano + $\text{Br}_2 \xrightarrow[25^\circ]{\text{diossano}}$

B. Porfirine

Il **sistema ciclico della porfirina** è un sistema aromatico composto di quattro anelli pirrolici collegati da gruppi $=\text{CH}-$. Ha grande importanza biologica: si trova nell'*eme*, il trasportatore di ossigeno presente nell'emoglobina, nella *clorofilla*, pigmento vegetale, e nei *citocromi*, implicati nell'utilizzazione di O_2 da parte degli animali: le strutture di questi composti sono in Figura 18.6.



porfirina

gli H indicati possono essere sostituiti da ioni metallici

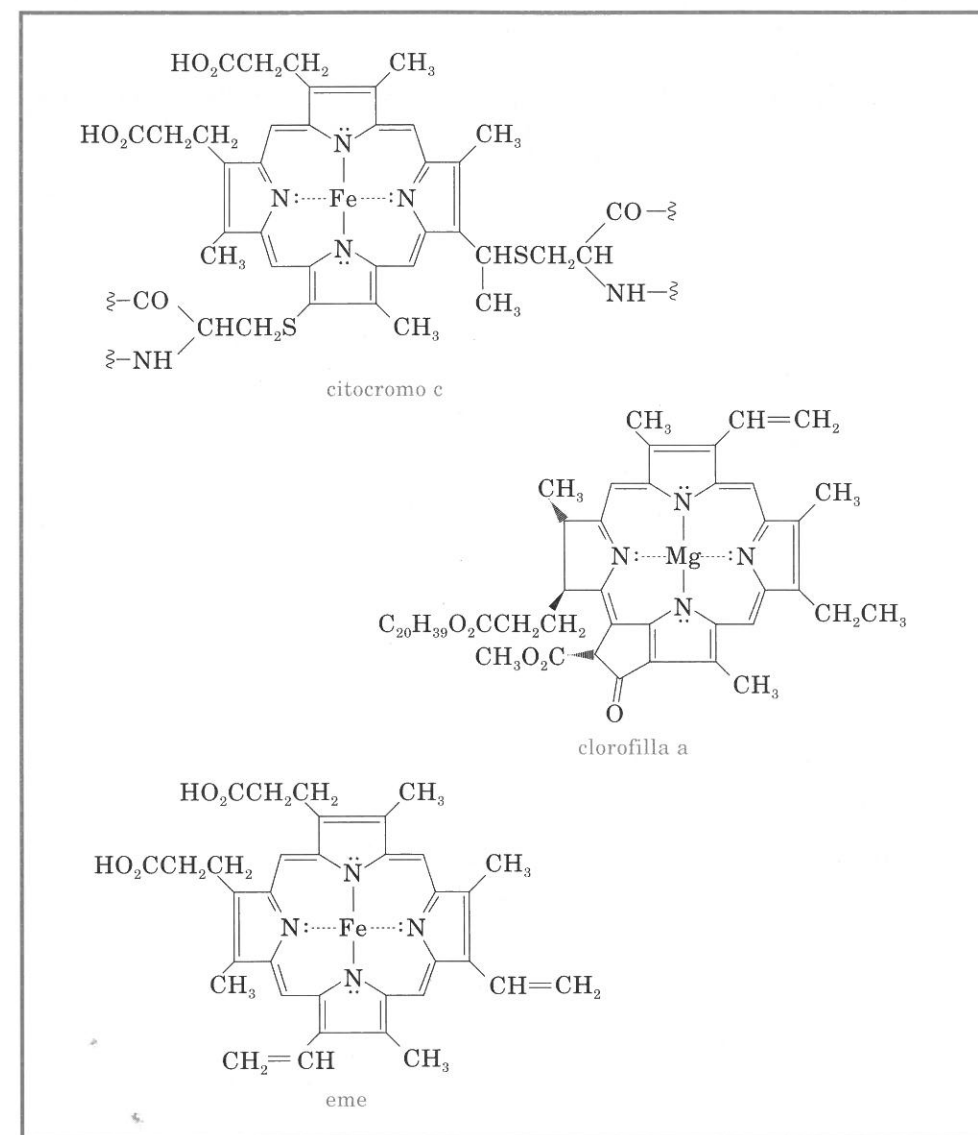
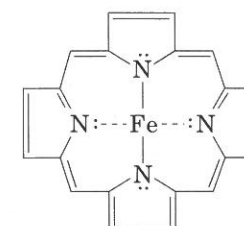


FIGURA 18.6 Alcune porfirine biologicamente importanti.

Gli idrogeni pirrolici del sistema della porfirina possono essere sostituiti da vari ioni metallici. Il **chelato** metallico risultante è planare attorno allo ione, e la risonanza rende equivalenti i quattro legami tra gli atomi di azoto e il metallo.

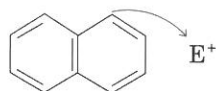


planare e stabilizzato per risonanza

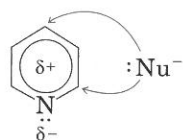
Sommario

Naftalene, antracene e fenantrene sono comuni **composti aromatici policiclici**. L'energia di risonanza per ciascun anello del sistema ciclico è minore di quella del benzene, ed alcuni legami C—C hanno maggior carattere di doppio legame di altri. Questi composti si ossidano facilmente a chinoni e subiscono idrogenazione, come indicato per il naftalene in Tabella 18.2.

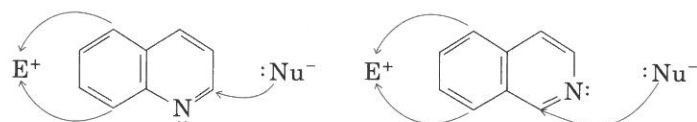
Il naftalene subisce sostituzione elettrofila preferenzialmente in posizione 1.



La **piridina** è un composto eterociclico aromatico a ciclo esa-atomico; è una base debole, e il ciclo ha una parziale carica positiva. In confronto al benzene, la piridina è disattivata verso la sostituzione elettrofila, ma attivata verso la sostituzione nucleofila.



Chinolina e isochinolina subiscono sostituzione elettrofila nell'anello omociclico, e sostituzione nucleofila nell'anello azotato.

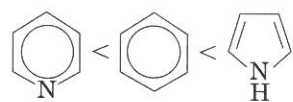


Il **pirrolo** è un eterociclo aromatico azotato a ciclo penta-atomico. Non è basico. Il ciclo ha una parziale carica negativa, per cui è attivato verso la sostituzione elettrofila, ma disattivato verso la sostituzione nucleofila.



La reattività di composti aromatici eterociclici nei confronti del benzene è come segue:

Sostituzione elettrofila:



Sostituzione nucleofila:

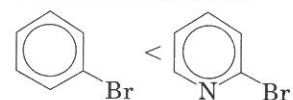


TABELLA 18.2 Naftalene, piridina e pirrolo: sommario delle reazioni

| Reazione | Sezione di riferimento |
|---|------------------------|
| Naftalene: | |
| | 18.3 |
| | 18.4 |
| | 18.5 |
| *A 160°, la solfonazione dà acido 2-naftalensolfonico | |
| Piridina: | |
| | 18.7 |
| | 18.7 |
| | 18.7A |
| | 18.7A |
| Alogeno-piridine: | |
| | 18.7A |
| Chinolina: | |
| | 18.8 |
| | 18.8 |
| (Nu: = -NH ₂ o R ⁻ da RLi) | |

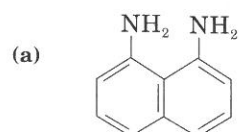
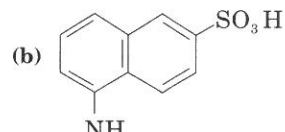
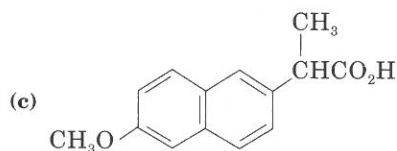
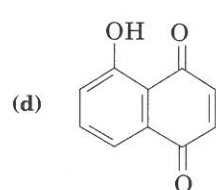
(segue)

TABELLA 18.2 (seguito) Naftalene, piridina e pirrolo: sommario delle reazioni

| Reazione | Sezione di riferimento |
|--------------------------|------------------------|
| Isochinolina: | |
| | 18.8 |
| | 18.8 |
| (Nu- = -NH2 o R- da RLi) | |
| Pirrolo: | |
| | 18.9A |

Problemi

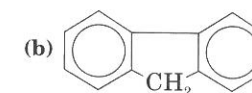
18.10 Assegnate il nome IUPAC ai seguenti composti:

usato come antiossidante
negli oli lubrificantiacido di Cleve-1,6
usato nella chimica dei colorantinaproxen
farmaco antinfiammatorioiuglone
composto colorato presente
nel mallo di noce

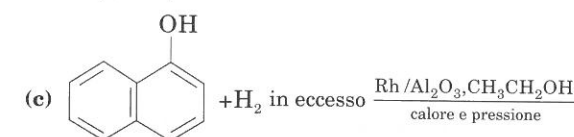
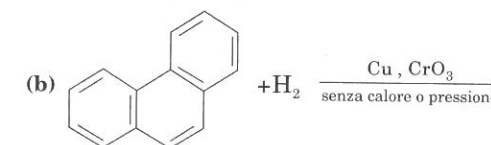
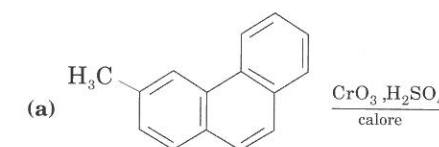
18.11 Assegnate le strutture corrispondenti ai seguenti nomi:

(a) acido 3-idrossi-2-naftalencarbossilico (usato per stabilizzare la riboflavina, vitamina del gruppo B)

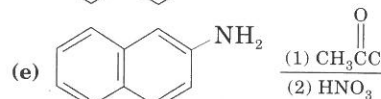
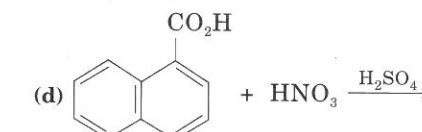
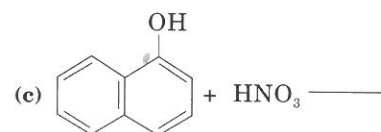
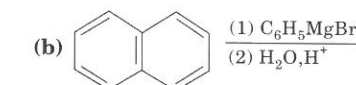
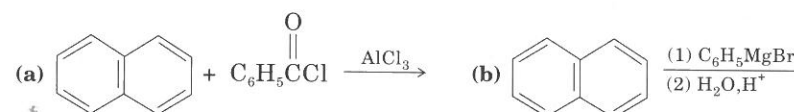
(b) acido 1-naftalen-acetico, ormone che agisce sulla crescita di fiori e frutta.

(c) 3,6-di-*t*-butil-1-naftalensolfonato di sodio (sedativo della tosse).18.12 Quanti elettroni π hanno le seguenti strutture? Quali sono *completamente aromatiche*, cioè con la nuvola π delocalizzata nell'intero sistema ciclico?

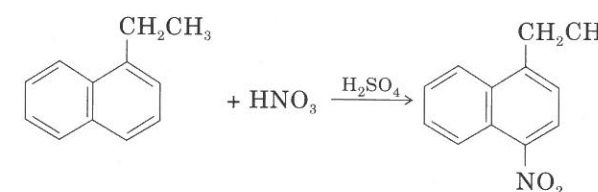
18.13 Indicate i principali prodotti che vi attendete dalle seguenti reazioni; se è il caso, specificate la stereochimica:



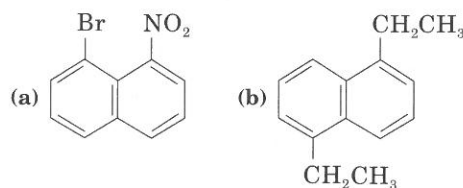
18.14 Indicate i principali prodotti che vi attendete dalle seguenti reazioni (o scrivete nessuna reazione).



18.15 Scrivete il meccanismo della seguente reazione, con le strutture di risonanza dell'intermedio.

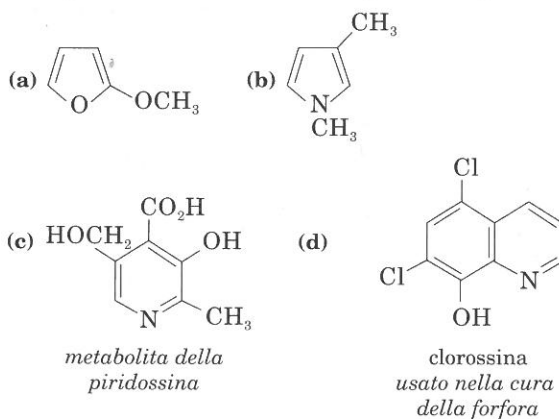


18.16 Proponete le sintesi dei seguenti composti dal naftalene:



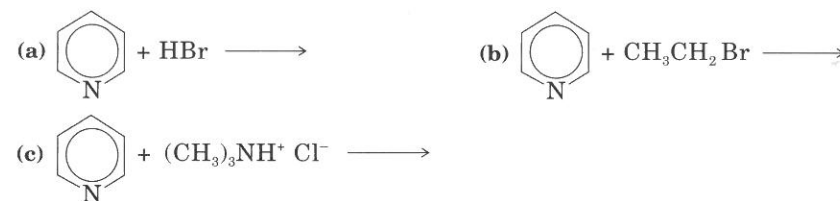
18.17 Spiegate le seguenti osservazioni: la nitratura del 2-metil-naftalene dà 75% di 2-metil-1-nitronaftalene, mentre la solfonazione del 2-metil-naftalene dà 80% di acido 6-metilnaftalen-2-solfonico.

18.18 Assegnate il nome IUPAC ai seguenti composti:



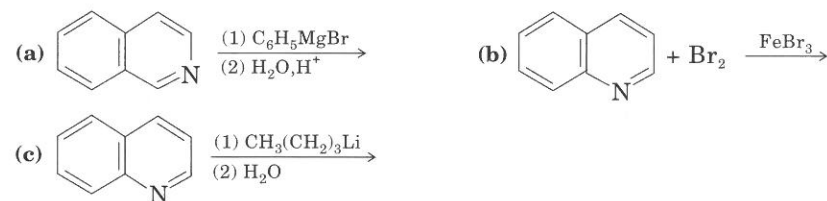
18.19 Disegnate le strutture corrispondenti ai seguenti nomi: (a) 2,4-dinitrotiofene; (b) N-fenilpirrolo; (c) acido furan-2-carbossilico; (d) 1,8-dimetilisoquinolina.

18.20 Completate le seguenti reazioni o scrivete: nessuna reazione.



18.21 Quale delle due seguenti reazioni ritenete più veloce? Perché? (a) reazione tra piridina e sodioammide (NaNH_2) (b) reazione tra 2-cloropiridina e sodioammide.

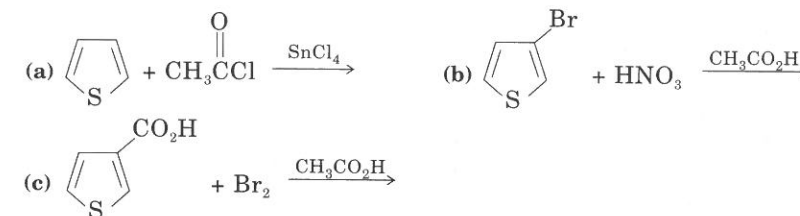
18.22 Indicate i principali prodotti che vi attendete dalle seguenti reazioni:



18.23 Disegnate, per i seguenti composti, i componenti orbitalici p negli orbitali molecolari π di minima energia (Cfr. Figura 18.3). Indicate quanti elettroni p condivide ogni atomo e se vi sono elettroni non condivisi. (a) tiazolo (b) pirimidina (c) purina (d) tiofene (e) pirano.

18.24 Individuate la direzione del dipolo in: (a) 2-metilpiridina; (b) 2-etilpirrolo; (c) isochinolina.

18.25 Quale sarà il prodotto predominante delle seguenti reazioni?



18.26 Spiegate perché la bromurazione dell'acido 2-furancarbossilico è più lenta di quella del furano.

18.27 Spiegate perché il tiazolo (a differenza del pirrolo) è basico.

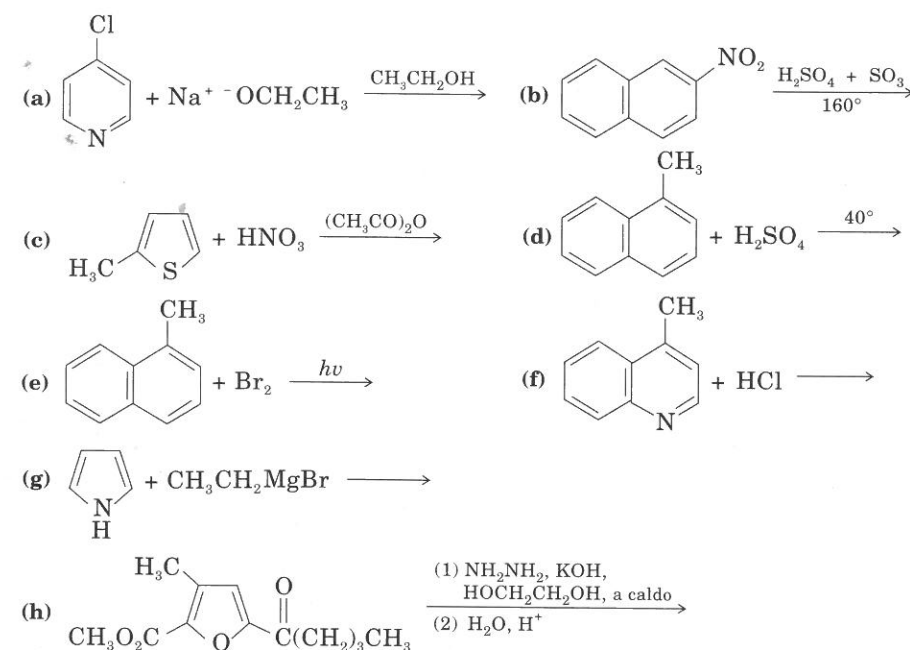
18.28 Il pirrolo è un acido debole ($\text{p}K_a = \sim 15$): può perdere un protone e dare un anione. Spiegate la stabilità di questo anione, in confronto a quella di $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}^-$.

18.29 Elencate i seguenti composti in ordine di crescente velocità di reazione con anidride acetica in presenza di AlCl_3 come catalizzatore: (a) 3-nitrofurano (b) 2,5-dinitrofurano (c) 3,4-dinitrofurano (d) 3-metilfurano.

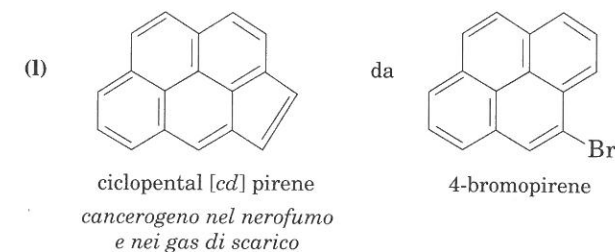
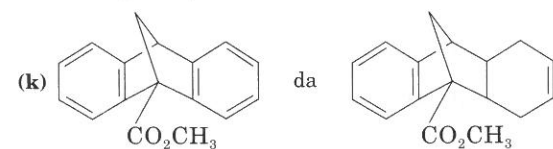
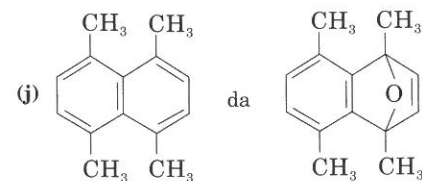
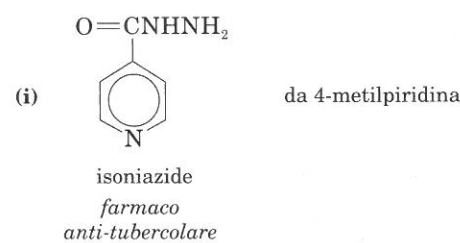
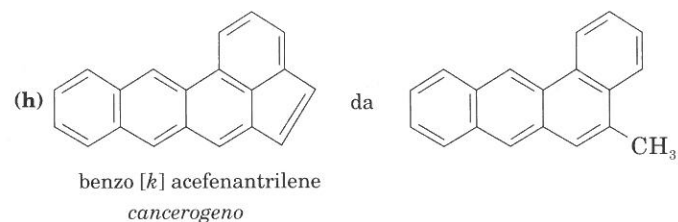
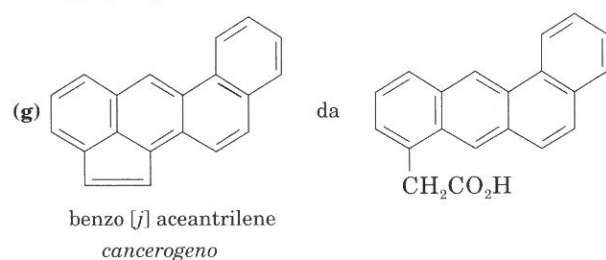
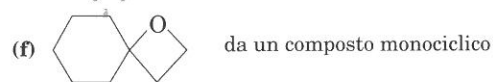
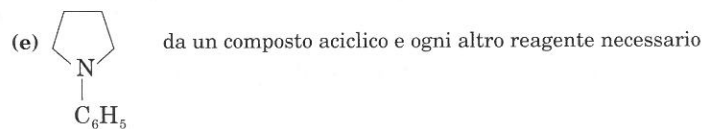
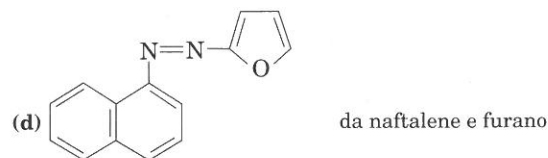
18.30 Scrivete almeno quattro strutture di risonanza di un sistema ciclico porfirinico non sostituito, avente uno ione magnesio chelato, in modo da evidenziare quattro legami equivalenti del Mg.

Problemi di riepilogo

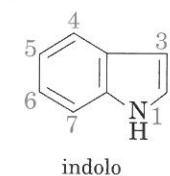
18.31 Indicate i principali prodotti che vi attendete dalle seguenti reazioni:



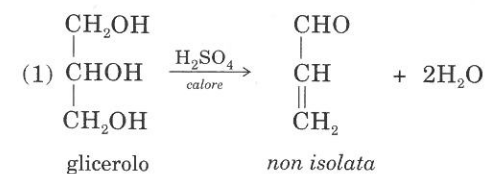
- 18.32 Progettate la sintesi dei seguenti prodotti:
 (a) acido 2-naftossiacetico (ormone di crescita delle piante e sedativo) dal 2-naftolo.
 (b) 9,10-diidrossifenantrene dal fenantrene.
 (c) acido 4-ammino-1-naftalensolfonico dal naftalene.

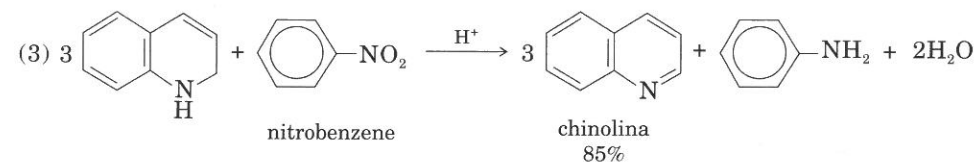
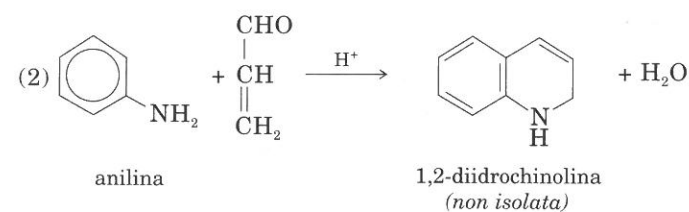


- 18.33 Esistono tre mono-idrossipiridine isomere (OH legato ad un carbonio del ciclo), ma una sola ha proprietà di fenolo. Spiegate.
- 18.34 Il pirrolo reagisce con un acido concentrato dando il polimero *rosso di pirrolo*. Suggeste un meccanismo per il primo passaggio della polimerizzazione.
- 18.35 Quale posizione subisce più facilmente sostituzione nella reazione dell'indolo con Br₂? Spiegate la vostra risposta proponendo un meccanismo.



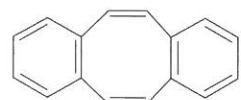
- 18.36 Prevedete la posizione in cui si verifica sostituzione elettrofila e nucleofila nella pirimidina (Tabella 18.1). Vi attendete che la pirimidina sia più o meno reattiva della piridina nei due tipi di sostituzione?
- 18.37 L'anello imidazolico (Tabella 18.1) è presente nelle proteine. L'equilibrio tra imidazolo (pK_b = 7) e il catione imidazolico contribuisce a tamponare le proteine nei sistemi biologici. Utilizzando rappresentazioni degli orbitali *p* spiegate perché l'imidazolo e il catione imidazolico sono aromatici.
- 18.38 L'acilazione di Friedel-Crafts di derivati del benzene con anidride succinica permette di preparare derivati del naftalene. Completate la seguente serie di reazioni tenendo conto che HF catalizza l'acilazione aromatica da parte di un acido carbossilico e che il riscaldamento in presenza di Pd provoca deidrogenazione con aromatizzazione di anelli non aromatici.
- toluene + anidride succinica $\xrightarrow{\text{AlCl}_3}$ (a) $\xrightarrow[\text{HCl}]{\text{Zn(Hg)}}$ (b) $\xrightarrow{\text{HF}}$ (c) $\xrightarrow[\text{a caldo}]{\text{Pd}}$ (d)
- 18.39 La **sintesi di Skraup** è un metodo classico per la sintesi della chinolina e dei suoi derivati. Consiste di una serie di reazioni che inizia riscaldando glicerolo con anilina in presenza di H₂SO₄ concentrato e di un modesto agente ossidante, il nitrobenzene. I principali passaggi sono riportati; suggerite meccanismi dei passaggi 1 e 2, che portano a 1,2-diidrochinolina.





18.40 Prevedete il prodotto di reazione dell'anilina con 3-buten-2-one in presenza di acido di Lewis come catalizzatore.

18.41 Facendo reagire il dibenzocicloottatetraene simmetrico con potassio metallico si ottiene un dianione aromatico A. Trattando A con ghiaccio secco in eccesso e poi acidificando, si ottengono due prodotti: $C_{18}H_{12}O_3$ (B; 22%) e $C_{18}H_{14}O_4$ (C; 51%). Lo spettro di rmn protonica di B in $CDCl_3$ è caratterizzato da un multipletto a δ 7,20, un singoletto a δ 6,98 e un singoletto a δ 4,64 (rapporto delle aree 4:1:1). Che struttura hanno A, B e C?



sim-dibenzocicloottatetraene

18.42 L'idrolisi acida dei carboidrati presenti nella parte esterna dell'avena e nei tutoli di granturco dà, con resa quasi quantitativa, un composto $C_5H_4O_2$ (A). L'idrogenazione catalitica di A con $CuO-Cr_2O_3$ a 175° e 100 atm dà B, $C_5H_6O_2$. Lo spettro infrarosso di B e gli spettri di rmn protonica di A e B sono riportati in Figura 18.7. Identificate A e B.

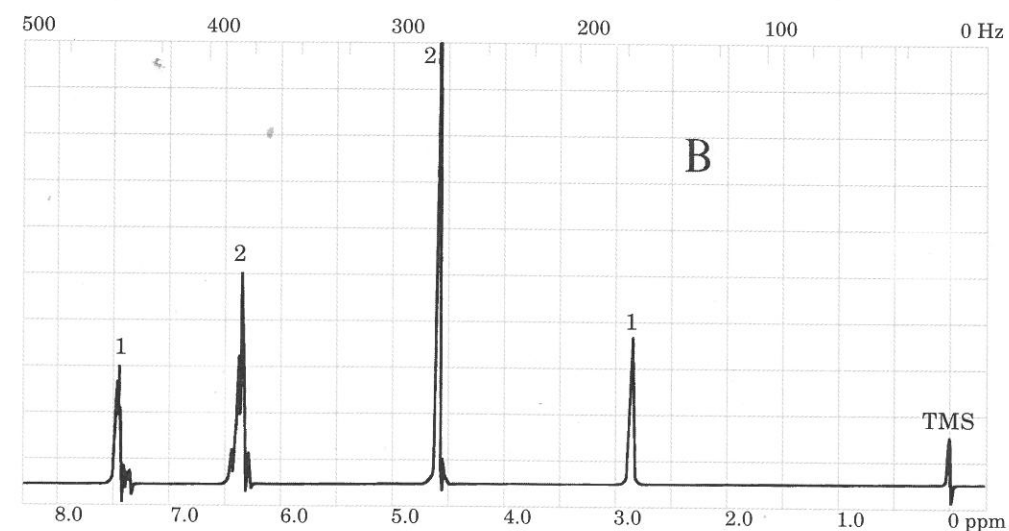
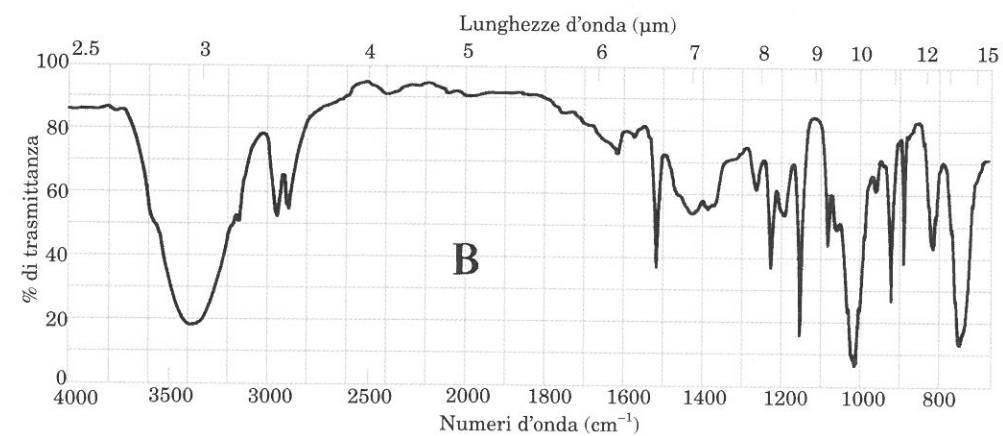
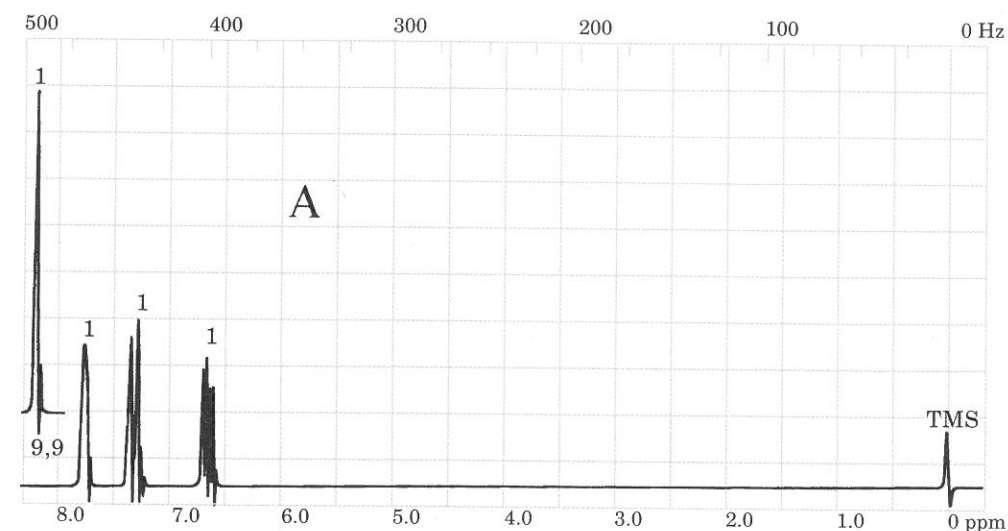


FIGURA 18.7 Spettri relativi al problema 18.42.

Composti naturali: costituzione ed esempi di sintesi

Mete importanti per un chimico sono: identificare un composto organico; capirne le proprietà chimiche e fisiche; programmarne eventualmente la sintesi con il minor numero di reazioni e tenendo conto degli aspetti stereochimici.

Numerose ricerche hanno per scopo la sintesi di sostanze organiche.

È molto importante ricordare che i composti di origine naturale esistono quasi universalmente sotto forma di un unico enantiomero o diastereoisomero. La sintesi di un composto naturale è spesso una vera sfida per il chimico organico; anche se essa, a volte, inizia con uno scopo prevalentemente accademico, può condurre ad importanti scoperte ed a nuovi prodotti di interesse commerciale.

Numerosi composti di origine naturale hanno notevole attività biologica e non comuni proprietà fisiche. Ad esempio, in alcune piante avviene la *biosintesi* di una importante classe di composti che contengono azoto, detti *alcaloidi*. La

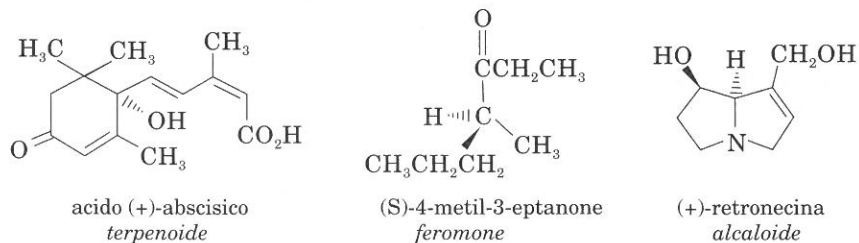
morfina (Sezione 19.3) è un alcaloide che si ricava dal *Papaver somniferum*, ed è dotato di proprietà antidolorifiche. Se si riesce a mettere a punto la sintesi di un alcaloide o di altro composto dotato di proprietà biologiche, diventa possibile apportare varianti al metodo di sintesi e preparare analoghi del prodotto naturale: in questo modo sono stati preparati numerosi e importanti farmaci.

In questo capitolo esamineremo la sintesi di tre composti e le classi di sostanze naturali a cui essi appartengono.

Vedremo prima la sintesi dell'acido abscisico, un terpene, che fa parte di una classe di composti naturali che contengono uno scheletro costituito da più unità isopreniche (2-metilbutiliche). L'acido abscisico partecipa al controllo biologico dei periodi di quiescenza della pianta.

Ci occuperemo poi della sintesi dell'(*S*)-4-metil-3-eptanone, feromone di allarme della formica "taglia-foglie" (*Atta texana*) e di altri insetti. L'enantiomero (*S*) di questo feromone è 400 volte più attivo dell'antipodo (*R*): esamineremo perciò i metodi per ottenere un solo stereoisomero di questo composto chirale.

Il terzo prodotto di cui studieremo la sintesi è la (+)-retronecina, che fa parte degli alcaloidi a scheletro pirrolizidico che provocano, per accumulo, l'avvelenamento degli animali da pascolo.

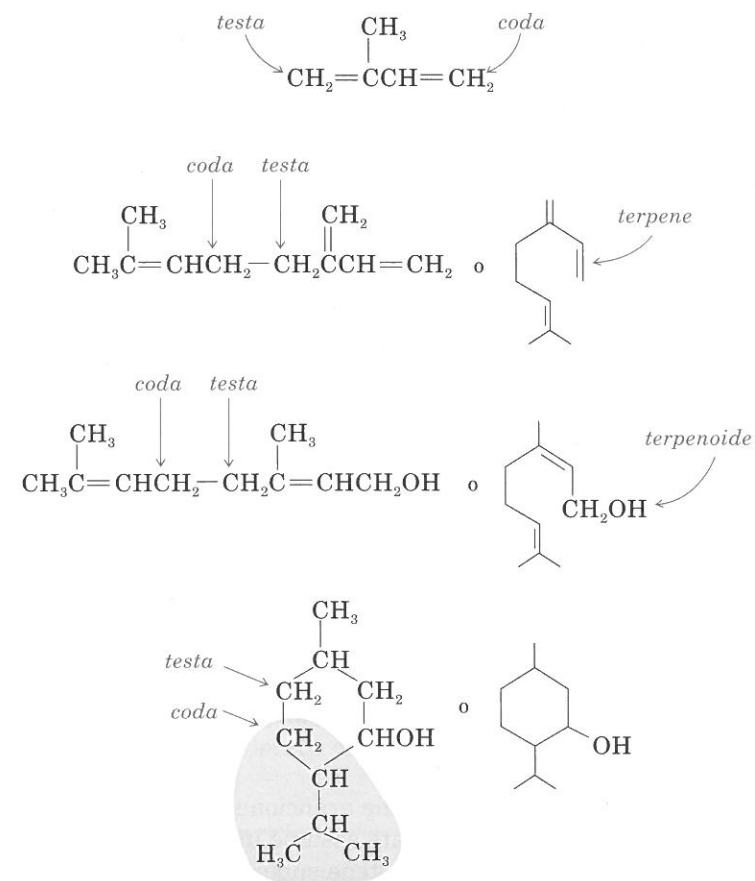


SEZIONE 19.1

Terpeni

Gli **oli essenziali** sono composti odorosi contenuti nelle piante; essi si possono separare dal resto della pianta mediante distillazione in corrente di vapore. Molti oli essenziali, specialmente quelli dei fiori, si usano in profumeria. Gli oli essenziali, in particolare l'olio di trementina, attirarono molto presto l'attenzione dei chimici, che scoprirono che il rapporto tra carbonio e idrogeno, nella trementina, era di 5 a 8. Altri composti naturali che contenevano carbonio e idrogeno nello stesso rapporto, furono classificati come **terpeni**. Indagini successive dimostrarono che nei terpeni è caratteristica l'unione *testa-coda* di più unità isopreniche (la *testa* è l'estremità più vicina alla ramificazione).

La vecchia definizione di terpene è stata estesa ed include gli idrocarburi che contengono *unità isopreniche*. Per evidenziare questa correlazione con l'isoprene, i terpeni vengono anche chiamati **isoprenoidi**. I terpeni possono contenere due, tre o più unità isopreniche; le molecole sono cicliche o acicliche e contengono spesso doppi legami, gruppi ossidrilici o carbonilici o altri gruppi funzionali. Una struttura terpenica che contiene anche elementi diversi da C e H, è detta **terpenoide**.



Anche se l'idea è attraente, i terpeni non si originano per polimerizzazione dell'isoprene, bensì per condensazione enzimatica di gruppi acetilici dell'acetil-coenzima A. Sono intermedi della loro formazione gli esteri pirofosforici dell'acido mevalonico e di due alcoli isopentenici. Una via abbreviata della biosintesi di alcuni terpeni e steroidi è riportata nella Sezione 23.5C.

A. Classificazione dei terpeni

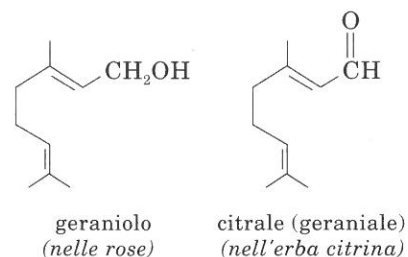
I terpeni si classificano in base al numero di unità isopreniche che contengono:

| | unità isopreniche | atomi di carbonio |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| <i>monoterpeni:</i> | due | 10 |
| <i>sesquiterpeni:</i> | tre | 15 |
| <i>diterpeni:</i> | quattro | 20 |
| <i>triterpeni:</i> | sei | 30 |
| <i>tetraterpeni:</i> | otto | 40 |

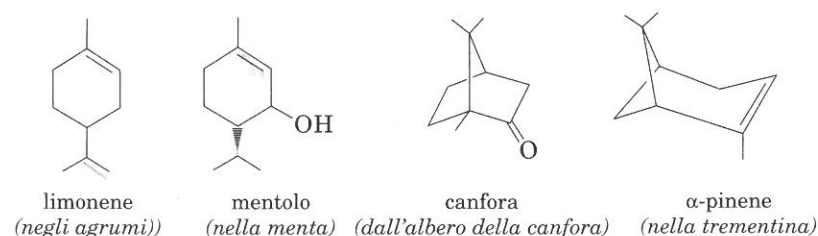
Lo scheletro dei monoterpeni, i terpeni più semplici, contiene due sole unità isopreniche: ci sono tuttavia molte varietà strutturalmente diverse. (Indichiamo

la loro presenza in piante particolarmente ricche). Si noti che i nomi più usati per questi composti derivano spesso da quelli delle piante che li contengono.

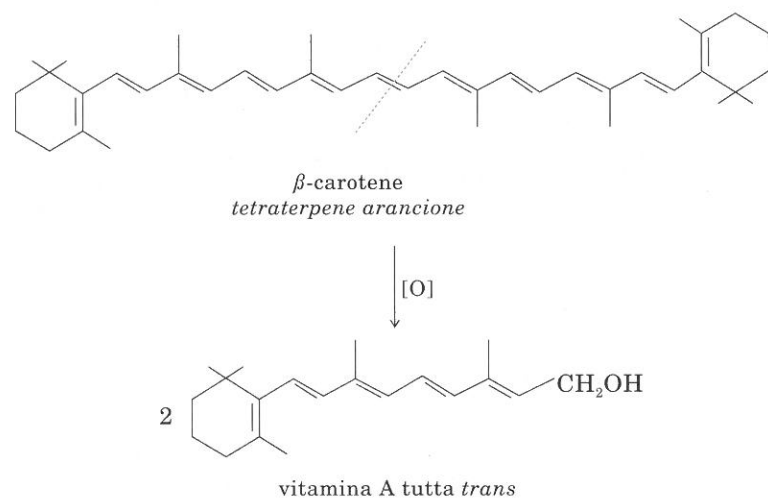
Monoterpeni aciclici:



Monoterpeni ciclici:



Le carote contengono un tetraterpene arancione, chiamato *carotene*. (Se una persona mangia troppe carote, la sua cute assume un temporaneo colore arancione, dovuto a deposito di carotene.) Il carotene subisce scissione enzimatica in due molecole di vitamina A, che ha un ruolo importante nella visione (Capitolo 21).



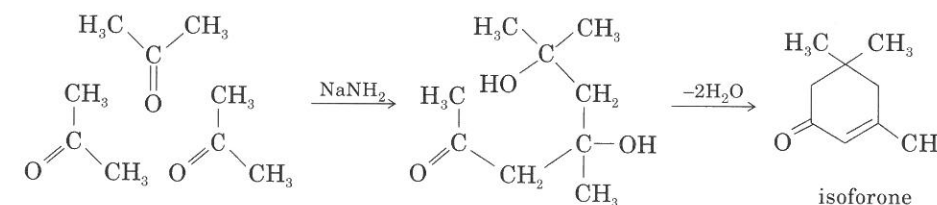
PROBLEMA PER LO STUDIO

19.1 Indicate le unità isopreniche nel mentolo e nell' α -pinene.

B. Sintesi di un terpenoide: l'acido abscisico.

L'acido abscisico è un sesquiterpenoide molto diffuso nel regno vegetale. Esso interviene nella regolazione dello stato di quiescenza delle piante e permette loro di superare i momenti di avverse condizioni ambientali.

Sono note numerose sintesi di questo acido. Una di queste (Figura 19.1) parte dall'isoforone, prodotto commerciale, achirale, ottenibile dall'acetone per condensazione di tipo aldolico e successiva disidratazione.



Se confrontiamo le strutture dell'isoforone e dell'acido abscisico, osserviamo che il gruppo chetonico, il doppio legame e i gruppi metilici sono presenti nell'isoforone stesso. È necessario perciò "costruire" la catena laterale dienica con la funzione carbossilica e l'ossidrillo allilico terziario.

Eseguiamo ora l'analisi retrosintetica di questa reazione: procediamo a ritroso, cioè iniziando dal prodotto finale. Una strada possibile è la seguente: (1) ottenere l'alcol terziario desiderato da un chetone per reazione con un reattivo

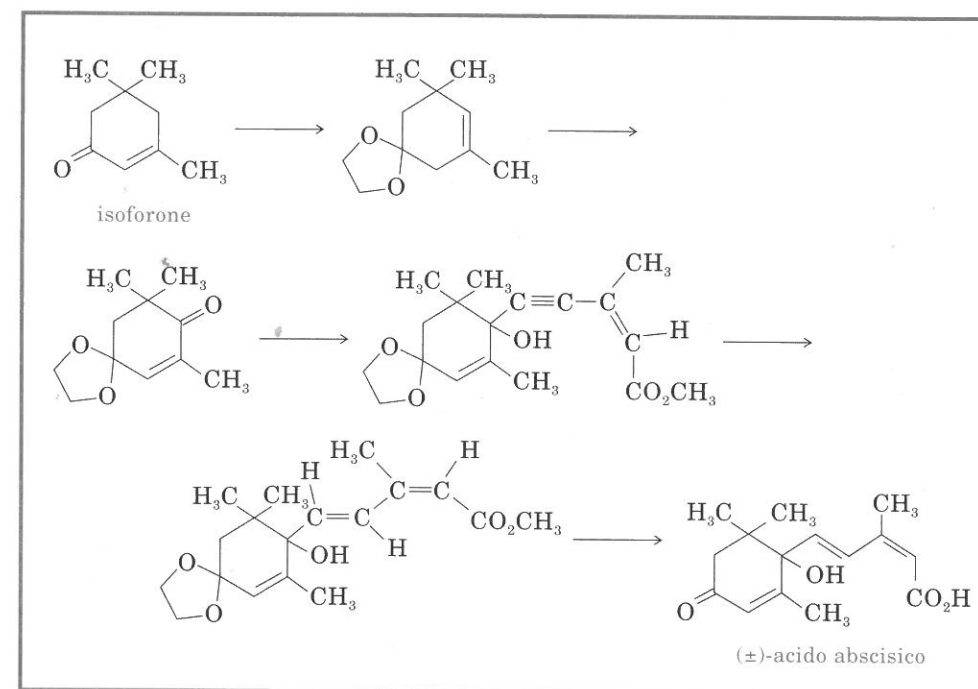
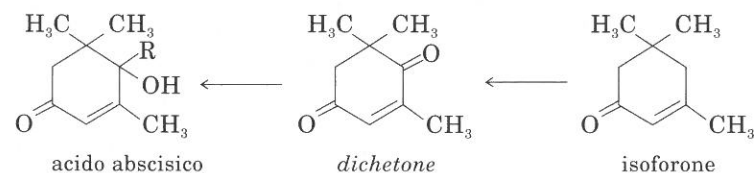


FIGURA 19.1 Schema di sintesi dell'acido abscisico dall'isoforone. (M.G. Constantino, P.M. Donate e N. Petraghani, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 253).

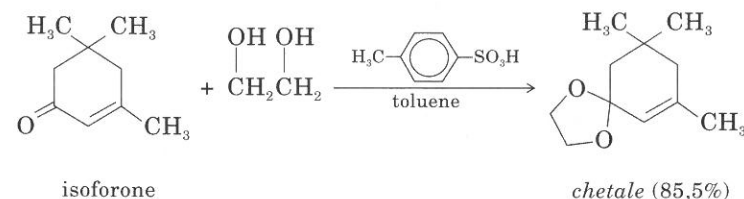
di Grignard o con un altro derivato organometallico; (2) inserire la funzione chetonica nella posizione desiderata dell'isoforone.



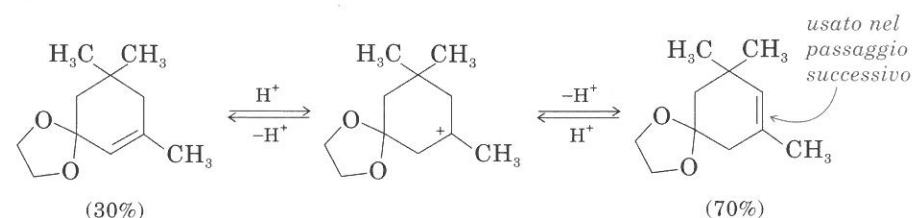
PROBLEMA PER LO STUDIO

19.2 Scrivete la reazione dell'intermedio dichetonico con eccesso di CH_3MgI , seguita da idrolisi.

Parte 1. Sintesi del chetone. Poiché la sintesi prevede la reazione di uno solo dei due gruppi chetonici, è necessario proteggere il $\text{C}=\text{O}$ dell'isoforone trasformandolo in un chetale ciclico. Questo non reagisce con il Grignard, ma può venire facilmente ritrasformato in gruppo carbonilico per idrolisi acida (Sezione 13.5B). L'isoforone reagisce con glicole etilenico, in presenza di acido *p*-toluen-solfonico, e dà il chetale desiderato con una resa dell'88,5%.

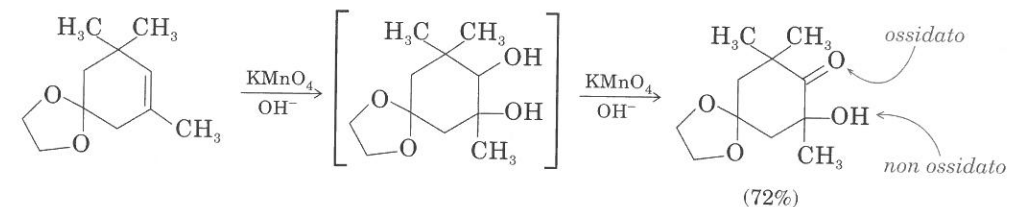


Perché la resa sia massima, si deve allontanare l'acqua che si forma distillandola sotto forma di azeotropo con toluene. Questo riscaldamento in ambiente acido provoca la formazione di un isomero dell'isoforone, in equilibrio con questo in rapporto 70:30; i due isomeri si possono separare per distillazione.

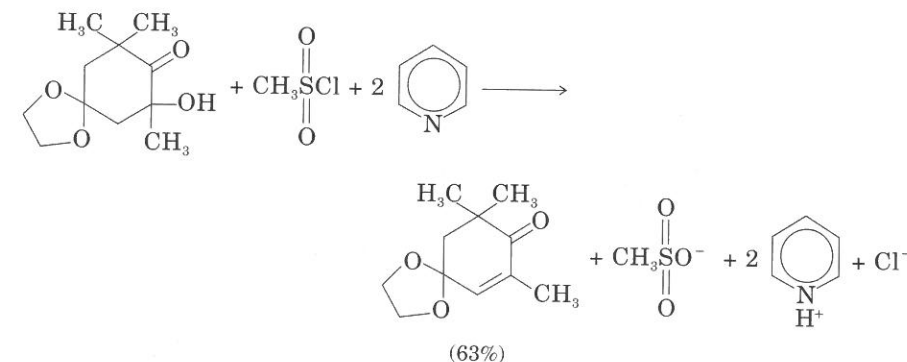


Il permanganato in ambiente alcalino ossida il doppio legame presente nel chetale dell'isoforone e l'atteso α -idrossichetone si forma con una resa del 72%. È interessante notare che il permanganato provoca, dapprima, la *cis*-ossidazione dell'alchene; si forma un diolo, i cui gruppi ossidrilici sono uno secondario

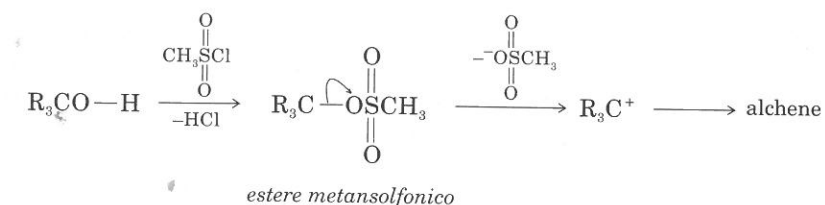
ed uno terziario; insistendo nell'ossidazione, soltanto l'ossidrilico secondario viene ossidato (sezione 7.9C).



Per disidratare l'alcol terziario si usa metansolfonilcloruro in piridina: in questo ambiente basico, il gruppo chetale resta inalterato.



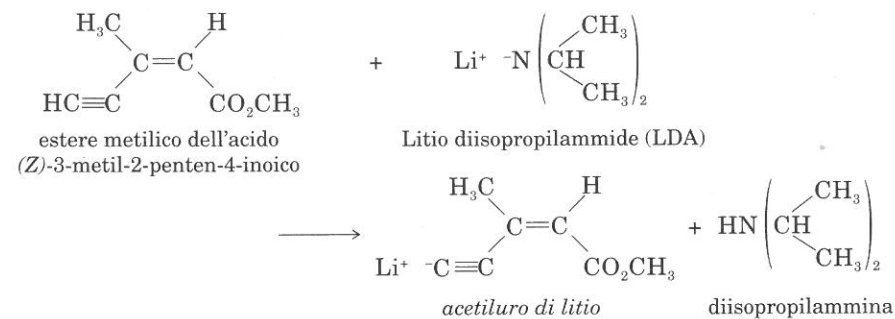
Un possibile meccanismo di questa reazione di disidratazione in ambiente alcalino propone che inizialmente si formi l'estere metansolfonico, che può decomporre per dare un carbocatione (RSO_3^- è un buon gruppo uscente, Sezione 7.8B); l'alchene coniugato più sostituito rappresenta il prodotto finale.



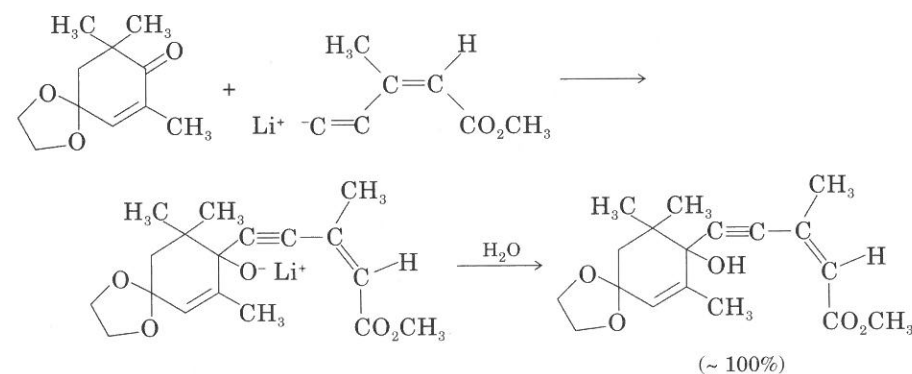
PROBLEMA PER LO STUDIO

19.3 Scrivete la reazione di disidratazione in ambiente acido dell'idrossi-chetale-chetone sopra descritto.

Parte 2. Sintesi del prodotto finale. La catena laterale è stata inserita facendo reagire il chetone-chetale con il sale di litio di un opportuno alchino, a bassa temperatura. Quest'ultimo reagente viene ottenuto per reazione dell'estere metilico dell'acido 3-metil-2-penten-4-in-oico con litio diisopropilammide (LDA) a -78°C . (LDA è una base forte, stericamente impedita, e pertanto non nucleofila). Il reagente litio-organico si forma per reazione acido-base, perché LDA strappa il protone acetilenico.

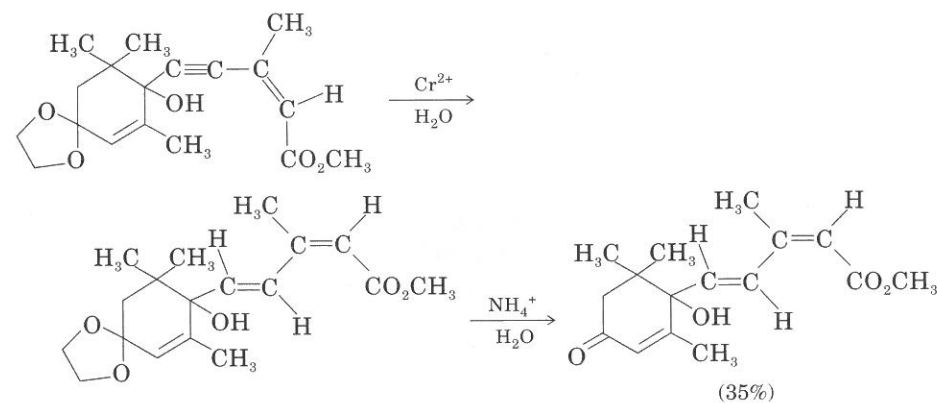


Il chetone ciclico si fa reagire a bassa temperatura (da -78° a -30°) con l'acetiluro di litio appena preparato. (A questa temperatura il gruppo estereo non reagisce). Dall'addotto, per reazione con acqua, si ottiene l'alcol terziario.

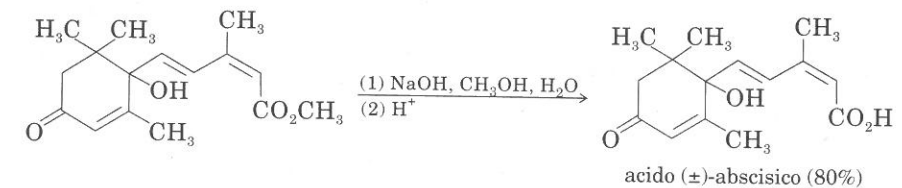


Ecco i passaggi finali della sintesi: (1) riduzione del triplo legame a doppio legame *trans*; (2) sblocco del gruppo chetaleico protettore; (3) saponificazione dell'estere.

La riduzione viene eseguita con CrSO_4 in soluzione acqua-dimetilformammide: si ottiene l'isomero *trans*, termodinamicamente più stabile. Il gruppo chetaleico viene idrolizzato a gruppo chetonico: per questa idrolisi è sufficiente l'ambiente acido provocato dalla presenza di un sale di ammonio.



Dall'estere metilico si ottiene, per saponificazione seguita da acidificazione, l'acido abscisico.



Nel progettare e nel realizzare questa sintesi, i chimici organici hanno tenuto conto di tutte le reazioni cui potevano dar luogo i tre diversi gruppi funzionali contenenti ossigeno e i tre diversi doppi legami carbonio-carbonio. Non hanno però programmato la stereoselettività, ed hanno ottenuto l'acido abscisico racemo, mentre il composto naturale è un singolo enantiomero.

PROBLEMA PER LO STUDIO

19.4 Spiegate perché non sarebbe una buona scelta idrolizzare l'estere metilico dell'acido abscisico in ambiente acido.

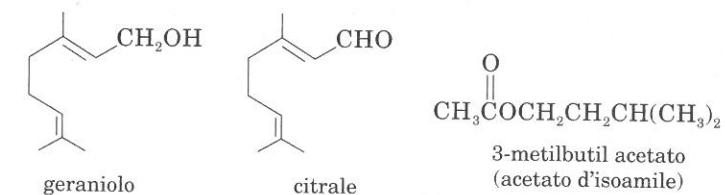
SEZIONE 19.2

Feromoni: Sintesi di composti naturali chirali

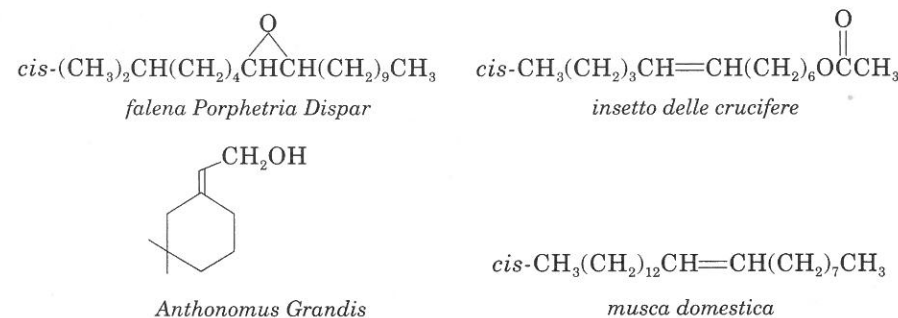
Gli esseri umani comunicano parlando, telefonandosi, dipingendo o scrivendo. Gli insetti e alcuni animali si scambiano, invece, messaggi chimici. I **feromoni** (dal greco *phero*, portatore) sono sostanze chimiche secrete da un individuo di una specie e capaci di provocare una risposta da parte di un altro individuo della stessa specie. Gli insetti, ad esempio, hanno feromoni d'allarme, che segnalano un pericolo. Alcune api secernono un feromone di richiamo che avverte le compagne della presenza di cibo. Vari insetti producono richiami sessuali.

Quantità minime di un feromone sono sufficienti per provocare l'effetto specifico. Un insetto femmina può attrarre miliardi di maschi a distanza di varie miglia, pur avendo su di sé solo 10^{-8} grammi di sostanza di richiamo.

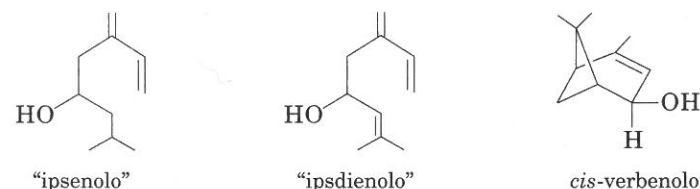
Un maschio di falena può "sentire" una femmina a 7 miglia di distanza. L'attività biologica di un feromone dipende moltissimo dalla stereochimica: spesso un solo enantiomero o isomero geometrico è attivo, mentre tutti gli altri stereoisomeri sono inattivi. I feromoni, in generale, hanno strutture piuttosto semplici. Il geraniolo e il citrale, due terpeni, sono feromoni di richiamo per le api, mentre l'acetato d'isoamile, componente principale dell'essenza di banana, costituisce per le api un segnale d'allarme.



I seguenti feromoni agiscono come richiamo sessuale per specifiche famiglie di insetti.



Il maschio di *Ips paraconfusus* usa come richiamo sessuale un feromone costituito da una miscela di tre componenti (ipsenolo, ipsdienolo e *cis*-verbenolo) che per provocare la risposta devono essere tutti presenti. Questo fenomeno è detto *sinergismo*, e si ritiene che serva ad aumentare la specificità di un feromone, permettendo che venga riconosciuto come tale in mezzo alla moltitudine di "odori" presenti in una foresta.



La chimica dei feromoni è un'area di grande interesse, con aspetti che riguardano l'isolamento, la determinazione della struttura, la sintesi, il significato biologico; ha anche una immediata rilevanza pratica. Ad esempio, i richiami sessuali degli insetti sono usati per il loro controllo; si attirano i maschi con un feromone, si catturano e si rilasciano dopo averli sterilizzati, in modo che possano accoppiarsi senza esito con le femmine.

La ricerca in questo campo punta ad individuare e a sintetizzare singoli feromoni. Via via che si acquisiscono nuove informazioni, può succedere di scoprire che un singolo composto fa parte di un gruppo di più componenti, come quello già ricordato.

A. Sintesi di composti chirali

In laboratorio, non è possibile sintetizzare uno solo dei due enantiomeri di un composto chirale da un composto non chirale, usando reattivi e catalizzatori achirali. Reazioni di questo tipo portano ad ambedue le configurazioni (*R*) e (*S*) del prodotto finale, cioè ad un racemo.

Per sintetizzare un solo stereoisomero di un composto chirale si possono usare due metodi. Il primo consiste nel sintetizzare il racemo e poi risolverlo nei due enantiomeri, come abbiamo visto nella Sezione 4.10. Il secondo metodo consiste nell'effettuare la sintesi con un **ausiliario chirale**, che può essere un catalizzatore,

un reattivo, un solvente o un intermedio. Descriveremo ora questa tecnica, detta **sintesi asimmetrica**.

Poiché molte sintesi asimmetriche non sono efficaci al 100%, nel parlare dei prodotti si usano spesso i termini **purezza ottica** ed **eccesso enantiomerico**.

$$\text{Purezza ottica} = \frac{[\alpha]_D^T \text{ osservato}}{[\alpha]_D^T \text{ dell'enantiomero puro}} \times 100\%$$

$$\text{Eccesso enantiomerico} = \frac{\text{eccesso dell'enantiomero desiderato}}{\text{resa totale}} \times 100\%$$

$$\text{o } \frac{A - B}{A + B} \times 100\%$$

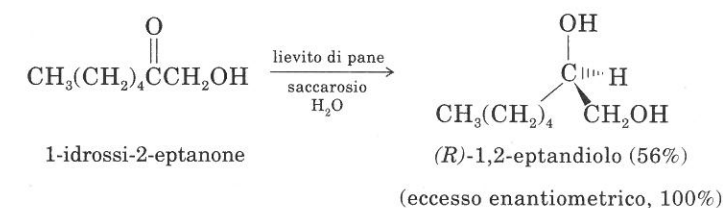
dove A e B sono i due enantiomeri.

Si può avere, ad esempio, una resa del 61% con un eccesso enantiomerico del 94%.

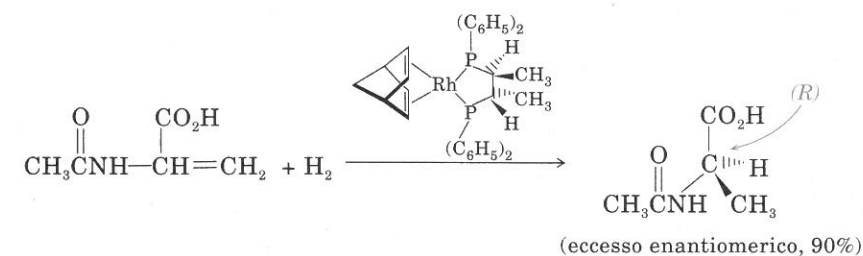
PROBLEMA PER LO STUDIO

19.5 (a) Calcolate l'eccesso enantiomerico di A in una miscela di enantiomeri costituita da mg 120 di A e mg 20 di B. **(b)** Calcolate l'eccesso enantiomerico di A in una miscela di mg 50 di A e mg 50 di B (racemo).

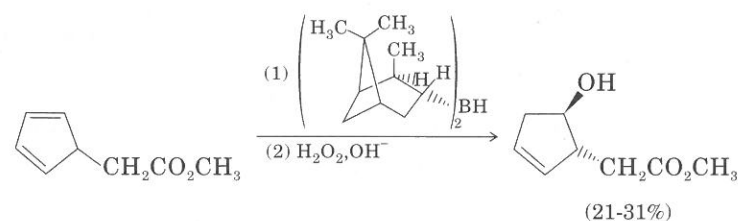
Catalizzatori chirali. Gli enzimi sono catalizzatori chirali. Per la presenza di superfici asimmetriche, gli enzimi sono capaci di interagire con un substrato achirale in modo tale da permettere che solo una delle sue facce subisca la reazione. La riduzione di chetoni, degli idrossi-chetoni e dei chetoesteri con lievito di pane sono esempi di sintesi enzimatiche asimmetriche.



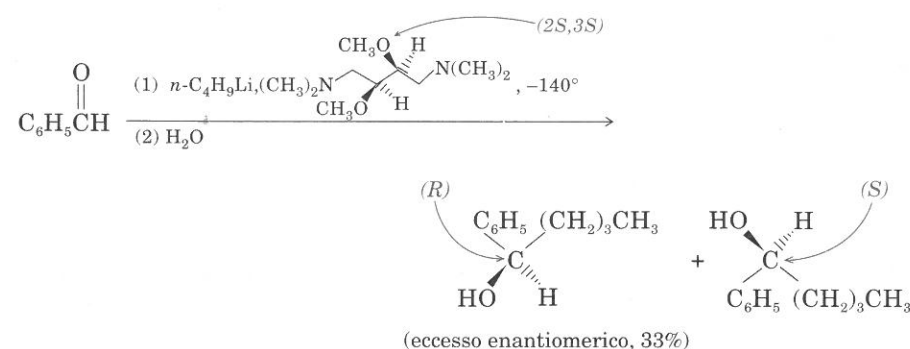
Sono stati studiati e sviluppati anche catalizzatori chirali non enzimatici, che funzionano come i catalizzatori enzimatici. Ad esempio, speciali catalizzatori possono indurre chiralità durante un'idrogenazione (Sezione 10.13A).



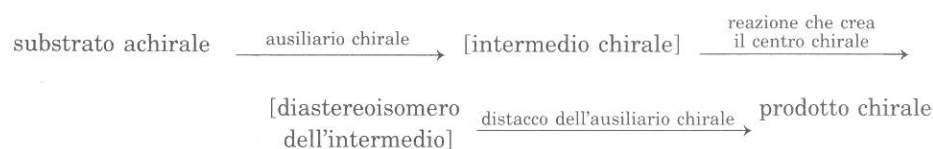
Reagenti chirali. Se si usa un reattivo chirale per formare un centro chirale in un composto achirale, uno dei due enantiomeri si ottiene, di solito, in eccesso. Ad esempio, se si usa un dialchil borano chirale nell'idroborazione-ossidazione di un diene achirale, si può giungere ad isolare un solo enantiomero.



Solventi chirali. È possibile favorire la formazione di un enantiomero dalla reazione di due composti achirali, usando un solvente chirale.



Intermedi chiral. Un altro modo di affrontare la sintesi asimmetrica utilizza intermedi chiral. Con questo metodo, un ausiliario chirale permette di ottenere un intermedio chirale da un composto di partenza achirale. Il centro chirale desiderato si forma così nel corso di una normale reazione chimica: l'ausiliario chirale legato al substrato fa sì che una sola faccia o un solo lato di esso subisca l'attacco. Terminata la reazione, si rimuove l'ausiliario chirale e si ottiene finalmente il prodotto chirale desiderato. Questo metodo viene riassunto nel seguente schema e applicato alla sintesi di un feromone nel seguente esempio.



B. Sintesi di un feromone, l'(S)-4-metil-3-eptanone

Il principale feromone di allarme della formica taglia-foglie (*Atta texana*) è l'(S)-4-metil-3-eptanone, composto relativamente semplice che contiene un carbonio chirale. Sono note numerose sintesi di questo composto come racemo, seguite dalla risoluzione nei due enantiomeri.

Descriveremo ora la sintesi asimmetrica dell'enantiomero (S) a partire da un composto non chirale, il 3-eptanone (Figura 19.2).

L'ausiliario chirale è l'idrazina, (S)-1-ammino-2-metossimetilpirrolidina (SAMP), che si prepara dall'amminoacido naturale (S)-prolina, mediante una serie di opportune reazioni. È tuttavia importante notare che la chiralità dell'idrazina

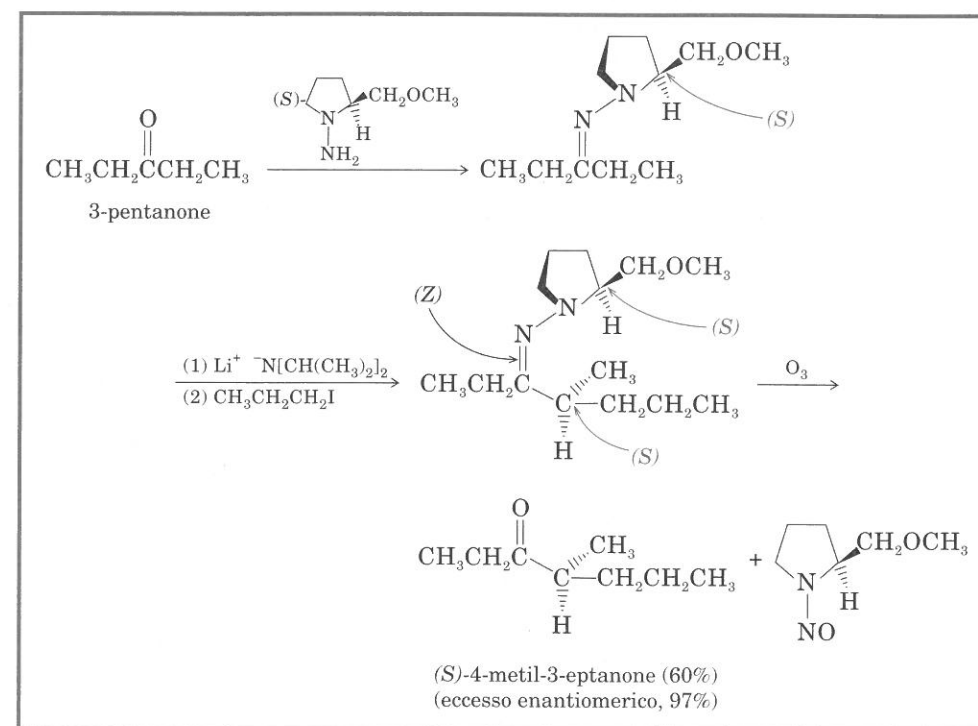
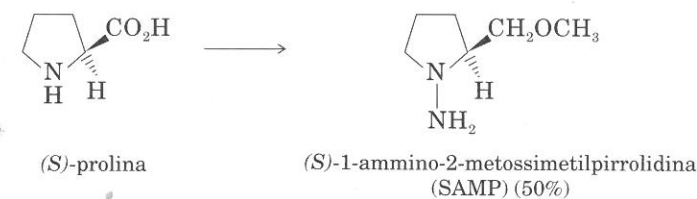
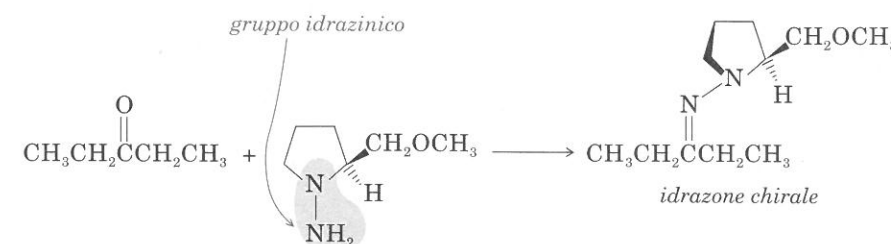


FIGURA 19.2 Sintesi dell'(S)-(+)-4-metil-3-eptanone. (D. Enders, H. Kipphardt e P. Fey, *Org. Syn.* 1987, 65, 183).

deriva da quella di un composto naturale (l'amminoacido) e che la serie di reazioni deve essere tale da non produrre racemizzazione del centro chirale originale.

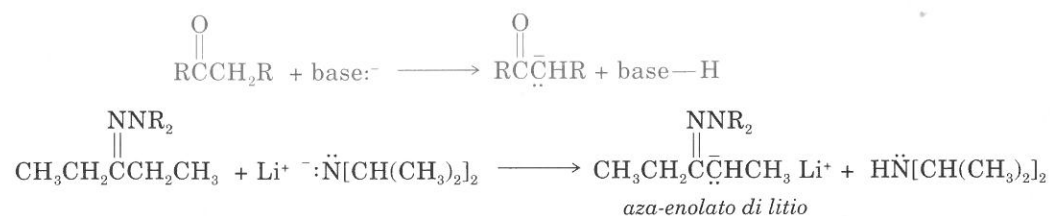


Il primo passaggio della sintesi di questo feromone consiste nella trasformazione del 3-pentanone in un idrazone chirale. Si forma così un *intorno chirale* che, nel passaggio successivo, favorirà una sola delle due possibili configurazioni del nuovo centro chirale.

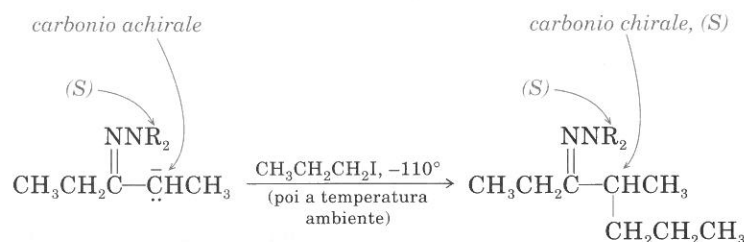


L'idrogeno in posizione α degli idrazoni è debolmente acido (come quello delle aldeidi e dei chetoni, Capitolo 16). Si usa perciò la litiodiisopropilammide (LDA) per salificare l'idrazone otticamente attivo. Si ottiene così un aza-enolato di litio.

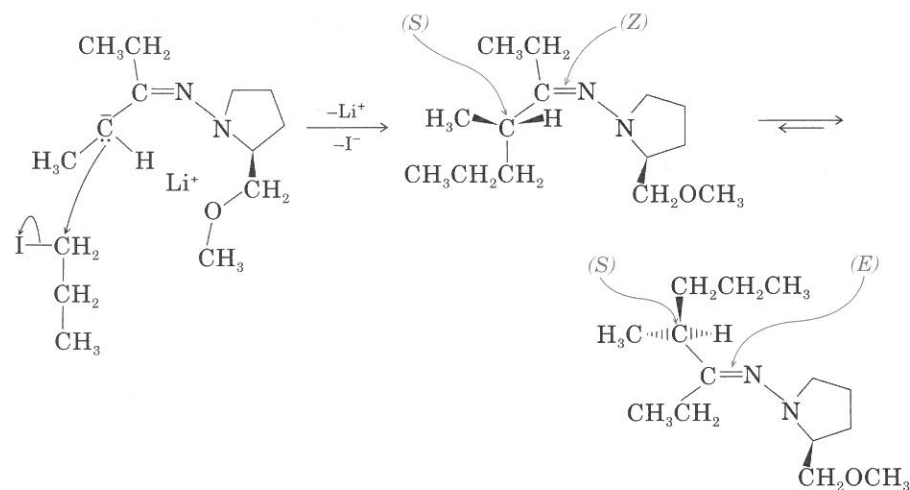
Formazione dell'enolato



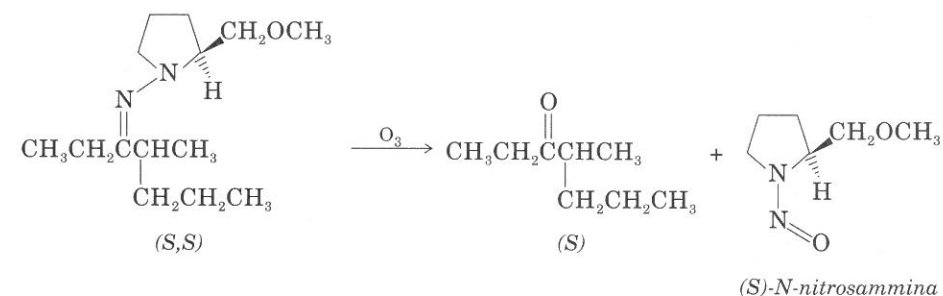
L'aza-enolato è stabilizzato come complesso tra il catione litio, il carbanione e l'ausiliario chirale. Questo carbanione chirale chelato si comporta da nucleofilo con gli alogenuri alchilici: reagisce infatti a -110°C con 1-iodopropano per dare il derivato di alchilazione corrispondente. La parte pirrolidinica chirale favorisce la formazione di uno solo dei due diastereoisomeri, quello (*S,S*) e non quello (*R,S*), a causa dell'intorno chirale del sito reattivo. Questo fenomeno viene chiamato **induzione asimmetrica**.



Un approfondito esame della reazione per via spettroscopica (rmn) rivela che dapprima si forma l'isomero (*Z*) del propil-idrazone; esso si trasforma nell'isomero (*E*), termodinamicamente più stabile. Ciò dimostra che solo la faccia chelata della molecola subisce l'alchilazione. L'equilibrio fra idrazoni (*Z*) ed (*E*) non crea problemi, poiché entrambi danno, per idrolisi, il chetone (*S*).



L'idrolisi alcalina dell'idrazone può provocare racemizzazione al carbonio in α , formandosi l'enolo, tautomero simmetrico del chetone. Si usa perciò ozono (senza successivo trattamento con acqua), per ossidare il doppio legame dell'idrazone ed ottenere il chetone, oppure l'idrolisi acida con un sistema bifasico HCl 3 *M*-pentano.



PROBLEMA PER LO STUDIO

19.6 Scrivete la reazione di racemizzazione dell'(*S*)-4-metil-3-eptanone in soluzione acquosa di idrossido di sodio, includendo la struttura dell'intermedio.

SEZIONE 19.3

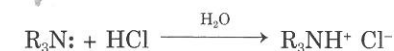
Alcaloidi

A. Origine naturale e costituzione

I popoli primitivi usavano come farmaci estratti di radici, corteccia, foglie, fiori, bacche e semi. Tale uso non si basava necessariamente su superstizioni o credenze illusorie, poiché molte piante contengono principi attivi, dotati in alcuni casi di profonda azione fisiologica. Moltissimi principi attivi delle piante sono stati isolati: tra essi vi è una grande varietà di composti eterociclici azotati.

Molti composti azotati di origine vegetale contengono atomi di azoto basici e si possono estrarre dalla parte di pianta che li contiene, mediante un acido diluito. Sono i ben noti **alcaloidi**, cioè "simili agli alcali". Dopo l'estrazione, gli alcaloidi sono liberati alcalinizzando la soluzione acquosa che contiene i loro sali.

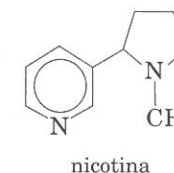
Estrazione:



Liberazione della base:

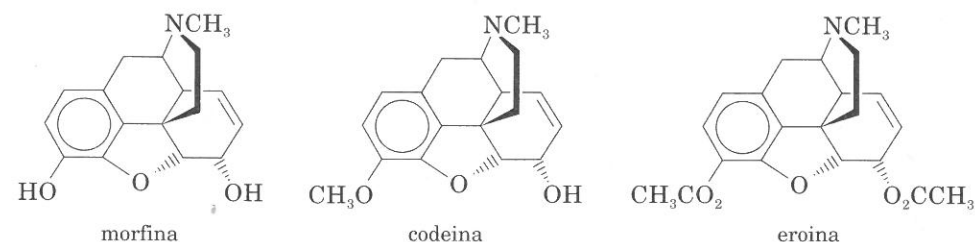


La struttura degli alcaloidi è più o meno complessa: uno dei più semplici per la struttura, ma non per gli effetti fisiologici, è la *nicotina*.

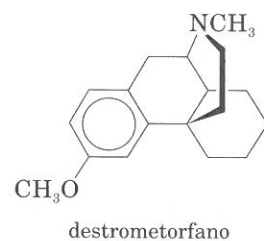


La nicotina è altamente tossica ed è stata usata come insetticida. A piccole dosi, quali si assumono dalle sigarette, la nicotina stimola il sistema nervoso autonomo; per uso continuo anche a dosi basse, può deprimere al di sotto del normale l'attività dello stesso sistema nervoso.

La *morfina* (da Morfeo, divinità greca dei sogni) è stata il primo alcaloide isolato allo stato puro (1805); essa è presente assieme a molti altri alcaloidi nella resina e nei semi del papavero dell'oppio (*Papaver somniferum*).



La *codeina* è un derivato metossilico della morfina (all'ossidril fenolico), e l'*eroina* è il diacetil derivato. La codeina è presente con la morfina nei semi del papavero: ha proprietà analgesiche ed agisce efficacemente contro la tosse. Il suo uso come farmaco è stato sostituito da quello del *destrometorfano*, composto di sintesi altrettanto efficace contro la tosse, e che non provoca tossico-dipendenza.

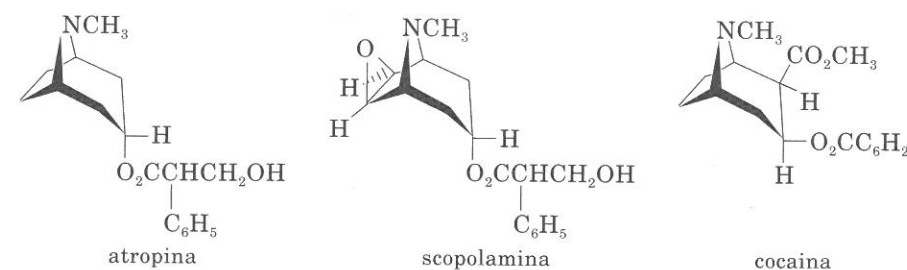


L'*eroina* non è presente in natura, ma è un derivato sintetico della morfina: come la morfina e la codeina ha potenti proprietà analgesiche, utilizzate per lenire le sofferenze finali dei malati di cancro; l'uso dell'*eroina* come farmaco è vietato, poiché essa provoca tossico-dipendenza ancor più della morfina.

Numerosi alcaloidi fisiologicamente attivi contengono il **sistema ciclico del tropano**.



L'*atropina* è uno degli alcaloidi tropanici; si trova nell'*Atropa belladonna* e in altre piante di questa specie, ed è usata in oculistica come dilatatore della pupilla. La *scopolamina* è un epossido dell'*atropina*; si usa come sedativo preoperatorio e costituisce uno dei «sieri della verità». La *cocaina* è un altro derivato tropanico: ha proprietà stimolanti ed analgesiche, ma provoca tossico-dipendenza.

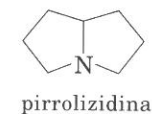


PROBLEMA PER LO STUDIO

19.7 L'idrolisi acida dell'*atropina* permette d'isolare due prodotti: *tropina*, otticamente inattiva, ed *acido tropico*, racemo. Individuate i due prodotti d'idrolisi.

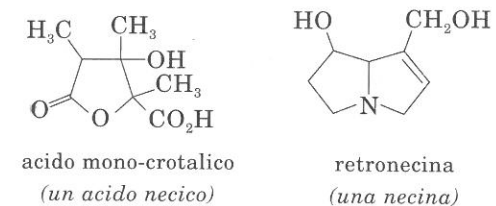
B. Sintesi di un alcaloide: la retronecina

Sono detti *alcaloidi della pirrolizidina* gli alcaloidi caratterizzati dalla presenza di questo nucleo.



Questi alcaloidi sono presenti in un gran numero di piante dei prati, in tutto il mondo. Sono importanti perché provocano negli animali da pascolo cirrosi, tumori epatici e morte per accumulo.

È stato isolato e riconosciuto un centinaio di questi alcaloidi. Molti sono presenti in natura come esteri, suscettibili di venir idrolizzati ad un acido carbosilico, *acido necico*, e ad un ammino-alcol, *necina*, derivato della pirrolizidina.



È noto un gran numero di necine, ma la più comune è la retronecina, isolata nel 1909 e sintetizzata nel 1962. La Figura 19.3 illustra la sequenza di reazioni di quella sintesi stereospecifica.

Il primo passaggio è un'addizione di Michael (Sezione 16.9): le condizioni della reazione provocano la ciclizzazione secondo Dieckman (Sezione 16.8) del tetraetossi derivato **A** e si forma il β-chetoestere **B**.

L'idrolisi acida di **B** porta al corrispondente β-chetoacido, che non viene isolato perché subito decarbossila.

Le condizioni dell'idrolisi e della decarbossilazione (HCl 12 M, temperatura

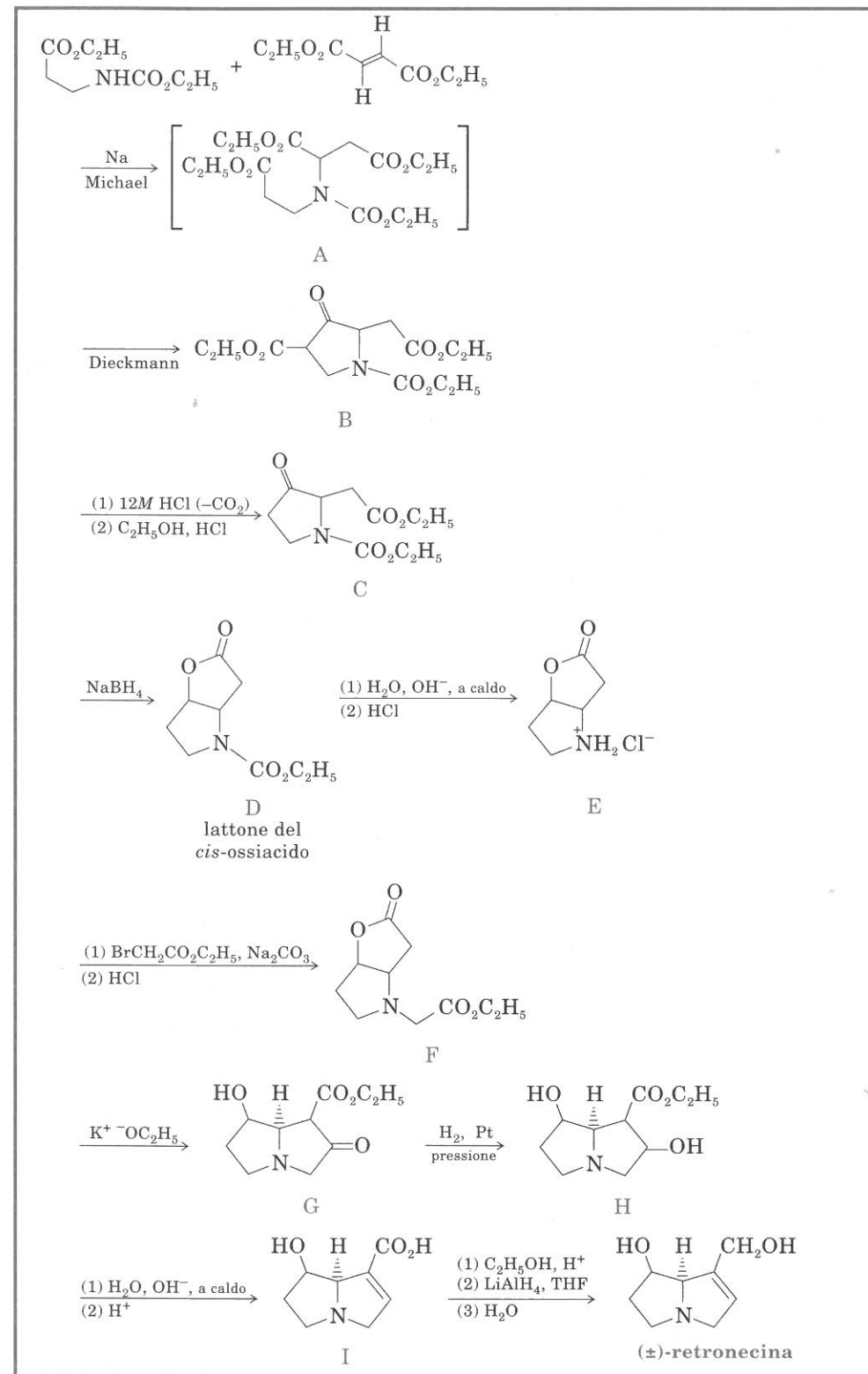
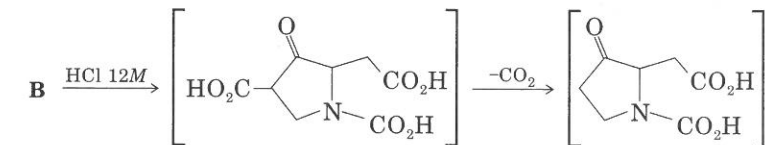


FIGURA 19.3 Sintesi della retronecina, un alcaloide dei più diffusi nelle tossine vegetali. (T.A. Geissman e A.C. Waiss, Jr., J. Org. Chem. 1962, 27, 139).

ambiente, 12 h) sono sufficientemente delicate da non toccare il legame C-N del gruppo carbammico.

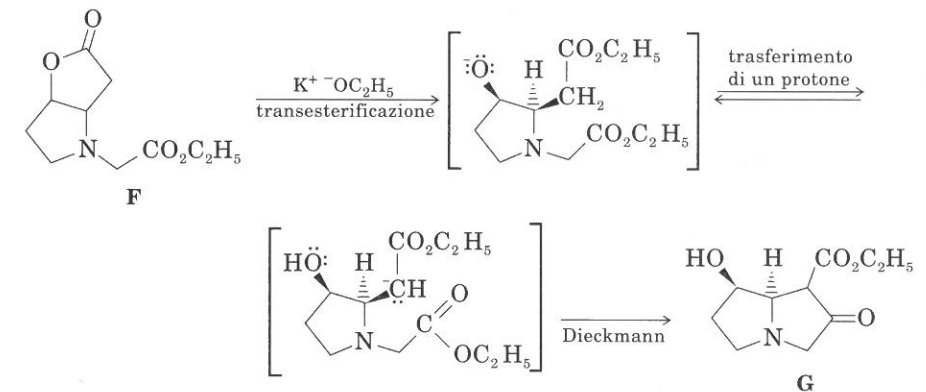


Il prodotto di decarbossilazione viene riesterificato con etanolo per dare il diestere chetone C.

La riduzione del gruppo chetonico di C con sodio boroidruro dà un *cis*-ossiacido, che lattoneizza a D. (Nella Sezione 13.7B abbiamo visto perché si forma di preferenza l'isomero *cis*).

L'idrolisi basica di D (idrossido in acqua a refluxo, 16 h) rompe il legame C-N del gruppo carbammico ed apre il ciclo lattone. La successiva acidificazione, riforma il lattone e protona il gruppo amminico. Il cloridrato E viene alchilato dopo neutralizzazione con carbonato di sodio: si ha una reazione di sostituzione tra l'ammina libera ed un alogeno derivato molto reattivo, il cloroacetato d'etile.

L'estere F trattato con etilato di sodio, subisce transesterificazione del gruppo lattone, seguita da un'altra ciclizzazione di tipo Dieckmann.



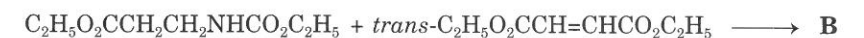
Il gruppo chetonico del cheto-estere G viene idrogenato cataliticamente. Il risultante gruppo ossidrilico si elimina durante la saponificazione alcalina del diidrossiestere H (non sono le normali condizioni di disidratazione di un alcol).

Il resto della sintesi comprende la riesterificazione del carbossile e la riduzione dell'estere: la retronecina si ottiene come racemo (Figura 19.3).

Questa sintesi porta all'isomero *trans* della retronecina con la corretta configurazione relativa dei due atomi di carbonio chirali. Dal racemo, la (+)-retronecina, uguale al composto naturale, si ottiene per risoluzione con acido (+)-canforico (Sezione 4.10).

PROBLEMA PER LO STUDIO

19.8 Proponete un meccanismo per la trasformazione seguente, che fa parte della sintesi riportata in figura 19.3.



Sommarario

Terpeni e terpenoidi, presenti sia nelle piante che negli animali, hanno scheletri di-isoprenici, tri-isoprenici, ecc.

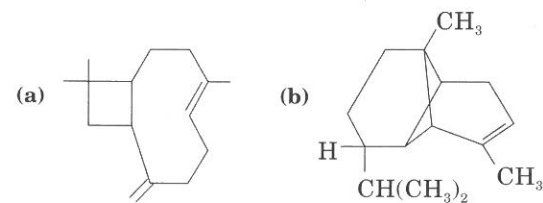
Un **feromone** è una sostanza chimica secreta da un individuo di una specie (insetti), che provoca una risposta in individui della stessa specie. Hanno di solito struttura molto semplice, e vengono usati per segnalare pericolo o presenza di cibo, o hanno funzione di richiamo sessuale.

Si definisce **sintesi asimmetrica** la sintesi di un composto chirale da una sostanza di partenza achirale. Necessita di un catalizzatore, reagente, solvente o ausiliario chirale.

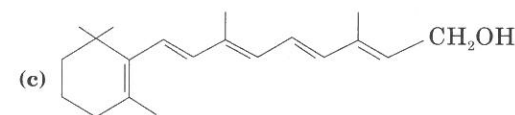
Gli **alcaloidi** sono sostanze vegetali azotate solubili negli acidi. Sono alcaloidi, ad esempio, la nicotina, la morfina, l'atropina.

Problemi

- 19.9 Classificate i seguenti composti come: monoterpene, sesquiterpene, diterpene, indicando le unità isopreniche.

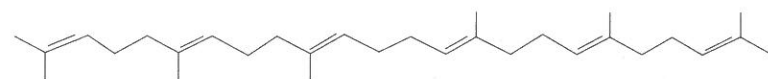


cariofillene
nell'essenza di garofano nell'essenza di balsamo



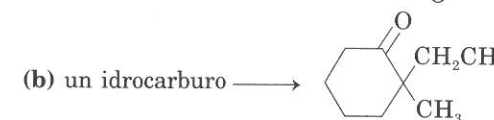
vitamina A

- 19.10 Questa è la formula lineare dello squalene.

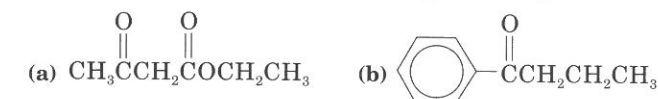


- (a) Lo squalene è un mono-, di-, tri- o tetra-terpene?
 (b) Indicate il legame tra ogni coppia di unità isopreniche e dite se sono collegate testa-testa, testa-coda, o coda-coda.
 (c) Scrivete il nome IUPAC dello squalene, specificando quali doppi legami possono coinvolgere stereoisomeri *E* o *Z* (Tabella A1 dell'appendice).
 (d) Scrivete una reazione di formazione enzimatica dello squalene dal farnesolo (Figura 23.4).

- 19.11 Completate le equazioni, indicando sostanze di partenza e reattivi necessari per le seguenti trasformazioni:



- 19.12 Scrivete la struttura dei prodotti della serie (*S*) che si ottengono per riduzione enzimatica con lievito di pane dai seguenti composti carbonilici:



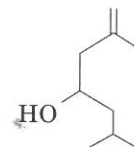
- 19.13 Nella Sezione 19.2B è stata descritta una sintesi nella quale la chiralità è stata indotta da un reattivo detto SAMP. Scrivete il nome completo e la formula del composto RAMP, anch'esso usato per indurre chiralità.

- 19.14 Che prodotti si ottengono da:

- (a) morfina + HCl dil., a freddo \longrightarrow
 (b) morfina + NaOH dil., a freddo \longrightarrow
 (c) codeina + NaOH dil., a freddo \longrightarrow
 (d) psilocina (pag. 774) + HCl dil., a freddo \longrightarrow

Problemi di riepilogo

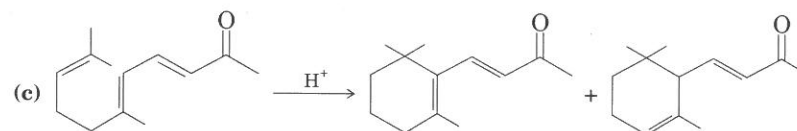
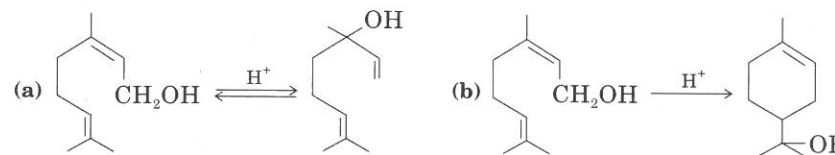
- 19.15 La struttura del feromone di richiamo di certi insetti della corteccia è la seguente:



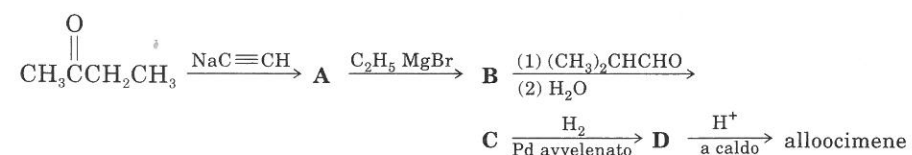
Scrivete la formula dei prodotti di reazione con:

- (a) eccesso di Br_2 in CCl_4 ; (b) eccesso di HBr (in assenza di O_2 o di perossidi);
 (c) soluzione di KMnO_4 a caldo.

- 19.16 Vari terpeni subiscono trasposizione in presenza di acidi. Sugerite un meccanismo per tali reazioni.

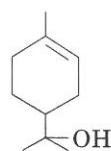


- 19.17 Il feromone di richiamo sessuale di una falena dell'abete è stato sintetizzato nel modo seguente. Lo (*Z*)-5,10-undecadien-1-olo viene ossidato ad A con clorocromato di piridinio (reattivo che ossida gli alcoli ad aldeidi o chetoni senza ossidare i doppi legami carbonio-carbonio). A, per reazione con bromuro di *n*-decilmagnesio e successiva idrolisi acida, dà B. B, ossidato con clorocromato di piridinio, conduce al feromone desiderato. Scrivete le reazioni descritte e le strutture di A, B, e del feromone.
- 19.18 Il terpenoide *citronellale* reagisce con il reattivo di Tollens e dà l'acido citronellico (C₁₀H₁₈O₂). L'ossidazione cromica del citronellale dà acetone e HO₂CCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂COOH. Qual è la struttura del citronellale?
- 19.19 La sintesi del monoterpene aciclico *alloocimene* è stata realizzata nel modo seguente:



Qual è la struttura dell'alloocimene e degli intermedi di questa sintesi?

- 19.20 Il terpenoide *pinolo* (C₁₀H₁₆O) si può ottenere trattando il di-bromoderivato dell' α -terpineolo con NaOC₂H₅. Qual è la struttura del pinolo e la stereochimica degli intermedi?



α -terpineolo

- 19.21 Suggestite una sintesi dell' α -terpineolo da composti facilmente reperibili.

20 ▼

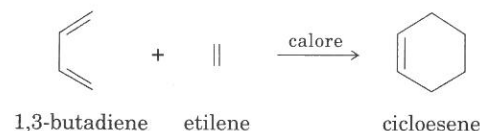
Reazioni pericicliche

La maggior parte delle reazioni discusse finora (ad eccezione delle S_N2 ed E2), procedono *a stadi*, attraverso intermedi carbocationici o radicalici. Numerose reazioni che riguardano i polieni coniugati, le **reazioni pericicliche**, procedono invece con meccanismo concertato; in un *unico stadio* (come in una reazione S_N2), i vecchi legami si rompono e i nuovi legami si formano. Le reazioni pericicliche sono caratterizzate da uno stato di transizione ciclico che coinvolge i legami π .

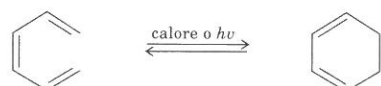
L'energia di attivazione delle reazioni pericicliche può provenire dal calore (**induzione termica**) o dalla luce ultravioletta (**foto-induzione**). (Solventi e reagenti elettrofili o nucleofili influenzano poco o niente l'andamento di queste reazioni.) Le reazioni pericicliche avvengono generalmente in modo stereospecifico e, in vari casi, i due diversi tipi di induzione portano a prodotti di opposta stereochimica. Ad esempio, una reazione periciclica indotta con il calore può dare un prodotto *trans*, e la reazione foto-indotta sullo stesso reagente può dare un prodotto *cis*.

Vi sono tre tipi principali di reazioni pericicliche:

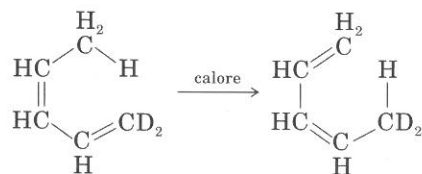
1. Cicloaddizioni: reazioni in cui due molecole interagiscono per dare un ciclo. In queste reazioni, due legami π si trasformano in legami sigma. L'esempio più noto di cicloaddizione è rappresentato dalla reazione di Diels-Alder, discussa in Sezione 10.16; una reazione di cicloaddizione può essere agevolmente rappresentata con le *formule lineari*; il diene subisce cicloaddizione nella conformazione *s-cis* (non in quella *s-trans*).



2. Reazioni elettrocicliche: reazioni reversibili di ciclizzazione di composti con doppi legami coniugati. Nella ciclizzazione, due elettroni π sono utilizzati per formare un legame sigma.



3. Trasposizioni sigmatropiche: trasposizioni intramolecolari concertate di un atomo o gruppo di atomi da una posizione ad un'altra della molecola.



I meccanismi delle reazioni pericicliche hanno eluso a lungo l'interpretazione teorica finché, dal 1960, varie teorie sono state proposte per razionalizzare i dati sperimentali. R.B. Woodward (Università di Harvard) e R. Hoffmann (Università Cornell) hanno formulato una teoria fondata sulla **simmetria degli orbitali molecolari** dei reagenti e dei prodotti; essi hanno ricevuto il premio Nobel per il loro lavoro, rispettivamente nel 1965 e nel 1981. K. Fukui (Università di Kyoto) ha elaborato un'analogia teoria, per la quale ha ricevuto il premio Nobel nel 1981. Accenniamo più direttamente al metodo di analisi delle reazioni pericicliche dovuto a Fukui, detto **metodo degli orbitali di frontiera**.

Prima di discutere il meccanismo delle reazioni pericicliche, descriviamo alcune caratteristiche degli orbitali molecolari dei sistemi coniugati; per seguire bene l'esposizione, vi consigliamo di rileggere le Sezioni 2.1-2.3 sugli orbitali molecolari di legame e di antilegame.

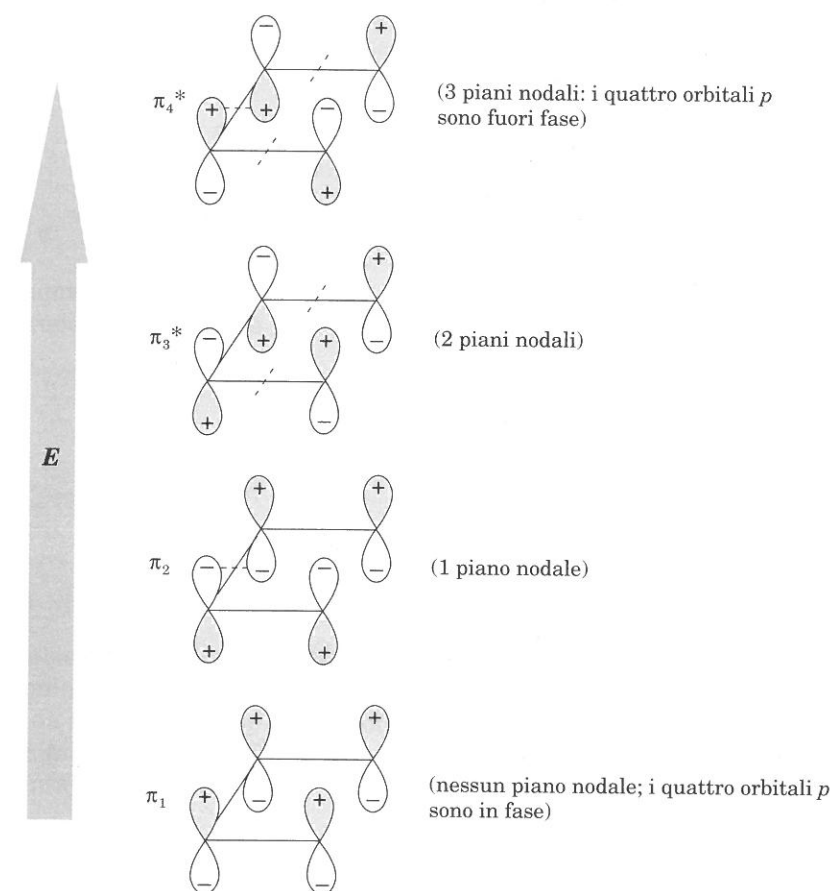


FIGURA 20.1 Orbitali molecolari π di legame e di antilegame dell'1,3-butadiene $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Gli orbitali π_1 e π_2 sono di legame; gli orbitali π_3^* e π_4^* sono di antilegame.

SEZIONE 20.1

Orbitali molecolari di polieni coniugati

Il numero totale di elettroni π di un sistema polienico coniugato è $4n$ o $4n+2$, in cui n è un numero intero. Il più semplice sistema $4n$ è rappresentato dall'1,3-butadiene, in cui $n=1$. Qualsiasi diene coniugato contiene orbitali molecolari π simili a quelli dell'1,3-butadiene, per cui possiamo prenderlo come modello per tutti i dieni coniugati.

Nell'1,3-butadiene, quattro orbitali p sono utilizzati nella formazione degli orbitali molecolari π ; si hanno così quattro orbitali molecolari π . In questo sistema, π_1 e π_2 sono orbitali di legame, π_3^* e π_4^* sono orbitali di antilegame. La Figura 20.1 presenta questi orbitali in ordine di energia crescente. Si noti che gli orbitali molecolari di energia più elevata sono quelli che hanno un maggior numero di piani nodali.

Nello stato fondamentale, l'1,3-butadiene ha i quattro elettroni π nei due orbitali di minore energia: π_1 e π_2 . In questo caso, π_2 è il **più alto orbitale**

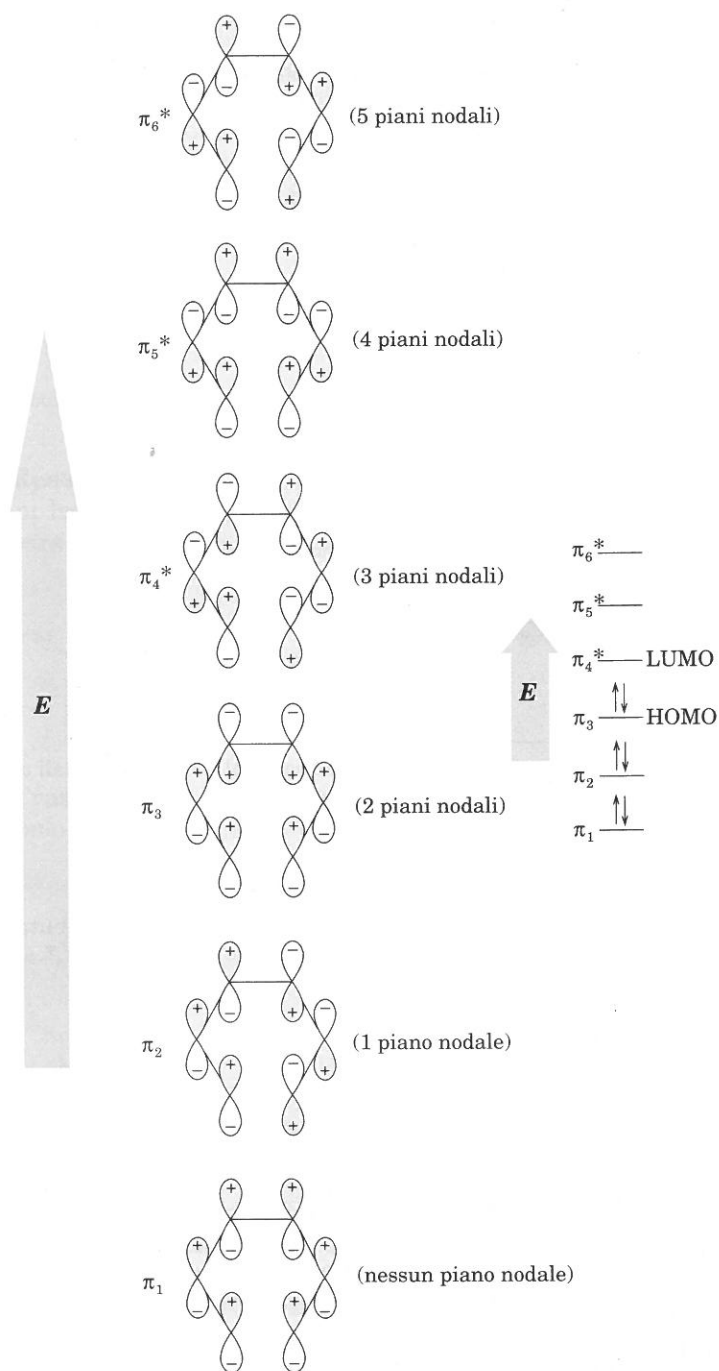
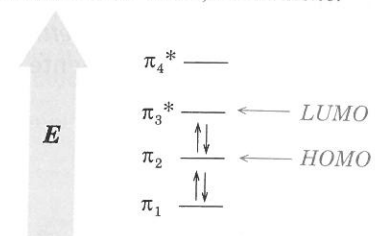


FIGURA 20.2 Orbitali molecolari π di legame e di antilegame dell'1,3,5-esatriene, $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$.

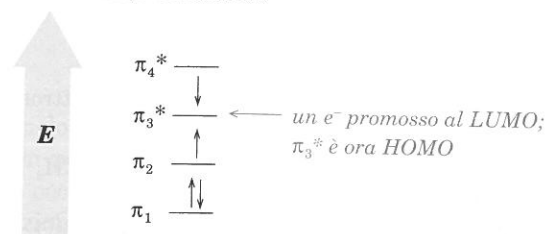
molecolare occupato (HOMO = highest occupied molecular orbital); π_3^* è il **più basso orbitale molecolare non occupato** (LUMO = lowest unoccupied molecular orbital). HOMO e LUMO sono gli **orbitali di frontiera**, utilizzati nel metodo omonimo di analisi del meccanismo delle reazioni pericicliche.

Stato fondamentale dell'1,3-butadiene:



Quando l'1,3-butadiene assorbe un fotone di appropriata lunghezza d'onda, un elettrone è promosso da HOMO a LUMO, e questo diviene il nuovo HOMO.

Stato eccitato dell'1,3-butadiene:



Prescindendo dall'etilene (in cui $n=0$), il più semplice sistema ($4n+2$) è il triene coniugato 1,3,5-esatriene ($n=1$). Poiché un triene contiene un sistema π formato da sei orbitali p , si ha un totale di sei orbitali molecolari π ; questi sono rappresentati in Figura 20.2, assieme ad un diagramma degli orbitali π dello stato fondamentale.

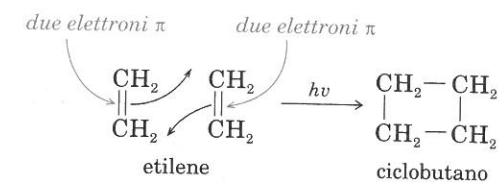
PROBLEMI PER LO STUDIO

- 20.1 Disegnate il diagramma degli orbitali π del più basso stato eccitato dell'1,3,5-esatriene.
- 20.2 Disegnate il diagramma degli orbitali π dello stato fondamentale del diene non coniugato 1,4-pentadiene.

SEZIONE 20.2

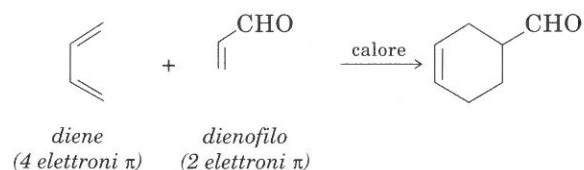
Reazioni di cicloaddizione

In una reazione di cicloaddizione, due molecole insature si addizionano per dare un prodotto ciclico. Ad esempio:



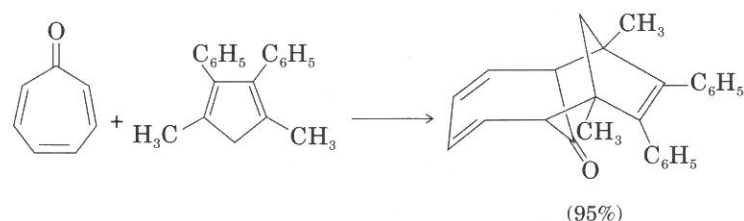
La cicloaddizione dell'etilene o di due alcheni semplici è detta **cicloaddizione [2+2]** perché coinvolge 2 elettroni $\pi + 2$ elettroni π . La reazione di

Diels-Alder è un esempio di **cicloaddizione [4+2]**. Il diene contiene 4 *elettroni* π che vengono usati nella cicloaddizione; il dienofilo contiene 2 *elettroni* π (e, eventualmente, altri elettroni π , come quelli del carbonile del seguente esempio, non utilizzati).



PROBLEMA PER LO STUDIO

20.3 Classificate la seguente cicloaddizione dal numero di elettroni π coinvolti:



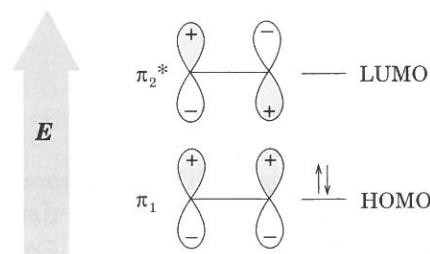
Le cicloaddizioni sono reazioni concertate stereospecifiche. (La stereochimica della reazione di Diels-Alder è stata discussa in Sezione 10.16). Ogni cicloaddizione è indotta o dal calore o dalla luce (e non da entrambi).

A. Cicloaddizioni [2+2]

Le cicloaddizioni di tipo [2+2] procedono velocemente in presenza di luce di adatta lunghezza d'onda (e non procedono per riscaldamento della miscela). La teoria degli orbitali di frontiera spiega questi fatti con l'ipotesi che gli elettroni passino dall'HOMO di una molecola al LUMO dell'altra.

Consideriamo la cicloaddizione [2+2] dell'etilene per dare ciclobutano. L'etilene ha due orbitali molecolari π : π_1 e π_2^* . Nello stato fondamentale, π_1 è orbitale di legame e HOMO, π_2^* è orbitale di antilegame e LUMO.

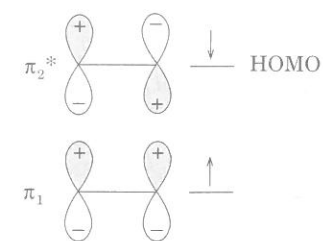
Stato fondamentale dell'etilene:



PROBLEMA CAMPIONE

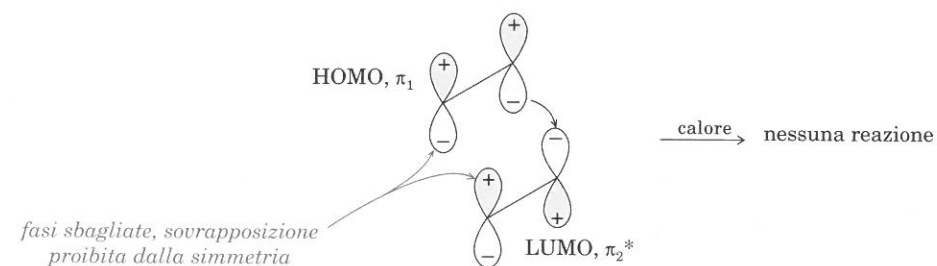
Disegnate il diagramma orbitalico e gli orbitali p del più basso stato *eccitato* dell'etilene, e indicate l'HOMO.

Soluzione:



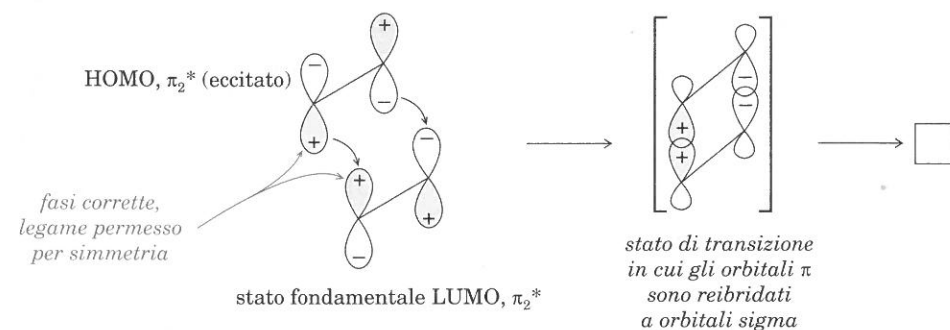
In una cicloaddizione, l'HOMO di una molecola deve sovrapporsi al LUMO dell'altra: (non può sovrapporsi all'HOMO della seconda molecola perché questo orbitale è già occupato). Contemporaneamente alla fusione degli orbitali π , si ha la loro ibridazione, in modo da creare i nuovi legami sigma sp^3 .

Per azione del calore, gli elettroni π dell'etilene non vengono promossi, ma rimangono nello stato fondamentale π_1 . Esaminando le fasi dell'HOMO di una molecola di etilene allo stato fondamentale, e del LUMO di un'altra molecola di etilene, possiamo capire perché l'induzione termica non provoca ciclizzazione.

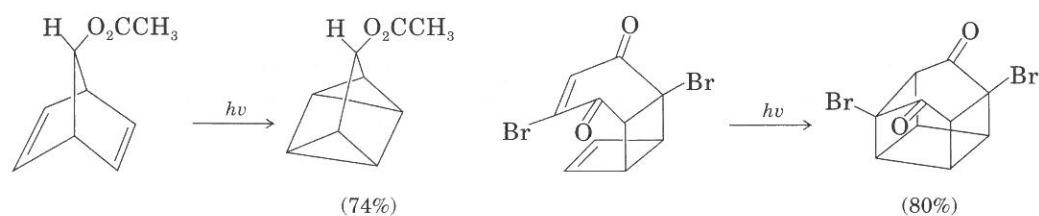


Perché si abbia formazione di legame, le fasi degli orbitali che si sovrappongono devono essere uguali. Questo non si verifica per HOMO e LUMO di due molecole di etilene allo stato fondamentale, o di altri sistemi [2+2]. Poiché le fasi degli orbitali non possono dare legame, una cicloaddizione [2+2] indotta termicamente è una **reazione proibita per simmetria**. Tale reazione potrebbe aver luogo in condizioni particolari ma, per la sua elevata energia di attivazione, sarebbe preceduta da reazioni diverse (radicaliche).

Per irraggiamento con luce ultravioletta dell'etilene, un elettrone di un certo numero di molecole passa dall'orbitale π_1 all'orbitale π_2^* . Si ha così una miscela di molecole allo stato fondamentale e allo stato eccitato. Le fasi dell'HOMO di una molecola eccitata (π_2^*) e del LUMO di una molecola allo stato fondamentale (pure π_2^*) sono corrette per dare legame. Questa reazione ha energia di attivazione relativamente bassa ed è **permessa per simmetria**.

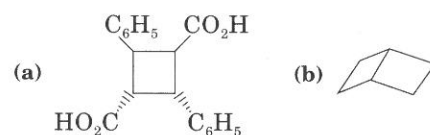


La cicloaddizione dell'etilene procede con rese molto basse, mentre altre cicloaddizioni [2+2] foto-indotte hanno applicazioni pratiche. Questo tipo di reazioni si utilizza soprattutto per conseguire ciclizzazioni intra-molecolari, che portano a strutture «a gabbia», molto interessanti.



PROBLEMA PER LO STUDIO

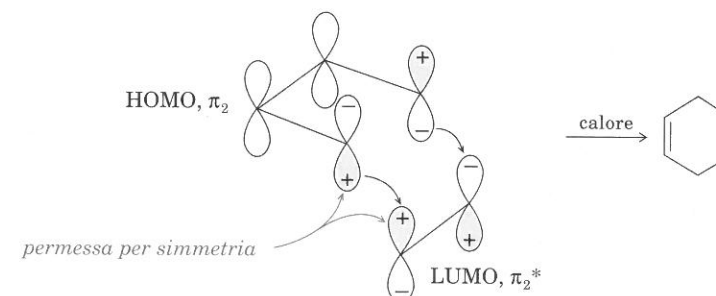
20.4 Suggerite metodi di sintesi dei seguenti composti da sostanze acicliche.



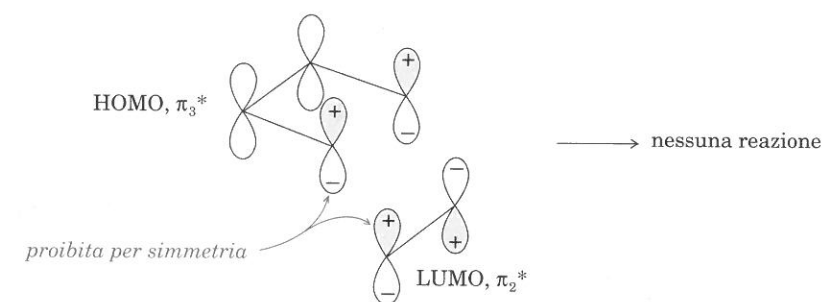
B. Cicloaddizioni [4+2]

La reazione di Diels-Alder è la più nota cicloaddizione [4+2]: gli esempi riportati (Sezione 10.16) illustrano la sua versatilità. Si noti che la reazione di Diels-Alder è promossa dal calore, non dalla luce ultravioletta, e quindi richiede condizioni sperimentali diverse da quelle adatte ad una cicloaddizione [2+2]. Per comprendere questi dati, esaminiamo le interazioni HOMO-LUMO dei soli orbitali p destinati a formare i nuovi legami sigma in una cicloaddizione [4+2]. Confrontiamo interazioni HOMO-LUMO per lo stato fondamentale (reazione indotta termicamente) e per lo stato eccitato (ipotetica reazione foto-indotta). Dalle osservazioni sperimentali possiamo attenderci che le interazioni HOMO-LUMO della reazione indotta termicamente siano permesse per simmetria, e che le interazioni della reazione foto-indotta siano proibite per simmetria.

Esaminiamo il più semplice sistema [4+2]: la cicloaddizione dell'1,3-butadiene (il diene) con etilene (il dienofilo); naturalmente, la rappresentazione degli orbitali di frontiera potrà essere estrolata ad altre cicloaddizioni [4+2]. Nella reazione indotta termicamente, possiamo visualizzare un flusso di elettroni π dall'orbitale molecolare del diene (HOMO, π_2 , Figura 20.1) al LUMO, π_2^* del dienofilo. Osservando le fasi degli orbitali che portano alla reazione indotta termicamente, vediamo che essa è permessa per simmetria.



Quando un diene è eccitato dalla luce, il nuovo HOMO è l'orbitale π_3^* , che non può sovrapporsi con il LUMO del dienofilo. La ciclizzazione [4+2] foto-indotta è, pertanto, proibita per simmetria.



PROBLEMI PER LO STUDIO

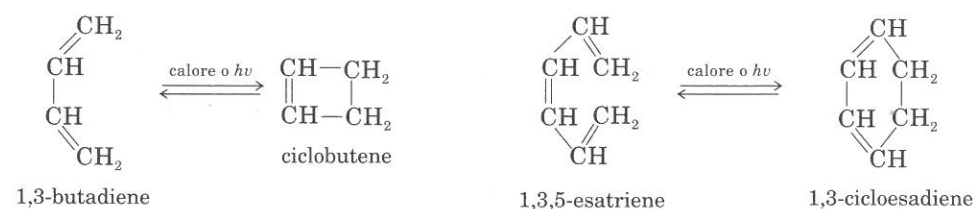
- 20.5 Potrebbe essere foto-indotta una cicloaddizione [4+2] se il dienofilo, invece del diene, fosse il reagente eccitato? Spiegate la vostra risposta.
- 20.6 Dite se la cicloaddizione del Problema 20.3 può essere indotta termicamente o dalla luce, e spiegate.

SEZIONE 20.3

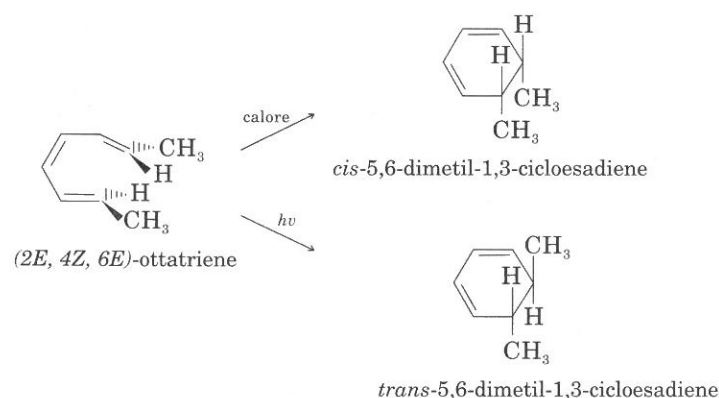
Reazioni elettrocicliche

Una **reazione elettrociclica** è l'interconversione concertata tra un poliene coniugato ed un cicloalchene. Discuteremo il meccanismo della *ciclizzazione*; il meccanismo dell'*apertura del ciclo* opera nello stesso modo, in senso contrario.

Le reazioni elettrocicliche sono indotte dal calore e dalla luce:



È interessante notare che la stereochimica del prodotto dipende dal tipo di induzione. Ad esempio, se riscaldiamo il (2*E*, 4*Z*, 6*E*)-ottatriene, otteniamo *cis*-dimetil-cicloesadiene; se irradiamo il triene con luce ultravioletta, otteniamo il diastereoisomero *trans*-dimetil-cicloesadiene. Nella Sezione 20.3B tratteremo le ragioni di questo comportamento.

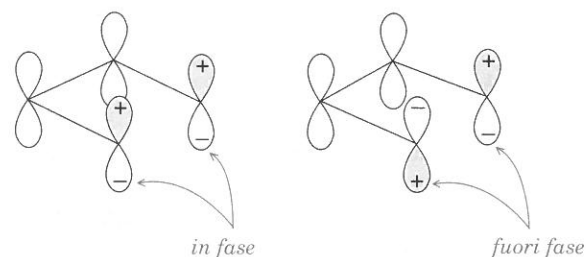


A. Ciclizzazione dei sistemi 4*n*

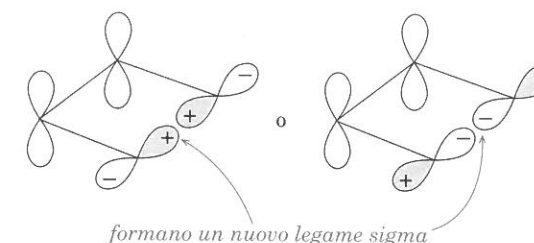
Un poliene coniugato dà un cicloalchene per sovrapposizione delle estremità dei suoi orbitali *p* e contemporanea reibridazione degli atomi di carbonio coinvolti nella formazione del legame. L'1,3-butadiene è il più semplice poliene con 4*n* elettroni π ; accenniamo al meccanismo con cui esso reagisce.

I ciclobutani sono composti sotto tensione: per questa ragione avviene facilmente la reazione inversa, cioè di apertura dell'anello. Il meccanismo di apertura è esattamente il contrario di quello di chiusura.

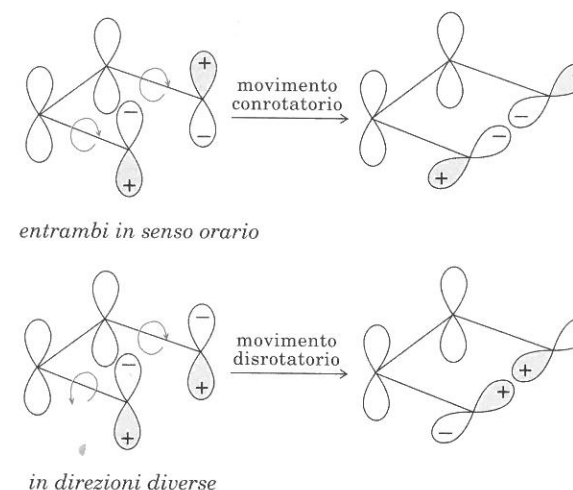
I due lobi di ciascun orbitale *p* che formeranno il nuovo legame sigma nella ciclizzazione sono in *fase* o *fuori fase*.



Per formare un nuovo legame sigma, gli originali legami sigma C—C devono ruotare per portare gli orbitali *p* terminali a sovrapporsi. Ciò richiede la rottura degli originali legami π . Calore o luce ultravioletta forniscono energia per la rottura dei legami π e per la rotazione. Affinché un legame sigma si formi, la coppia di lobi dei due orbitali *p* che si sovrappongono deve essere *in fase* dopo la rotazione.



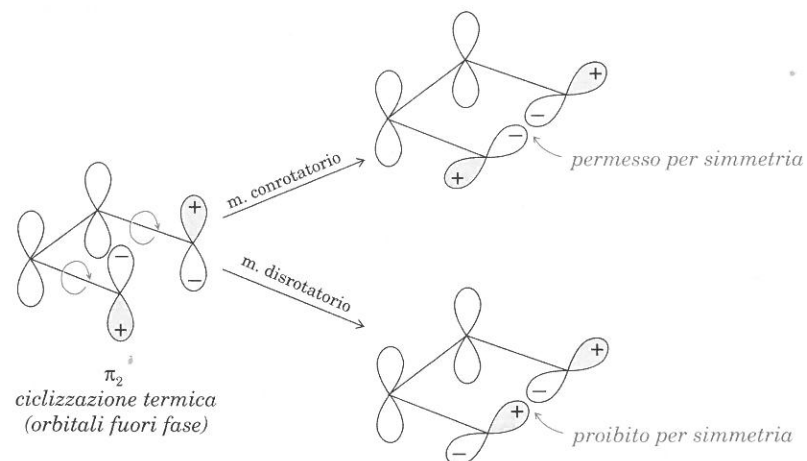
Per portare gli orbitali *p* a sovrapporsi, gli originali legami sigma possono ruotare in due modi: (1) rotazione dei due legami sigma C—C nella *stessa* direzione (entrambi in senso orario o entrambi in senso antiorario); questo tipo di reazione è detto **movimento conrotatorio**; (2) rotazione dei due legami sigma C—C in *direzione opposta* (uno in senso orario e l'altro in senso antiorario); questa rotazione è detta **movimento disrotatorio**.



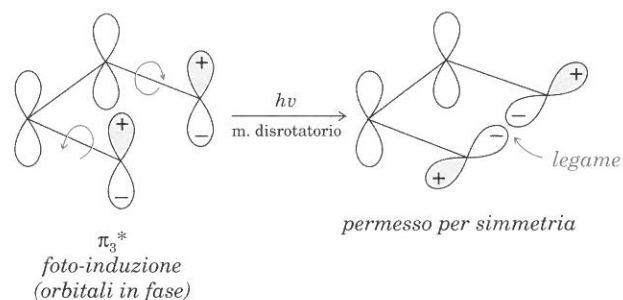
Nelle due equazioni precedenti, le fasi degli orbitali *p* dei due dieni sono diverse. Pertanto, la direzione della rotazione per una sovrapposizione permessa per simmetria dipende dalla fase degli orbitali *p* subito prima della ciclizzazione. Se gli orbitali *p* sono fuori fase prima della rotazione, un movimento conrotatorio li porterà in fase dopo la rotazione. Se gli orbitali *p* sono in fase prima della rotazione, è necessario un movimento disrotatorio. Per determinare come si trovi il sistema dienico subito prima della reazione, dobbiamo considerare le fasi degli orbitali *p* nello stato fondamentale e negli stati eccitati del diene.

Una reazione *termica* coinvolge lo stato fondamentale dell'1,3-butadiene; gli elettroni usati per la formazione di un legame sigma sono nell'HOMO (π_2 , Figura 20.1): gli orbitali interessati sono fuori fase. Perché si formi un nuovo legame

sigma, deve esserci un *movimento conrotatorio*, che permette a due lobi *in fase* di sovrapporsi. (Un movimento *disrotatorio* non permetterebbe la sovrapposizione di lobi in fase).



In una ciclizzazione foto-indotta, le fasi degli orbitali p dell'HOMO (ora π_3^*) sono opposte rispetto alla ciclizzazione termica (Figura 20.1): il *movimento* permesso per simmetria è *disrotatorio*.



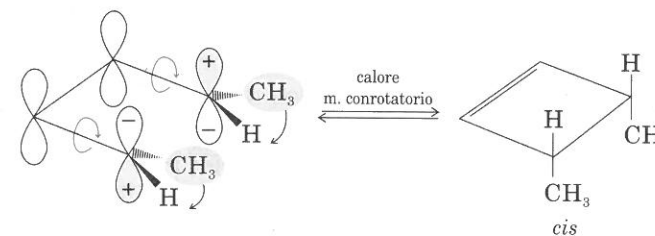
PROBLEMA PER LO STUDIO

- 20.7 Disegnate strutture che indichino un movimento *conrotatorio* dell'1,3-butadiene nello stato eccitato (π_3^*). Gli orbitali p potenzialmente leganti hanno un'orientazione permessa o proibita per simmetria?

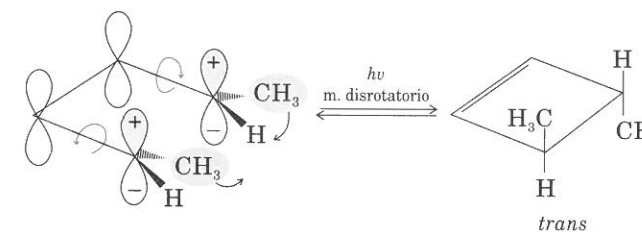
B. Stereochimica di un'elettro-ciclizzazione $4n$

Esaminiamo ora perché il (2*E*, 4*Z*)-esadiene dà *cis*-dimetil-ciclobutene per ciclizzazione termica e lo stereoisomero *trans* per foto-ciclizzazione.

La ciclizzazione termica implica un movimento *conrotatorio* perché si formi un legame sigma. Entrambi i gruppi metilici ruotano nella stessa direzione e vanno a finire dalla stessa parte dell'anello, cioè *cis*, nel prodotto.



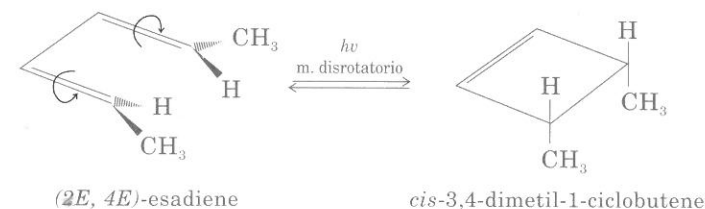
Nella foto-ciclizzazione si ha esattamente il contrario. Un movimento *disrotatorio* fa ruotare un metile verso l'alto e uno verso il basso. Come risultato, i due metili sono *trans* nel prodotto.



PROBLEMI CAMPIONE

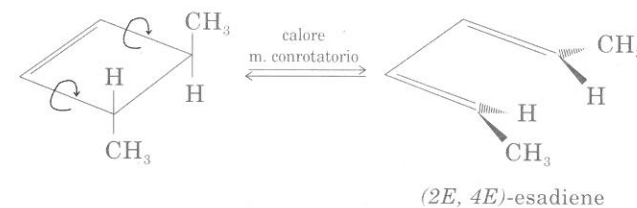
Vi attendete *cis* o *trans*-3,4-dimetil-1-ciclobutene dalla foto-ciclizzazione del (2*E*, 4*E*)-esadiene?

Soluzione: Il 2,4-esadiene è un poliene $4n$, perciò la reazione elettrociclica foto-chimica avviene con un movimento *disrotatorio*.



Quale diastereoisomero si ottiene per apertura dell'anello indotta termicamente, dal *trans*-3,4-dimetil-1-ciclobutene?

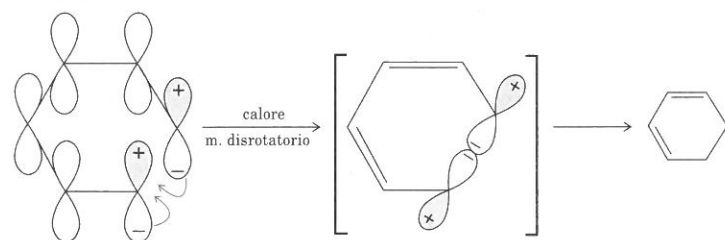
Soluzione:



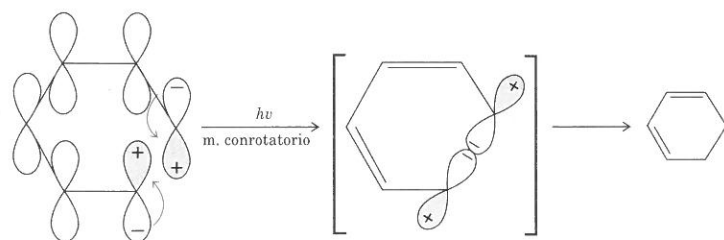
C. Ciclizzazione di sistemi ($4n + 2$)

La Figura 20.2 riporta gli orbitali π dell'1,3,5-esatriene, poliene ($4n+2$). Nell'HOMO dello stato fondamentale (π_3) gli orbitali p che formano il legame

sigma nella ciclizzazione sono in fase. Perciò, la ciclizzazione termica procede con *movimento disrotatorio*.



Se l'1,3,5-esatriene assorbe un fotone, un elettrone viene promosso, il nuovo HOMO è π_4^* , e gli orbitali che devono interagire sono fuori fase. Perciò, la fotociclizzazione procede con *movimento conrotatorio*. Le reazioni permesse per simmetria di questo sistema ($4n+2$) sono opposte a quelle dell'1,3-butadiene, sistema $4n$.



La Tabella 20.1 riassume il tipo di movimento che opera per i diversi tipi di polieni sotto l'influenza del calore e della luce ultravioletta.

PROBLEMA PER LO STUDIO

20.8 Prevedete la stereochimica dei prodotti.

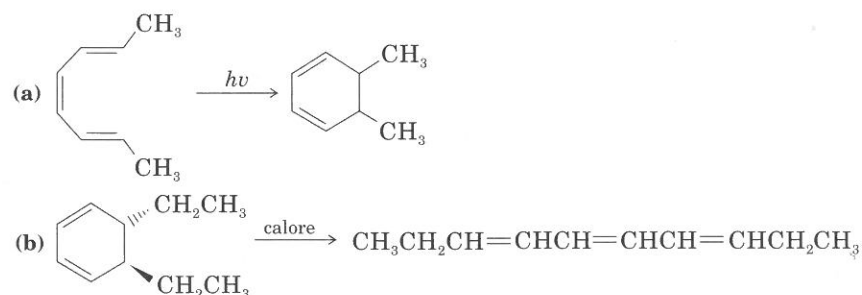
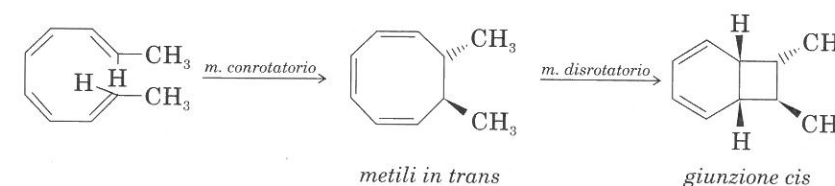


TABELLA 20.1 Tipi di reazioni elettrocicliche

| Numero di elettroni π | Reazione | Movimento |
|---------------------------|-------------|--------------|
| $4n$ | termica | conrotatorio |
| $4n$ | fotochimica | disrotatorio |
| $(4n+2)$ | termica | disrotatorio |
| $(4n+2)$ | fotochimica | conrotatorio |

Interessanti esempi di reazioni elettrocicliche sono le due diverse ciclizzazioni che il (2E,4Z,6Z,8E)-decatetraene subisce per effetto del calore. A temperatura di poco superiore a quella ambiente, il tetraene dà un cicloottatriene; poiché il tetraene è un poliene $4n$, la ciclizzazione deve procedere con un movimento conrotatorio, e il prodotto di questa prima ciclizzazione è il *trans*-dimetil-ciclo-ottatriene. Quando questo composto viene portato ad una temperatura un po' più alta, si ha una seconda elettro-ciclizzazione; poiché il cicloottatriene è un poliene ($4n+2$), questa reazione termo-indotta procede con un movimento disrotatorio e dà una giunzione *cis*.

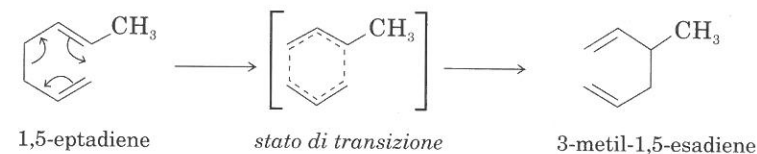


SEZIONE 20.4

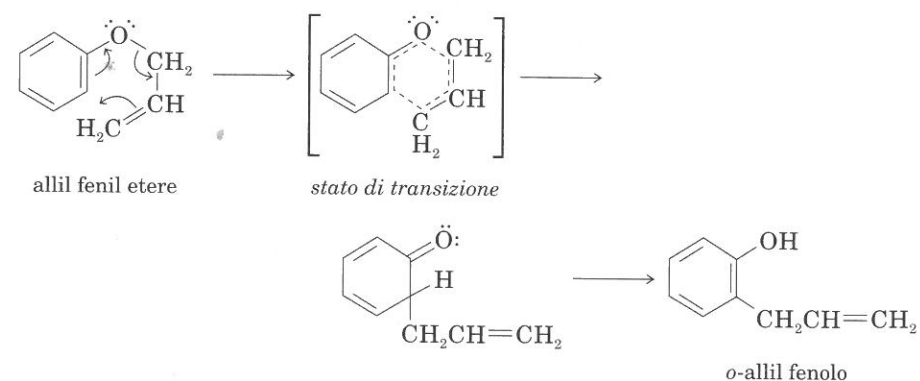
Trasposizioni sigmatropiche

Una **trasposizione sigmatropica** è uno spostamento intramolecolare concertato di un atomo o gruppo di atomi. Tipici esempi di reazioni sigmatropiche sono le trasposizioni di Cope e di Claisen:

Trasposizione di Cope:



Trasposizione di Claisen:

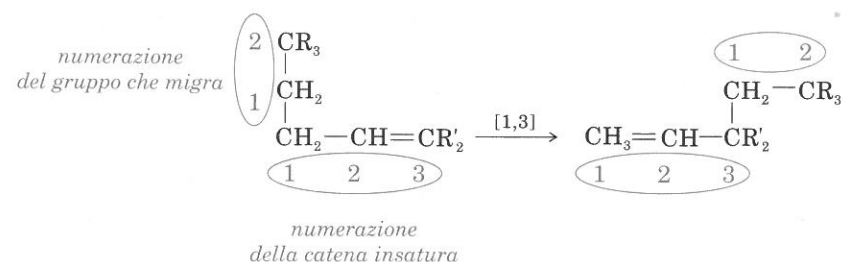


A. Classificazione delle trasposizioni sigmatropiche

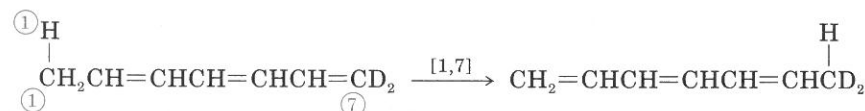
Le trasposizioni sigmatropiche si classificano mediante un doppio sistema di numerazione che si riferisce alla posizione relativa degli atomi coinvolti nella trasposizione. È una classificazione del tutto diversa da quelle delle cicloaddizioni

e delle reazioni elettrocicliche, basate sul numero di elettroni π coinvolti nello stato di transizione ciclico.

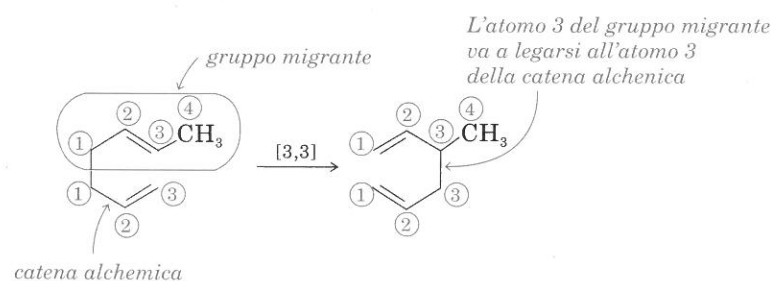
Il metodo di classificazione delle reazioni sigmatropiche è illustrato nella seguente trasposizione:



Catena insatura e gruppo migrante sono numerati con inizio dalla *posizione del loro attacco originale*. (Si noti che questi numeri non hanno relazione con la numerazione della nomenclatura). Nell'esempio riportato, l'atomo 1 del gruppo che migra va a legarsi all'atomo 3 della catena insatura: perciò questa migrazione viene classificata come trasposizione sigmatropica [1,3]. Analogamente, la seguente reazione è definita trasposizione sigmatropica [1,7]. (In questo esempio, l'unico atomo del gruppo migrante è l'atomo 1).



Non sempre il primo atomo del gruppo migrante va a legarsi ad una diversa posizione della parte insatura, nella migrazione. Nel seguente esempio, l'atomo 3 del gruppo migrante va a legarsi all'atomo 3 della catena alchenica; si ha così una trasposizione sigmatropica [3,3].



PROBLEMA PER LO STUDIO

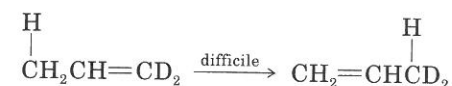
20.9 Classificate le seguenti trasposizioni secondo il metodo ora descritto:

(a) trasposizione di Claisen

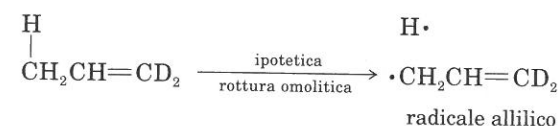


B. Meccanismo delle trasposizioni sigmatropiche

Le trasposizioni sigmatropiche [1,3] sono relativamente rare; le trasposizioni [1,5] sono invece abbastanza comuni. Cerchiamo di razionalizzare questi dati sperimentali con il metodo degli orbitali di frontiera. Consideriamo dapprima la seguente trasposizione sigmatropica [1,3], indotta termicamente.



Per poter fare un'analisi degli orbitali di frontiera, anche se è noto che le trasposizioni sigmatropiche avvengono con meccanismo concertato, supponiamo che il legame sigma tra il gruppo migrante e l'atomo cui questo è originalmente legato (C-3 nel presente esempio) subisca scissione omolitica per dare due radicali liberi; questa ipotesi consente un'analisi degli orbitali molecolari.



I prodotti dell'ipotetica rottura omolitica sono un atomo di idrogeno ed un radicale allilico: questo radicale contiene tre elettroni π e quindi tre orbitali molecolari π , descritti nella Figura 20.3.

L'eventuale spostamento dell'atomo di idrogeno potrebbe attuarsi in due diverse direzioni. Il gruppo migrante potrebbe rimanere dalla stessa parte del sistema di orbitali π (**processo suprafaciale**): nel sistema in esame, una migrazione suprafaciale è geometricamente possibile, ma proibita per simmetria.

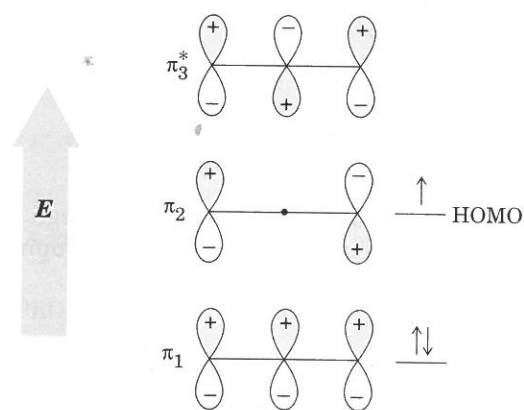
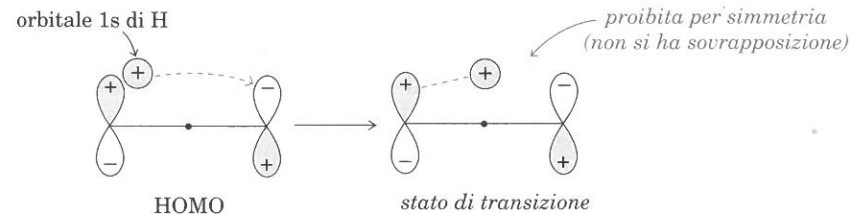


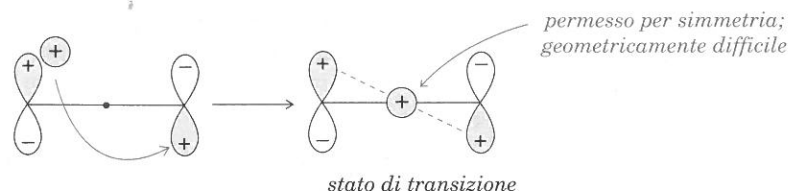
FIGURA 20.3 I tre orbitali molecolari π di un radicale allilico. (Si noti che π_2 contiene un nodo al carbonio 2.)

Migrazione suprafaciale:



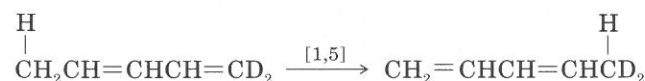
Consideriamo un diverso tipo di migrazione. Potrebbe aver luogo una trasposizione sigmatropica [1,3], permessa per simmetria, in cui il gruppo migrante (nel nostro esempio, H·) dovrebbe trasporre in un **processo antarafaciale**, migrando verso l'altra parte del sistema orbitalico.

Migrazione antarafaciale:

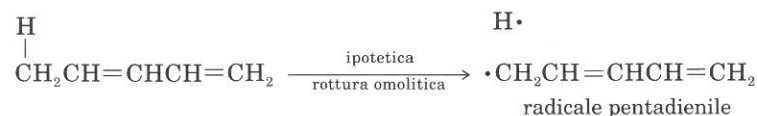


Una trasposizione sigmatropica [1,3] è quindi permessa per simmetria, ma geometricamente difficile, e quindi non può avvenire velocemente. Questa conclusione è in accordo con i dati sperimentali; le trasposizioni sigmatropiche [1,3] sono rare.

Al contrario, le trasposizioni sigmatropiche [1,5] sono molto comuni. Vediamo un semplice esempio:



A scopo di analisi, facciamo ancora l'ipotesi di una rottura radicalica, e consideriamo un radicale pentadienile con cinque elettroni π : gli orbitali molecolari di questo radicale sono in Figura 20.4.



Considerando l'HOMO del radicale pentadienile e la simmetria degli orbitali, ci rendiamo conto che la trasposizione [1,5] è permessa per simmetria e suprafaciale.

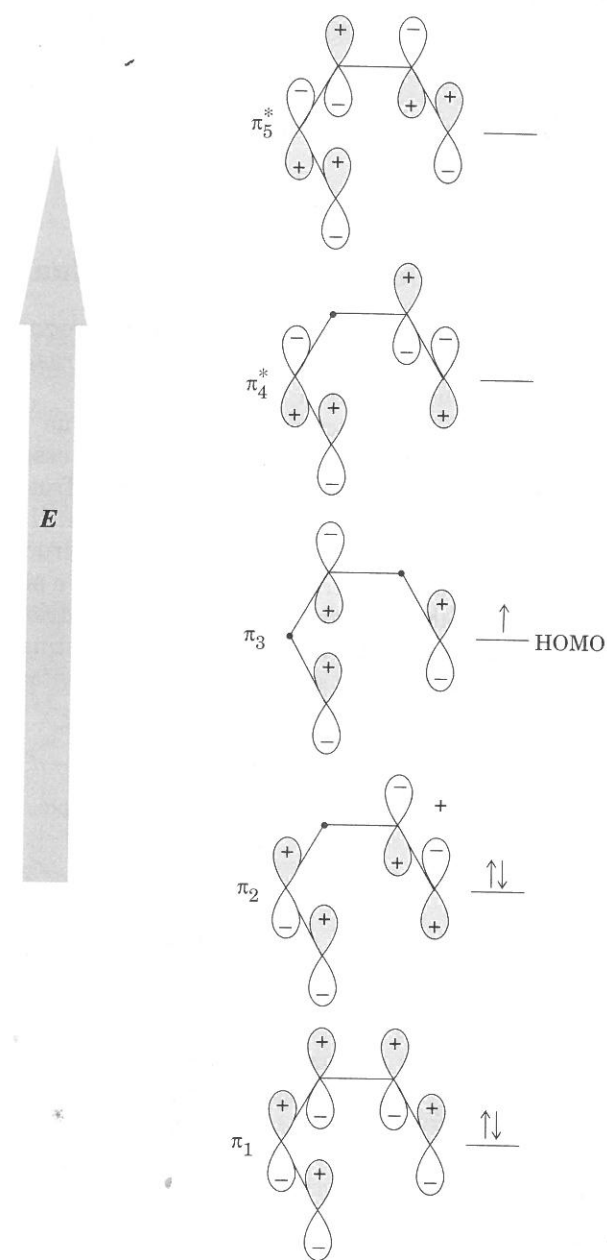
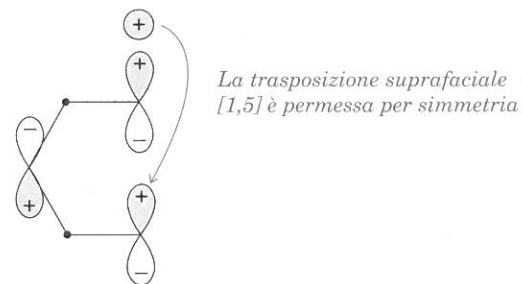
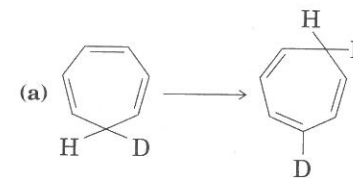
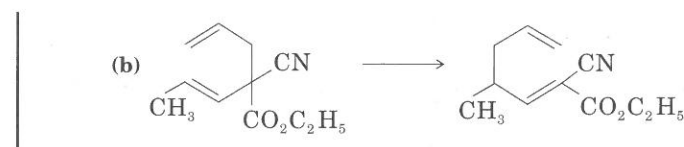


FIGURA 20.4 I cinque orbitali molecolari π del radicale pentadienile.

PROBLEMA PER LO STUDIO

20.10 Quale delle seguenti, note trasposizioni sigmatropiche, ritenete proceda velocemente, e quale lentamente? Spiegate i motivi.



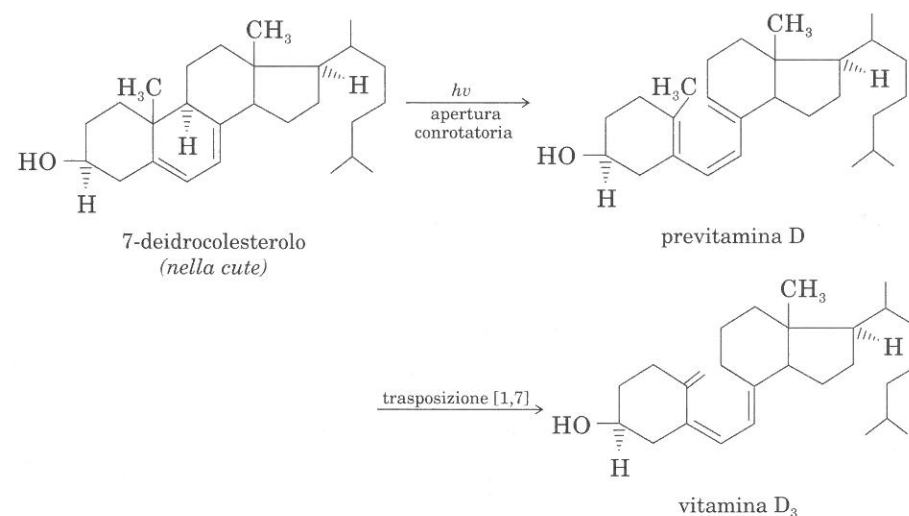


SEZIONE 20.5

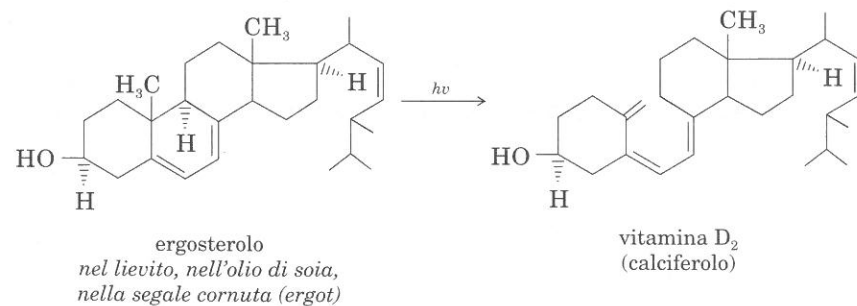
Reazioni pericicliche nella biosintesi della Vitamina D

Le reazioni pericicliche non sono curiosità di laboratorio; si osservano invece anche nei processi naturali. Consideriamo, come esempio, alcune trasformazioni che avvengono nei composti da cui ha origine la vitamina D.

La vitamina D è essenziale per la crescita delle ossa, e la sua mancanza provoca uno sviluppo osseo anormale, noto come *rachitismo*. Negli esseri umani, la vitamina D si forma da numerosi precursori. Una via di sintesi sfrutta l'azione della luce solare su un particolare steroide presente nella cute, il 7-deidrocolesterolo. (Gli steroidi sono trattati in Sezione 23.7). Il 7-deidrocolesterolo subisce, per azione della luce, l'apertura elettrociclica di un anello, e si forma un triene. Il triene, previtamina D, subisce a sua volta una trasposizione sigmatropica termo-indotta [1,7], per dare la vitamina D₃. (Il numero 3 distingue questa vitamina D da altri composti strutturalmente simili aventi attività vitaminica D.)



Un altro precursore della vitamina D è l'*ergosterolo irraggiato*, che viene abitualmente aggiunto al latte. La trasformazione dell'ergosterolo in vitamina D₂ procede con la stessa serie di reazioni che si hanno per il 7-deidrocolesterolo.



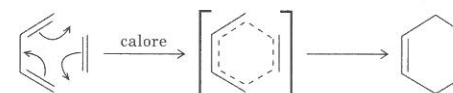
PROBLEMA PER LO STUDIO

20.11 La previtamina D può subire ciclizzazione elettrociclica per effetto del calore o della luce. Prevedete la stereochimica alle posizioni 9 e 10 dei prodotti risultanti. (La numerazione del sistema ciclico steroideo è a pag. 947).

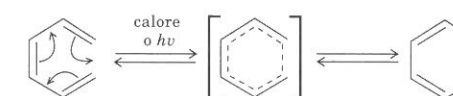
Sommarlo

Le **reazioni pericicliche** sono reazioni concertate, indotte dalla luce o dal calore, con stati di transizione ciclici; appartengono a tre tipi diversi:

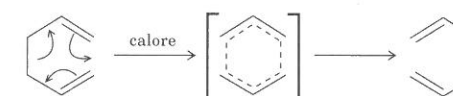
Cicloaddizioni:



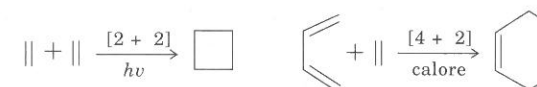
Elettro-ciclizzazioni:



Trasposizioni sigmatropiche:



Secondo il **metodo degli orbitali di frontiera**, nelle cicloaddizioni gli elettroni passano dall'HOMO di una molecola al LUMO di un'altra. Se le fasi di questi orbitali sono uguali, la reazione è **permessa per simmetria**. Se le fasi sono opposte e hanno carattere di antilegame, la reazione è **proibita per simmetria**. Le cicloaddizioni [2+2] permesse per simmetria sono foto-indotte; le cicloaddizioni [4+2] sono termo-indotte.



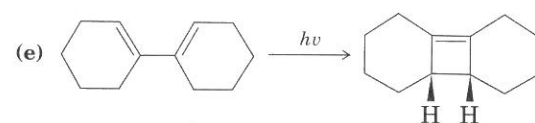
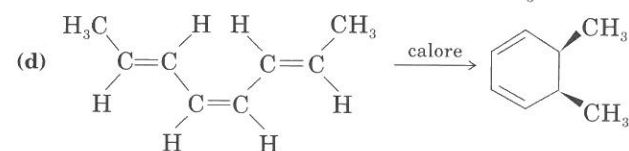
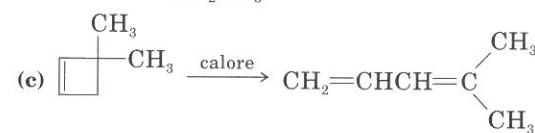
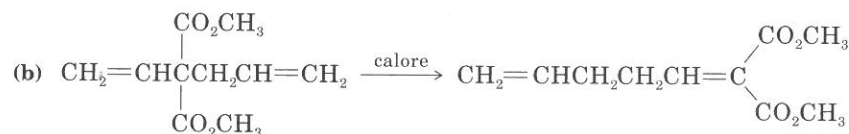
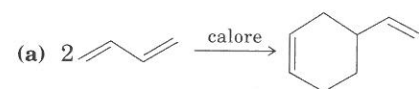
Nelle reazioni elettrocicliche, orbitali *p* terminali dell'HOMO si sovrappongono e formano il nuovo legame sigma. Ciò avviene mediante **movimento conrotatorio** o **disrotatorio** (Tabella 20.1), da cui dipende la stereochimica.

Le trasposizioni sigmatropiche avvengono in modo **suprafaciale** o **antarafaciale**, a seconda delle fasi degli orbitali interagenti nell'HOMO di un ipotetico radicale. La geometria dello stato di transizione determina se la

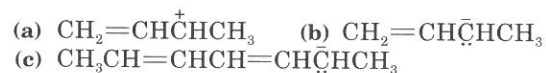
reazione è veloce o lenta. La classificazione delle trasposizioni sigmatropiche è in Sezione 20.4A.

Problemi

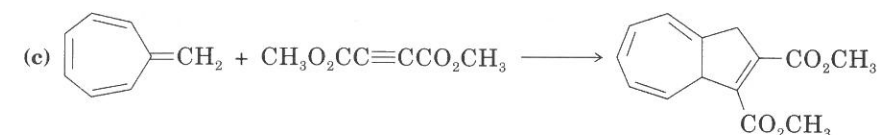
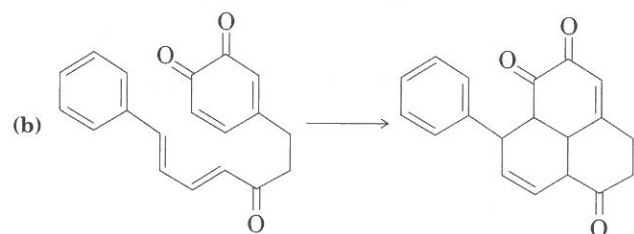
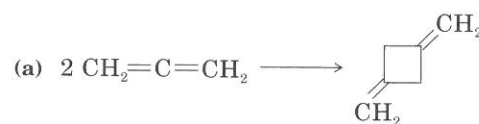
20.12 Identificate le seguenti reazioni pericicliche secondo la classificazione: (1) cicloaddizione; (2) reazione elettrociclica; (3) trasposizione sigmatropica:



20.13 (1) Disegnate gli orbitali p negli orbitali molecolari π dei seguenti ioni. (2) Disegnate diagrammi che mostrino gli orbitali occupati dello stato fondamentale e indicate l'HOMO. (Vedi l'esempio in Figura 20.2)



20.14 Classificate le seguenti cicloaddizioni come [2 + 2], [4 + 2], ecc.

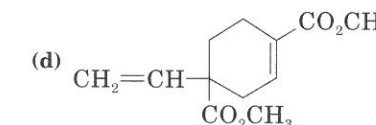
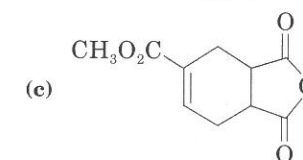
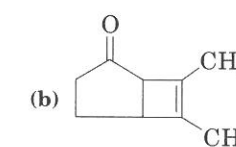
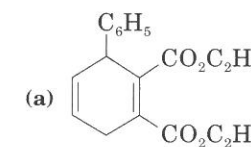


20.15 Quale dei seguenti tipi di cicloaddizione prevedete procedano velocemente per riscaldamento?

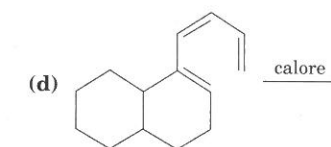
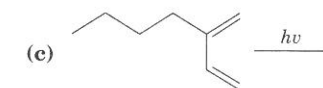
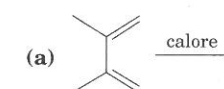
- (a) [6 + 2] (b) [6 + 4] (c) [8 + 2] (d) [8 + 4]

20.16 L'1,2-difenil-1-ciclobutene subisce dimerizzazione fotochimica. Scrivete la struttura e la stereochimica del prodotto dimero.

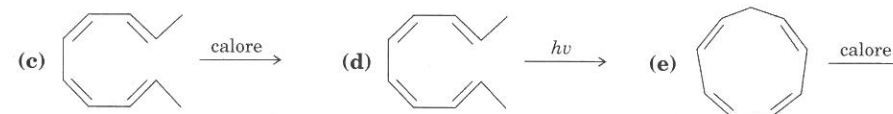
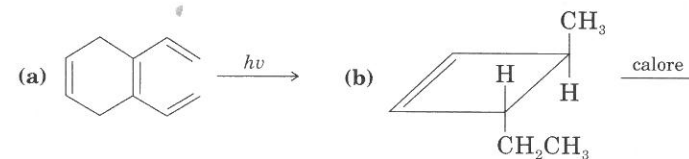
20.17 Suggeste sintesi dei seguenti prodotti da composti monociclici o aciclici:



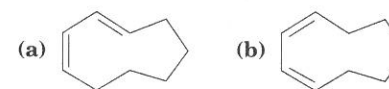
20.18 (1) Dite se i seguenti dieni o trieni subiscono movimento conrotatorio o disrotatorio in una reazione di ciclizzazione. (2) Indicate la struttura del prodotto e l'eventuale stereochimica.



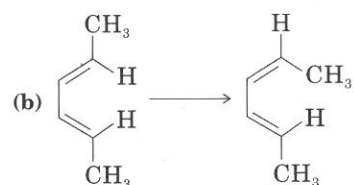
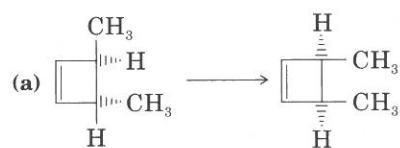
20.19 Prevedete il prodotto di reazione elettrociclica e la sua stereochimica:



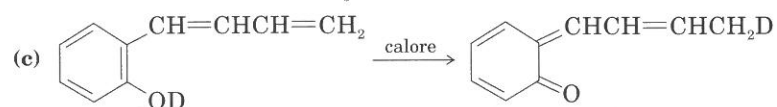
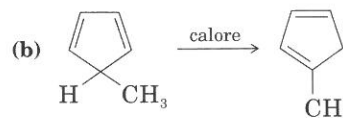
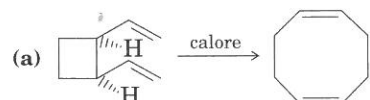
20.20 I due dieni subiscono fotoreazione elettrociclica. Indicate la struttura e la stereochimica dei prodotti.



20.21 Come procedereste per provocare le seguenti trasformazioni?

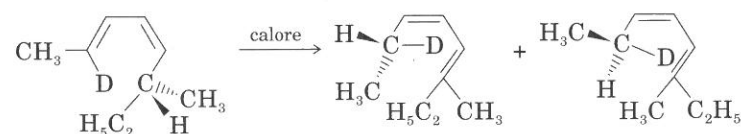


20.22 Classificate le seguenti trasposizioni sigmatropiche come [1,3], [3,3], ecc.

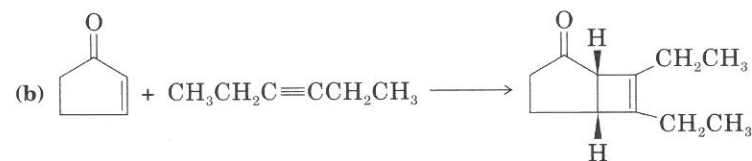
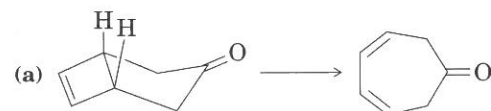


20.23 Prevedete il prodotto o i prodotti che si possono formare per trasposizione sigmatropica dal 7,7-dideuterio-1,3,5-cicloeptatriene.

20.24 Spiegate le seguenti osservazioni:



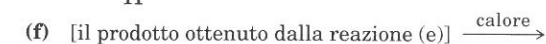
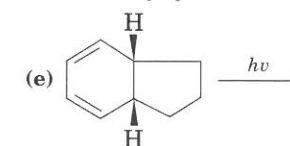
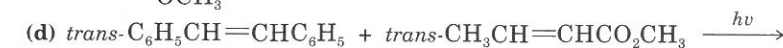
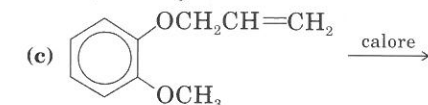
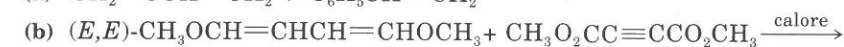
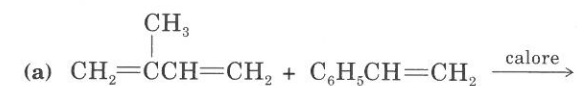
20.25 Ritenete che le seguenti reazioni richiedano termo- o foto-induzione?



20.26 Riscaldando una miscela di 1,4-benzochinone e ciclopentadiene, si ha addizione dei due composti. Il prodotto di addizione, esposto alla luce, isomerizza ad un altro composto. Scrivete la struttura del prodotto di addizione e del suo isomero.

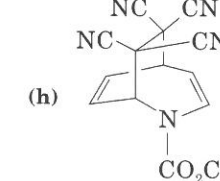
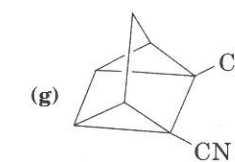
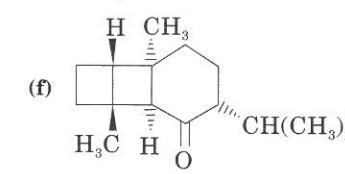
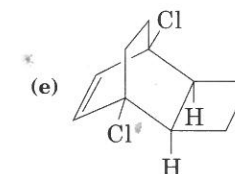
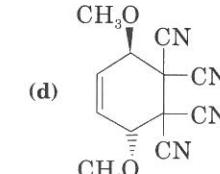
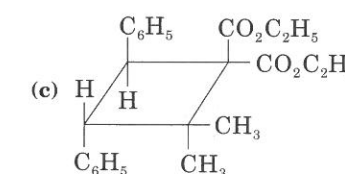
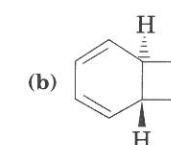
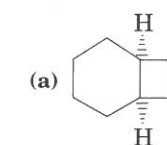
Problemi di riepilogo

20.27 Prevedete i principali prodotti di reazione e la loro stereochimica:

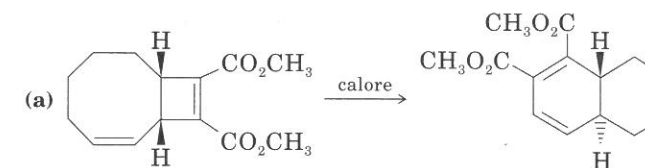


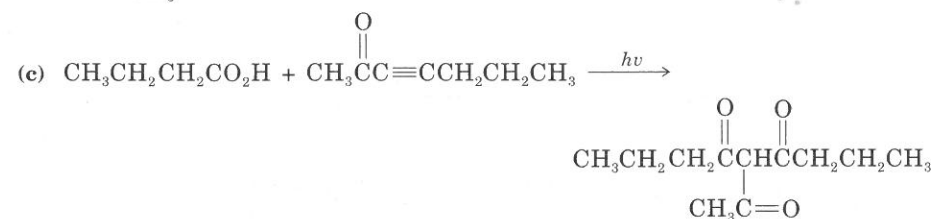
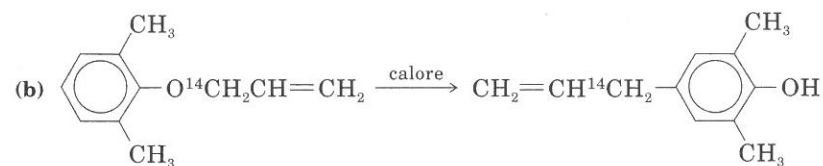
20.28 Indicate la struttura dei due prodotti che si ottengono per dimerizzazione mediante cicloaddizione [4+2] del 3-buten-2-one.

20.29 Suggeste metodologie per la sintesi dei seguenti prodotti da composti aciclici o monociclici.

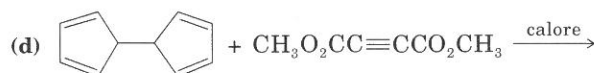
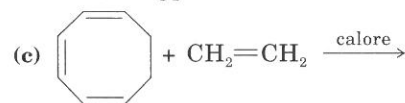
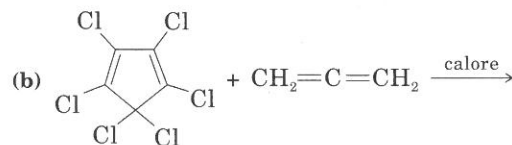
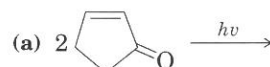


20.30 Suggeste meccanismi appropriati alle seguenti trasformazioni:





20.31 Completate le seguenti equazioni, mettendo in evidenza la stereochimica dei prodotti:



21 ▼

Spettroscopia II: Spettri UV colore e visione fotochimica Spettri di massa

Nel capitolo 9 abbiamo studiato l'assorbimento di radiazione infrarossa e di radiofrequenza da parte dei composti organici, ed abbiamo visto come tale assorbimento viene utilizzato per risolvere problemi di struttura. In questo capitolo prendiamo in considerazione l'assorbimento di **luce ultravioletta (uv) e visibile** da parte dei composti organici. Anche gli spettri nell'uv e nel visibile sono usati a scopo analitico strutturale. Inoltre, l'assorbimento di luce visibile è di fondamentale importanza per la visione: affronteremo questo argomento, assieme ad alcuni aspetti che riguardano il colore e le sostanze coloranti. Presenteremo infine gli **spettri di massa**, che provengono dalla frammentazione di molecole sottoposte a bombardamento con elettroni di alta energia.

SEZIONE 21.1

Spettri ultravioletti e visibili

La lunghezza d'onda della luce uv e visibile è più corta di quella della radiazione infrarossa (Figura 9.2). Rappresenteremo questa lunghezza d'onda utilizzando come unità di misura il *nanometro* ($1 \text{ nm} = 10^{-7} \text{ cm}$). Lo spettro visibile

si estende da circa 400 nm (violetto) a 750 nm (rosso) mentre lo spettro ultravioletto va da 100 a 400 nm.

La quantità di energia assorbita da un composto è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda della radiazione:

$$\Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

ΔE = energia assorbita, in erg
 h = costante di Planck, $6,6 \times 10^{-27}$ erg · sec
 ν = frequenza, in Hz
 c = velocità della luce, 3×10^{10} cm/sec
 λ = lunghezza d'onda, in cm

La radiazione infrarossa ha un'energia relativamente bassa: il suo assorbimento da parte di una molecola provoca un aumento delle vibrazioni dei legami covalenti. Le transizioni molecolari dallo stato fondamentale allo stato vibrazionale eccitato richiedono da 2 a 15 kcal/mole.

Le radiazioni uv e visibili hanno un'energia più elevata di quella delle radiazioni infrarosse. L'assorbimento di luce uv o visibile provoca **transizioni elettroniche**, cioè promuove elettroni da orbitali dello stato fondamentale, a bassa energia, ad orbitali di uno stato eccitato, a energia più elevata. Queste transizioni richiedono da 40 a 300 kcal/mole. L'energia assorbita è dissipata successivamente come calore, come luce o in reazioni chimiche (isomerizzazioni o reazioni radicaliche).

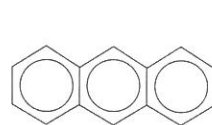
La lunghezza d'onda della luce uv o visibile assorbita, dipende dalla facilità di promozione degli elettroni. Le molecole che richiedono *più energia* per la promozione elettronica assorbono a *lunghezze d'onda più corte*. Le molecole che richiedono *meno energia* assorbono a *lunghezze d'onda più lunghe*. I composti che assorbono luce nella regione visibile (cioè i composti colorati) hanno elettroni più eccitabili di quelli di composti che assorbono a lunghezze d'onda più corte, nell'ultravioletto.

assorbimento a 100 nm (uv) —————> 750 nm (visibile)

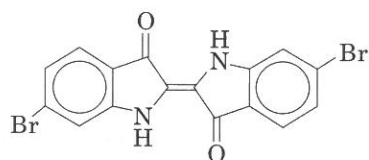
crescente facilità di transizione elettronica

PROBLEMA PER LO STUDIO

21.1 Ritenete che possano essere promossi più facilmente gli elettroni dell'antracene (incolore) o della porpora di Tiro?



antracene



porpora di Tiro

Uno spettrometro uv o visibile è costruito, fondamentalmente, come uno spettrometro ir (Figura 9.5). L'assorbimento di radiazioni da parte di un campione

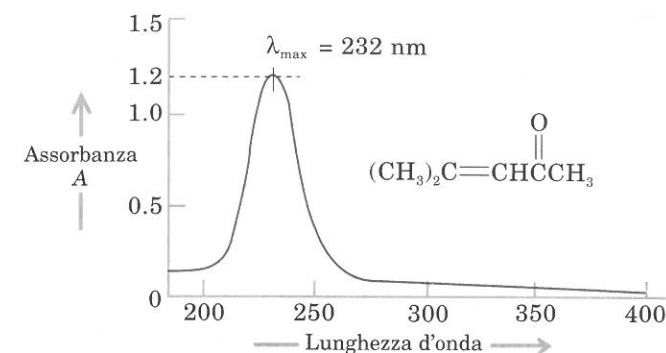


FIGURA 21.1 Spettro ultravioletto dell'ossido di mesitile (soluzione $9,2 \times 10^{-5}$ M; cella da 1 cm). (La transizione $n \rightarrow \pi^*$, a circa 325 nm, è troppo debole per potersi rivelare alla concentrazione della soluzione. I vari tipi di transizione sono descritti nella Sezione 21.3)

viene misurato a varie lunghezze d'onda e tracciato da un registratore che scrive lo spettro. (La Figura 21.1 riporta un tipico spettro uv).

Poiché l'assorbimento di energia da parte di una molecola è quantizzato, ci potremmo attendere che l'assorbimento inerente alle transizioni elettroniche si osservasse in corrispondenza di singole lunghezze d'onda, come uno spettro di linee e di segnali netti. Il risultato sperimentale è del tutto diverso. Uno spettro uv o visibile consiste di larghe bande d'assorbimento, in un ampio limite di lunghezze d'onda. L'andamento della curva d'assorbimento è dovuto al fatto che i livelli energetici dello stato fondamentale e dello stato eccitato di una molecola sono suddivisi in *sottolivelli rotazionali e vibrazionali*. Possono aversi transizioni elettroniche da un qualsiasi sottolivello dello stato fondamentale, ad un qualsiasi sottolivello di uno stato eccitato (Figura 21.2). Poiché la differenza di energia tra le varie transizioni è molto piccola, le rispettive lunghezze d'onda di assorbimento differiscono molto poco l'una dall'altra, e danno origine alla larga banda che si osserva nello spettro.

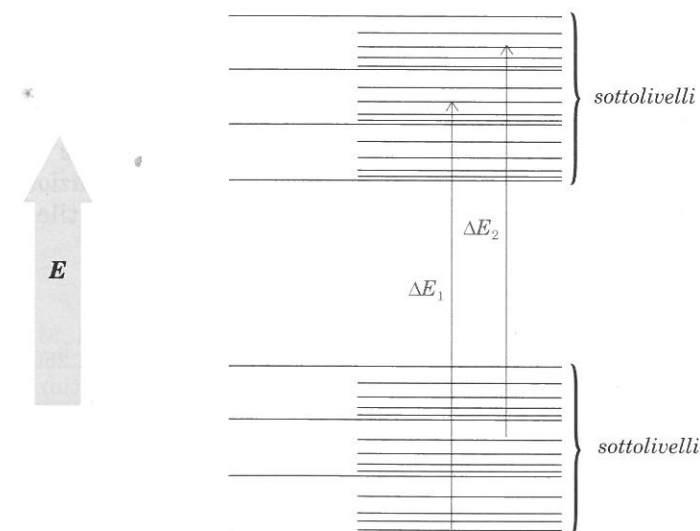


FIGURA 21.2 Rappresentazione schematica di transizioni elettroniche da un livello a bassa energia a un livello ad alta energia.

SEZIONE 21.2

Espressioni usate nella spettroscopia ultravioletta

Abbiamo riportato in Figura 21.1 lo spettro uv di una soluzione diluita di ossido di mesitile (4-metil-3-penten-2-one). Lo spettro è stato misurato tra 200 e 400 nm. (Nella regione dello spettro tra 100 e 200 nm è sensibile l'assorbimento dovuto all'anidride carbonica dell'atmosfera). La lunghezza d'onda dell'assorbimento si riporta di solito come λ_{max} , cioè la lunghezza d'onda del punto più alto della curva. La λ_{max} dell'ossido di mesitile è 232 nm.

L'assorbimento di energia è registrato come **assorbanza** (mentre per uno spettro infrarosso si registra di solito la trasmittanza). L'assorbanza ad una particolare lunghezza d'onda è definita dalla seguente equazione

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

A = assorbanza

I_0 = intensità del raggio di riferimento

I = intensità del raggio in esame

L'assorbanza di un composto ad una particolare lunghezza d'onda è relativa al numero di molecole che presentano la transizione. Di conseguenza, l'assorbanza dipende dalla struttura elettronica del composto, dalla concentrazione del campione e dalla lunghezza della cella in cui si trova il campione. Perciò, i chimici, riportano l'assorbimento di energia come **estinzione molare** ϵ , piuttosto che con l'assorbanza reale. Gli spettri uv possono essere trascritti mettendo in ordinata ϵ o $\log \epsilon$ invece di A . Il valore $\log \epsilon$ è particolarmente utile se ϵ è molto alto.

$$\epsilon = \frac{A}{cl}$$

ϵ = estinzione molare

A = assorbanza

c = concentrazione in M

l = lunghezza della cella in cm

L'estinzione molare, riportata abitualmente alla λ_{max} , è un valore riproducibile che tiene conto della concentrazione e della lunghezza della cella; esprime unità $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$, ma è indicata, generalmente, senza l'indicazione di unità (semplicemente da un numero). L' ϵ_{max} dell'ossido di mesitile è 13000 [$1,2/(9,2 \times 10^{-5} \times 1)$] (valori presi dal grafico della Figura 21.1).

PROBLEMA CAMPIONE

Una bottiglia di cicloesano è stata contaminata con del benzene. A 260 nm, il benzene ha un'estinzione molare di 230, mentre il cicloesano ha estinzione molare uguale a zero. Lo spettro uv del cicloesano contaminato presenta un assorbimento a 260 nm (assorbanza 0,030; cella lunga 1 cm). Qual è la concentrazione di benzene nel cicloesano?

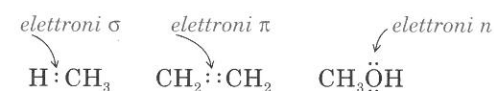
Soluzione:

$$c = \frac{A}{\epsilon l} = \frac{0,030}{230 \times 1,0} = 0,00013M$$

SEZIONE 21.3

Transizioni elettroniche

Consideriamo i vari tipi di transizioni elettroniche che danno origine agli spettri uv e visibili. Lo stato fondamentale di una molecola organica contiene elettroni di valenza nei tre tipi principali di orbitali molecolari: **sigma** (σ); **pi**; **n** (orbitali pieni, non legati).



Ogni orbitale σ e π ha origine dalla sovrapposizione di due orbitali atomici o ibridi. Perciò, ogni orbitale molecolare di legame ha un orbitale di antilegame σ^* o π^* associato ad esso. Un orbitale contenente elettroni n non ha un orbitale di antilegame (perché non deriva da due orbitali). Le transizioni elettroniche coinvolgono la promozione di un elettrone da uno dei tre stati fondamentali (σ , π , n) ad uno dei due stati eccitati (σ^* , π^*). Sono possibili sei transizioni, quattro delle quali hanno maggiore importanza; le riportiamo, assieme alle rispettive energie, in Figura 21.3.

La regione più utile dello spettro uv è a lunghezze d'onda maggiori di 200 nm (200-400): le transizioni utili sono del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ per composti con doppi legami coniugati, e alcune del tipo $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Un doppio legame isolato consente transizioni nella zona più difficilmente accessibile dallo spettro (100-200 nm), del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$; anche un legame semplice C—C può presentare transizioni in questa zona, del tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$.

A. Assorbimento di polieni

Per promuovere un elettrone π dell'1,3-butadiene è necessaria meno energia di quella richiesta per promuovere un elettrone π dell'etilene. Ciò è dovuto al fatto che la differenza d'energia tra l'HOMO (il più alto orbitale molecolare occupato) e il LUMO (il più basso orbitale molecolare non occupato) dei doppi legami coniugati è minore dell'analoga differenza di energia di un doppio legame isolato.

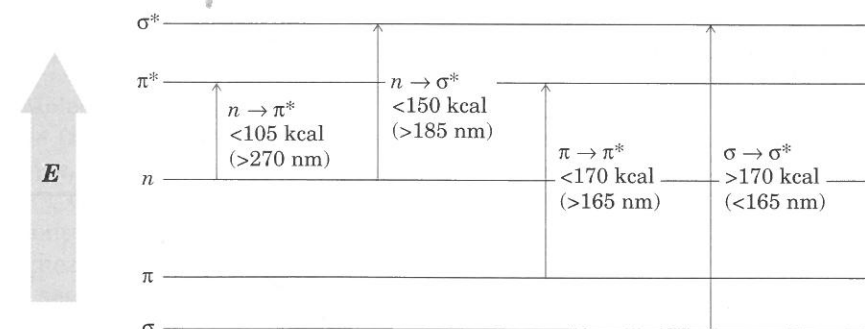
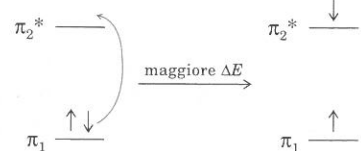
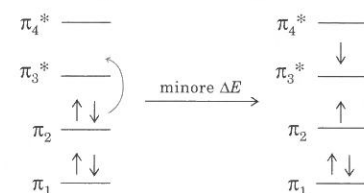
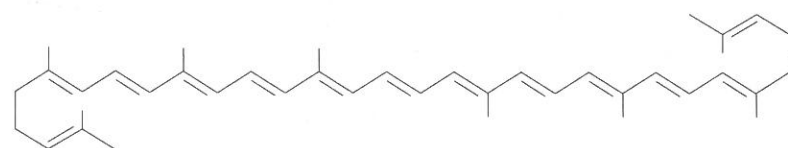


FIGURA 21.3 Requisiti energetici delle transizioni elettroniche più importanti. (Le lunghezze d'onda corrispondenti sono tra parentesi.)

Per $\text{CH}_2=\text{CH}_2$:Per $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CH}_2$:

L'1,3-butadiene assorbe radiazioni uv di lunghezza d'onda più lunga dell'etilene, perché la transizione $\pi \rightarrow \pi^*$ dell'1,3-butadiene richiede meno energia. Maggiore è il numero di doppi legami coniugati in una molecola, minore è l'energia necessaria per raggiungere il primo stato eccitato. Un composto con un'estesa coniugazione è colorato, quando la coniugazione è sufficiente per spostare l'assorbimento verso la regione visibile dello spettro. Ad esempio, il licopene, responsabile del colore rosso dei pomodori, ha undici doppi legami coniugati. (Per l'uso delle formule lineari, Cfr. Sezione 10.16A.)



licopene
 $\lambda_{\text{max}} = 505 \text{ nm}$

La Tabella 21.1 elenca i valori di λ_{max} delle transizioni $\pi \rightarrow \pi^*$ di alcune aldeidi a coniugazione crescente: la posizione dell'assorbimento si sposta verso lunghezze d'onda più lunghe man mano che aumenta la coniugazione. In una serie di polieni, l'incremento è di circa 30 nm per doppio legame coniugato.

PROBLEMI PER LO STUDIO

21.2 Disponete i seguenti polieni tutti-*trans* in ordine di λ_{max} crescente:

- (a) $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_{10}\text{CH}_3$ (b) $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_9\text{CH}_3$
 (c) $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_8\text{CH}_3$

21.3 La λ_{max} di (a) del Problema 21.2 è 476 nm. Prevedete le λ_{max} di (b) e (c).

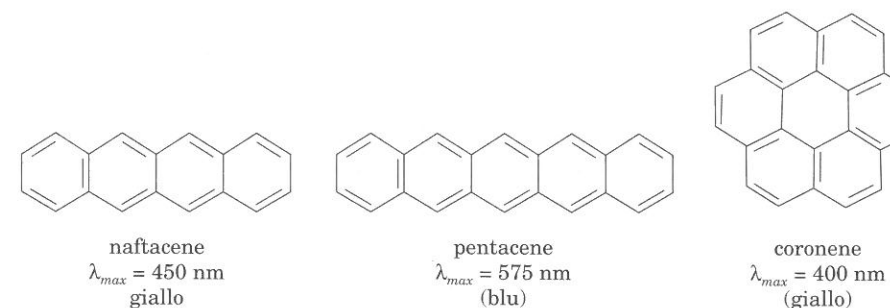
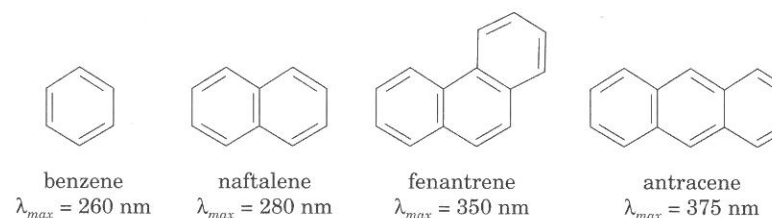
TABELLA 21.1 Assorbimento ultravioletto di alcune aldeidi insature.

| Struttura | λ_{max} , nm |
|--|-----------------------------|
| $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$ | 217 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_2\text{CHO}$ | 270 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_3\text{CHO}$ | 312 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_4\text{CHO}$ | 343 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_5\text{CHO}$ | 370 |

B. Assorbimento di sistemi aromatici

Gli spettri uv del benzene e di altri composti aromatici sono più complessi di quello che ci si potrebbe attendere per semplici transizioni $\pi \rightarrow \pi^*$. La complessità è dovuta all'esistenza di numerosi stati eccitati di bassa energia. Il benzene assorbe a 184 nm ($\epsilon = 47000$) ed a 202 nm ($\epsilon = 7000$) ed ha una serie di bande tra 230 e 270 nm; si riporta spesso il valore 260 nm poiché è la zona di maggiore assorbimento del benzene, sopra 200 nm. Solventi e sostituenti in anello modificano gli spettri uv dei composti aromatici.

L'assorbimento di radiazione uv dei composti aromatici a cicli condensati si sposta verso lunghezze d'onda più lunghe con l'aumentare del numero di cicli. Ciò non deve sorprendere, poiché è dovuto alla più estesa coniugazione e alla maggiore stabilizzazione per risonanza dello stato eccitato.



PROBLEMA PER LO STUDIO

21.4 Cercate di spiegare perché il coronene assorbe a lunghezza d'onda più corta del naftacene.

C. Assorbimento dovuto a transizioni di elettroni n

Molecole che contengono eteroatomi (N,O,S,P, alogeni) hanno orbitali di non legame (n) dovuti a coppie di elettroni non condivisi; se un composto non ha legami π , può presentare solo transizioni elettroniche degli elettroni n , del tipo $n \rightarrow \sigma^*$. Gli elettroni n hanno energia maggiore degli elettroni σ o π , per cui è sufficiente minor energia per promuovere un elettrone n , e le transizioni si hanno a lunghezza d'onda maggiore di quelle $\sigma \rightarrow \sigma^*$. La Tabella 21.2 indica che questi valori sono compresi nella zona dello spettro uv, tra 200 e 400 nm. L'orbitale π^* ha minore energia dell'orbitale σ^* e quindi una transizione $n \rightarrow \pi^*$ richiede minore energia di una transizione $n \rightarrow \sigma^*$, e cade spesso nella zona di lettura normale dello strumento.

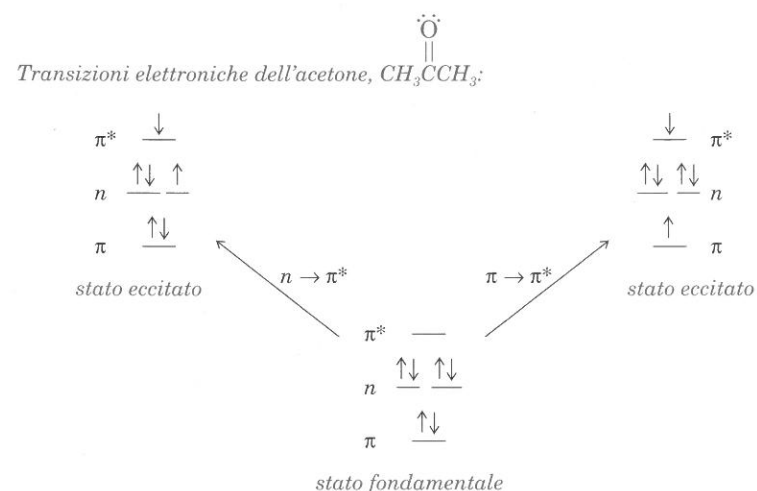
Gli elettroni n occupano regioni dello spazio diverse da quelle degli orbitali

TABELLA 21.2 Assorbimento uv per transizioni $n \rightarrow \sigma^*$.

| Struttura | λ_{max} , nm | ϵ | Struttura | λ_{max} , nm | ϵ |
|--------------------------------------|----------------------|------------|--|----------------------|------------|
| $\text{CH}_3\ddot{\text{O}}\text{H}$ | 177 | 200 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\ddot{\text{F}}$ | 208 | 300 |
| $(\text{CH}_3)_3\ddot{\text{N}}$ | 199 | 3950 | $\text{CH}_3\ddot{\text{I}}$ | 259 | 400 |
| $\text{CH}_3\ddot{\text{C}}\text{I}$ | 173 | 200 | | | |

σ^* e π^* , e la probabilità di transizione è bassa. Poiché l'estinzione molare dipende dal numero di elettroni che subiscono la transizione, i valori di ϵ per le transizioni degli elettroni n sono bassi (tra 10 e 100; per una transizione $\pi \rightarrow \pi^*$ il valore di ϵ è circa 10000).

L'acetone contiene elettroni π ed elettroni n e presenta quindi transizioni $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$: esso assorbe a 187 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$) e a 270 nm ($n \rightarrow \pi^*$).



SEZIONE 21.4

Colore e visione

Il colore ha avuto un ruolo importante nella società, da quando l'uomo ha appreso a colorare stoffe e oggetti. Il colore è la risultante di un insieme complesso di risposte fisiologiche e psicologiche, suscitate quando onde luminose di lunghezza compresa tra 400 e 750 nm colpiscono la retina. Se tutte le lunghezze d'onda della luce visibile colpiscono la nostra retina, abbiamo una percezione incolore; se nessuna radiazione ci colpisce, abbiamo percezione del buio o del nero. Se distinte lunghezze d'onda colpiscono l'occhio, osserviamo distinti colori. La Tabella 21.3 mostra lunghezze d'onda dello spettro visibile, i loro colori, e i corrispondenti colori complementari, di cui parleremo tra poco.

La percezione del colore è dovuta a svariati processi fisici. Luce di particolare lunghezza d'onda può giungere all'occhio in vari modi: (1) il colore giallo della fiamma del sodio è dovuto a **emissione di luce** di 589 nm, da parte di elettroni eccitati che ritornano allo stato fondamentale. (2) La **diffrazione della luce** da parte di un prisma ci fa vedere singole lunghezze d'onda, come in arcobaleno. (3)

TABELLA 21.3 Colori dello spettro visibile

| Lunghezza d'onda, nm | Colore | Colore complementare |
|----------------------|-----------|----------------------|
| 400-424 | violetto | verde-giallo |
| 424-491 | blu | giallo |
| 491-570 | verde | rosso |
| 570-585 | giallo | blu |
| 585-647 | arancione | verde-blu |
| 647-700 | rosso | verde |

La luce riflessa dalle due superfici di un film sottile (bolla di sapone, piuma) provoca **interferenza**. L'onda riflessa da una superficie è fuori fase rispetto a quella riflessa da una vicina superficie: si ha interferenza, alcune lunghezze d'onda sono annullate, e noi vediamo il colore.

Il processo più comune attraverso il quale si genera colore è (4) **l'assorbimento di particolari lunghezze d'onda**. I composti organici con estesa coniugazione assorbono radiazioni di una certa lunghezza d'onda a causa di transizioni $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Noi non vediamo il colore assorbito, bensì il suo colore **complementare**, che è riflesso. Un colore complementare è il risultato della **sottrazione** di alcune delle radiazioni visibili dall'intero spettro. Abbiamo visto che il pentacene (Sezione precedente) ha λ_{max} a 575 nm, nella zona gialla dello spettro visibile; il pentacene assorbe questa luce gialla (e luce di lunghezze d'onda vicine, in misura più limitata) e riflette le altre lunghezze d'onda: il pentacene presenta colore blu, che è complementare del giallo.

Alcuni composti sono gialli anche se la loro λ_{max} è nella regione ultravioletta dello spettro (ad esempio, il coronene). Ciò è dovuto al fatto che la «coda» dell'assorbimento si estende dall'ultravioletto verso il visibile e assorbe lunghezze d'onda viola-blu. Tale fenomeno è illustrato dallo spettro riportato nella Figura 21.4.

A. Meccanismo della visione

L'occhio è uno strumento straordinariamente sofisticato che trasforma i fotoni in impulsi nervosi che raggiungono il cervello e producono la visione. Il meccanismo è molto sensibile: basta un quanto di energia luminosa per far

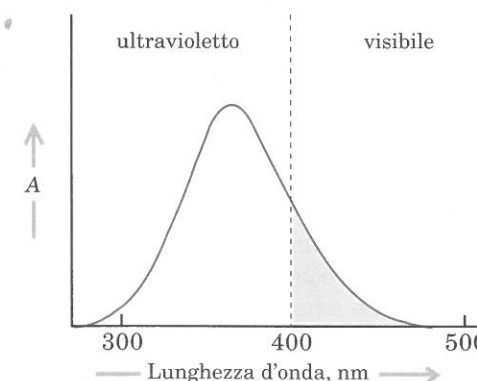


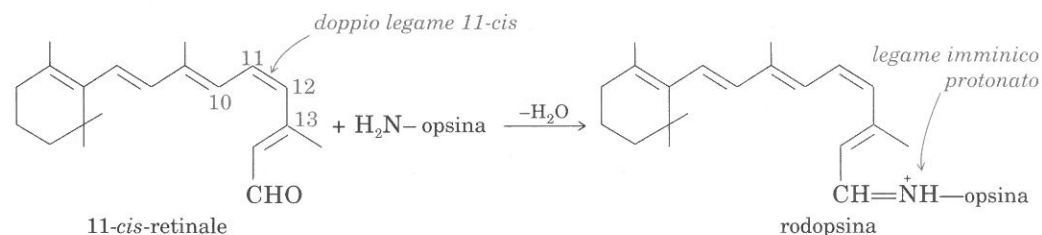
FIGURA 21.4 Un composto avente un massimo di assorbimento nella regione uv può assorbire anche nella regione visibile.

scattare l'impulso nervoso, e noi possiamo scorgere anche cento fotoni. (Si noti per confronto che una normale lampadina irradia circa 2×10^{18} fotoni al secondo.)

La retina contiene due tipi di fotorecettori, i **bastoncelli** e i **coni**, dotati di particolari pigmenti fotosensibili. I coni sono responsabili della visione colorata e della visione a luce intensa; (gli animali privi di coni non distinguono i colori; daltonismo). I bastoncelli sono responsabili della fotoricezione in bianco e nero e della visione a luce fioca. Il meccanismo d'azione dei bastoncelli è più conosciuto di quello dei coni; tuttavia, molti aspetti non sono ancora chiari, ad esempio non si conosce come sia prodotto l'impulso nervoso.

Nei bastoncelli la luce è percepita da un pigmento di colore rosso-porpora, detto **rodopsina** o **porpora visiva** (λ_{max} c.a. 500 nm), costituito da un aldeide, l'**11-cis-retinale**, e da una proteina chiamata **opsina**.

I due componenti della rodopsina sono uniti con un legame imminico protonato, tra il gruppo aldeidico dell'**11-cis-retinale** ed un gruppo amminico di un residuo lisinico dell'**opsina**. Come per altre proteine legate, l'**opsina** è disposta in modo tale da contenere il retinale in una «tasca». Il legame imminico risulta così protetto nei confronti di agenti esterni, e non è facilmente idrolizzato.



Quando la rodopsina è colpita da fotoni ($h\nu$) l'**11-cis-retinale** della rodopsina subisce isomerizzazione in posizione 11. Il prodotto è un intermedio di elevata energia, che subisce una serie di trasformazioni. La risultante struttura tutta **trans** non si adatta alla tasca dell'**opsina**, e si forma **retinale tutto trans** e **opsina** (Figura 21.5).

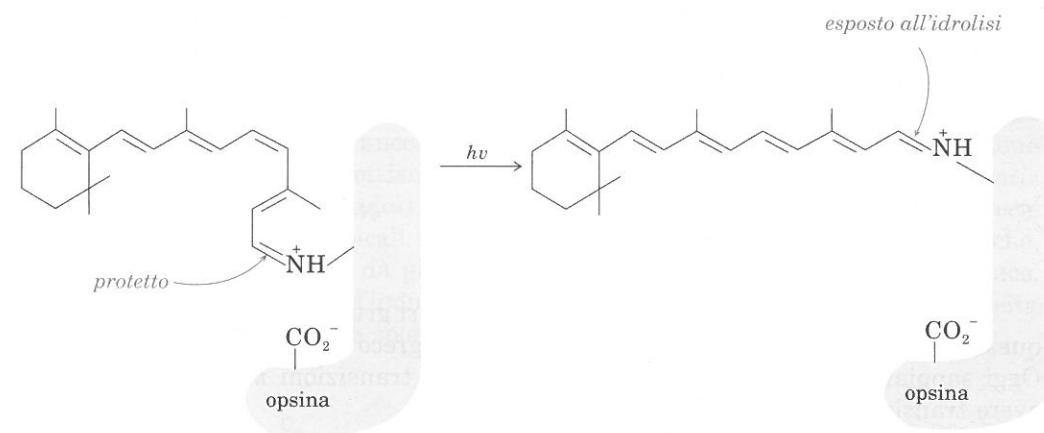
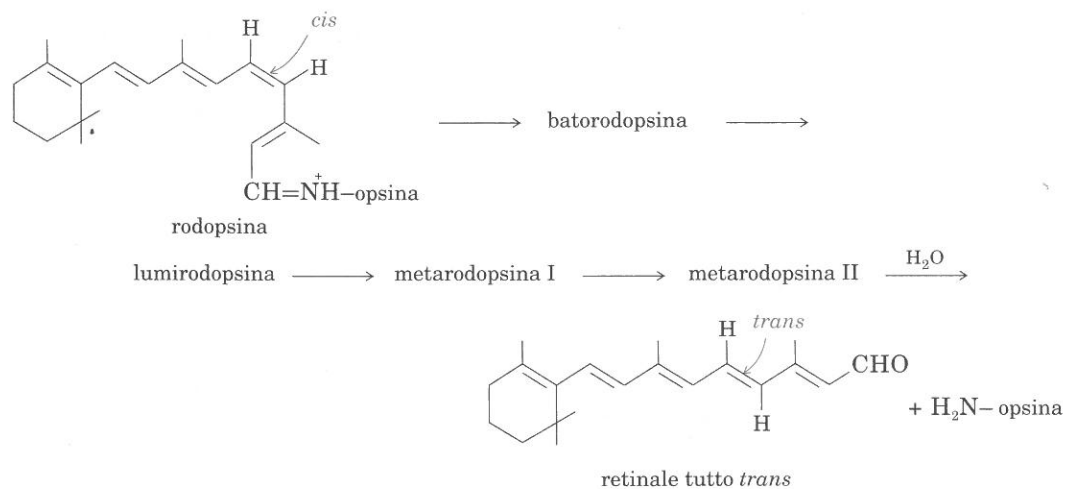
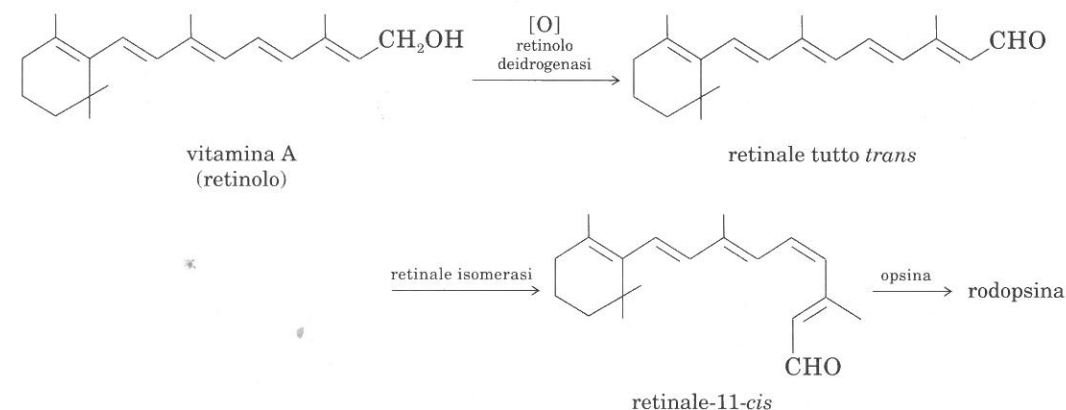


FIGURA 21.5 Nell'isomerizzazione dell'**11-cis-** a tutto-**trans-retinale**, la nuova struttura non si adatta più alla tasca; lo ione imminico, esposto, può essere idrolizzato. L'elevata energia del prodotto di foto-isomerizzazione è dovuta in parte alla separazione della carica positiva dello ione imminico dal controione carbossilato.

Nel processo idrolitico, vengono attivati alcuni enzimi che cambiano la permeabilità ionica della cellula-fotorecettore, cambiandone il carattere elettrico. Questi cambiamenti sono responsabili della generazione dell'impulso nervoso. L'importanza della vitamina A nella dieta umana è dovuta, in parte, al fatto che essa è il precursore dell'**11-cis-retinale**.



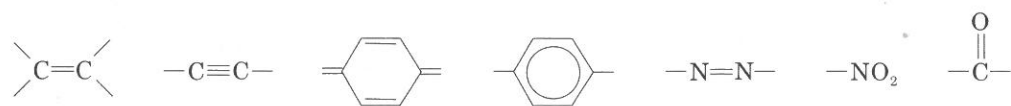
B. Composti colorati, coloranti e indicatori

La natura è piena di colori. Alcuni, come quelli delle piume dei colibrì e del pavone, si originano per diffrazione della luce da parte della speciale struttura delle piume stesse. Tuttavia, la maggior parte dei colori naturali è dovuta alla presenza di particolari composti organici che assorbono luce visibile di determinata lunghezza d'onda.

Prima dello sviluppo delle teorie sulle transizioni elettroniche, si era notato che solo alcuni tipi di strutture organiche danno origine a colore. Le carat-

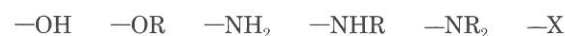
teristiche strutturali necessarie per il colore (gruppi insaturi suscettibili di transizioni $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$) furono chiamate **cromofori**. (Il termine fu coniato nel 1878 dal greco *Chroma*, colore, e *phoros*, portare).

Alcuni cromofori:

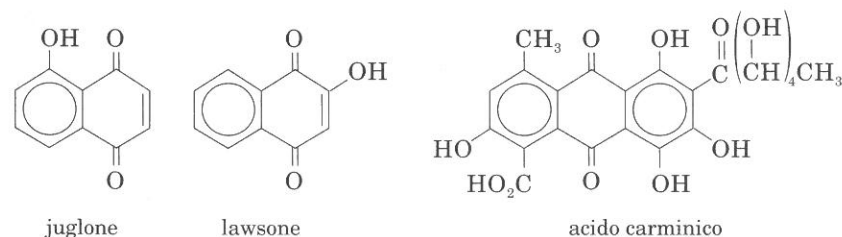


Si era pure notato che la presenza di particolari gruppi intensifica il colore: questi gruppi vennero chiamati **auxocromi** (dal greco *auxanein*, aumentare). Oggi sappiamo che un auxocromo non può subire transizioni $\pi \rightarrow \pi^*$, ma può avere transizioni di elettroni n .

Alcuni auxocromi:



I **naftochinoni** e gli **antrachinoni** sono composti naturali molto comuni. Il *giuglone* è un naftochinone, responsabile in parte del colore del mallo della noce. Il *lawsone*, di analoga struttura, si trova nella henna indiana, usata per dare una tinta rossa ai capelli. L'*acido carminico* è un derivato antrachinonico; è il principale pigmento rosso della *cocciniglia*, che si ottiene polverizzando un insetto (*Coccus cacti L.*), ed è usato come colorante rosso per cibi e cosmetici.

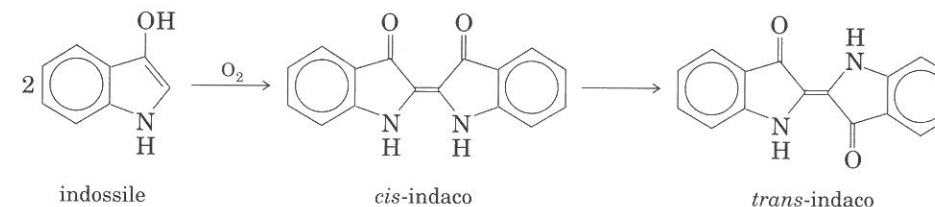


Un **colorante** è un composto organico colorato usato per impartire un colore a un oggetto o a un tessuto. L'*indaco* (vedi avanti) è il colorante più antico, usato dagli Egizi per tingere le bende delle mummie. La *porpora di Tiro* (Problema 21.1), ottenuta dalle conchiglie di *Murex* presso Tiro, era usata dai Romani per tingere le toghe degli imperatori.

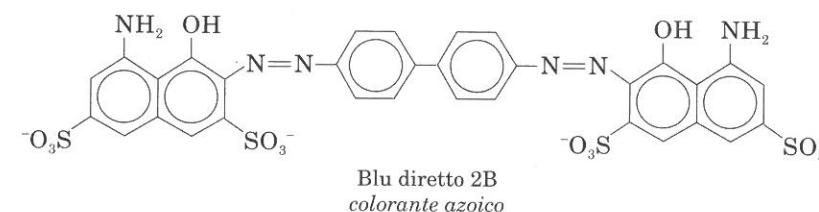
Molti composti organici sono colorati, ma solo alcuni sono adatti come coloranti. Un colorante deve essere *solido*, cioè deve rimanere nel tessuto resistendo ad ogni tipo di lavaggio. Per essere solido, il colorante deve legarsi in un modo o nell'altro al tessuto. Un tessuto di fibre di polipropilene o di altri idrocarburi si tinge difficilmente, perché non ha gruppi funzionali che attraggono le molecole del colorante. La tintura riesce bene, però, utilizzando complessi ottenuti da coloranti e metalli, che si incorporano nel polimero. La colorazione del cotone (cellulosa) è più facile, poiché i gruppi ossidrilici delle unità di glucosio formano ponti di idrogeno con la molecola del colorante, fissando il colorante al tessuto. La lana e la seta, fibre polipeptidiche, sono i tessuti più facili da tingere,

per la presenza di molti gruppi polari che interagiscono con le molecole del colorante.

I **coloranti al tino** sono applicati al tessuto (nel tino) in forma solubile e trasformati in forme insolubili. L'*indaco*, tipico colorante al tino, servì per colorare le «giubbe blu» che i Francesi fornivano agli Americani durante la rivoluzione americana. L'indaco si ottiene per fermentazione di estratti ottenuti dall'*Isatis tinctoria* («pianta del guado») che cresce nell'Europa occidentale, e da varie specie *Indigofera* dei paesi tropicali. Queste piante contengono il glucoside *indacano* che, per idrolisi enzimatica, dà glucosio e *indossile*, precursore incolore dell'indaco. L'ossidazione all'aria dell'indossile dà l'indaco, blu, insolubile. L'indaco si deposita in forma *cis*, che subisce spontanea isomerizzazione alla forma *trans*.



I **coloranti azoici** costituiscono la più numerosa e importante famiglia di coloranti, costituita da migliaia di composti. Mediante reazione di copulazione (Sezione 12.3B), si dà origine ad un colorante azoico insolubile, sulla superficie del tessuto da colorare. Il tessuto viene dapprima impregnato con un composto che può subire copulazione (un composto aromatico attivato verso la sostituzione elettrofila) e poi trattato con un sale di diazonio.



Un **indicatore acido-base** è un composto organico il cui colore cambia al variare del pH. Tali composti hanno largo uso come indicatori del punto di equivalenza delle titolazioni. Le cartine indicatrici di pH, quale la carta al tornasole, sono impregnate con uno o più di tali composti.

Il *metilarancio* e la *fenolftaleina* sono due tipici indicatori. Il metilarancio è rosso in soluzioni acide a pH minore di 3,1 e giallo in soluzioni a pH maggiore di 4,4. La fenolftaleina, invece, vira in ambiente alcalino; è incolore fino a pH 8,3 e diviene rossa a pH 10. In soluzione più fortemente alcalina, ridiventa incolore.

| | | |
|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| metilarancio: | rosso arancio | giallo |
| pH: | 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 | |
| fenolftaleina: | incolore | rossa incolore |

Gli indicatori cambiano colore perché una reazione acido-base cambia il sistema cromoforo. In soluzione acida, il metilarancio è rosso perché esiste come ibrido di risonanza di una struttura azoica protonata. Poiché l'azo-gruppo è poco basico, l'azocomposto protonato perde il protone a circa pH 4,4; questa perdita

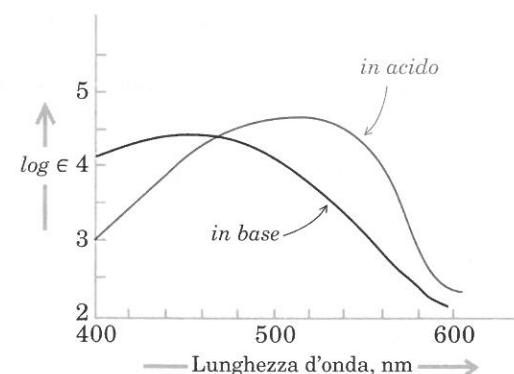
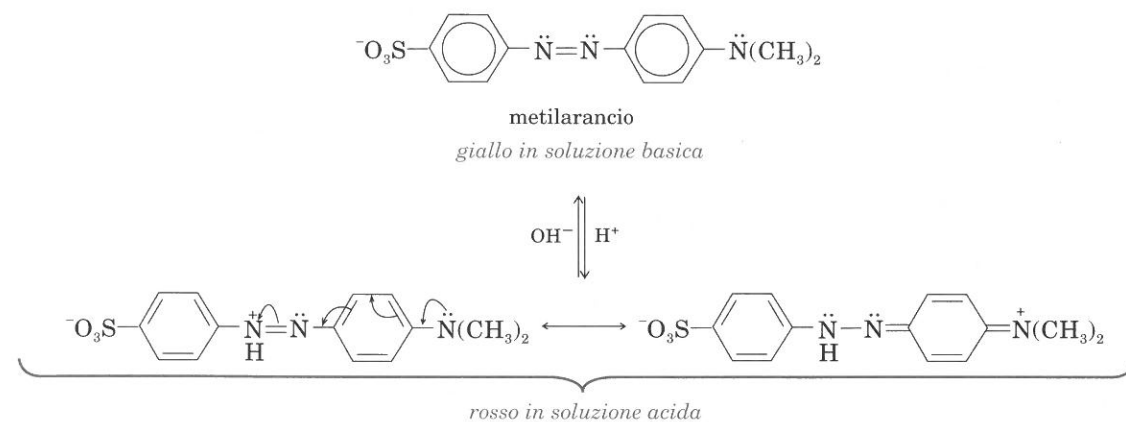


FIGURA 21.6 Spettri visibili del metilarancio a pH 1 e a pH 13.

provoca un cambiamento della struttura elettronica, cui corrisponde un cambiamento di colore dal rosso al giallo. La Figura 21.6 mostra gli spettri del metilarancio a due diversi valori di pH.



La fenolftaleina deve il suo valore commerciale al fatto che è il componente attivo di caramelle e cioccolatini purgativi. Tuttavia, essa è anche uno dei più noti indicatori. In soluzione acida, esiste sotto forma di lattone, incolore perché il carbonio centrale è allo stato ibrido sp^3 ed i tre anelli benzenici sono isolati tra loro, non coniugati (Figura 21.7).

A pH maggiore di 8,3 (soluzione alcalina), la fenolftaleina perde un protone da uno dei due ossidrilici, l'anello lattone si apre, e il carbonio centrale assume configurazione sp^2 . Gli anelli benzenici sono ora coniugati tra loro, e l'esteso sistema π dà origine al colore rosso che la fenolftaleina presenta in soluzione moderatamente alcalina.

In soluzione fortemente alcalina, OH^- attacca il carbonio centrale, e lo riporta ad una configurazione sp^3 : i tre sistemi aromatici sono di nuovo isolati, e questo spiega il fatto che ad alti valori di pH la fenolftaleina ridiventa incolore.

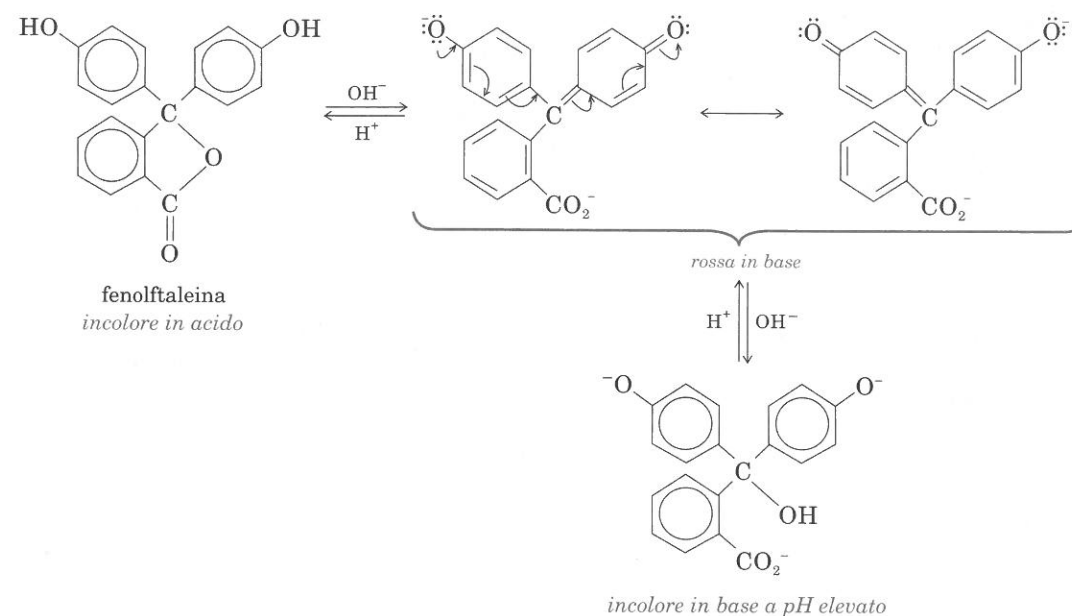
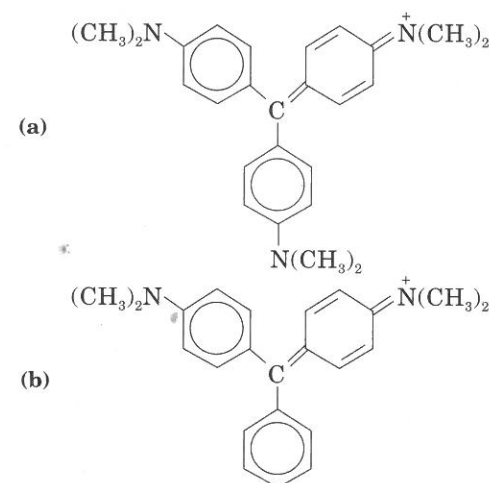


FIGURA 21.7 Reazioni acido-base della fenolftaleina.

PROBLEMA PER LO STUDIO

21.5 Uno dei due seguenti indicatori è blu-verde a pH 7; l'altro è violetto. Identificateli e spiegate la vostra scelta.



SEZIONE 21.5

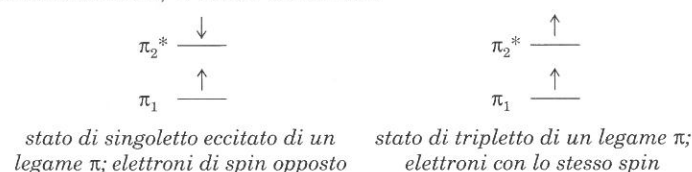
Fotochimica

Nella maggior parte dei composti stabili, gli elettroni sono appaiati, ed i loro spin (rappresentati $+1/2$ o $-1/2$) si annullano reciprocamente. Una molecola con tutti gli spin elettronici annullati, è considerata **allo stato di singoletto**, indi-

pendentemente dal fatto che gli elettroni siano tutti appaiati in orbitali. Se gli elettroni sono appaiati in orbitali di minima energia, la molecola è nello stato di singoletto di minima energia, o **stato fondamentale** S_0 .

Quando una molecola assorbe un fotone di luce ultravioletta o visibile, un elettrone è promosso da un orbitale dello stato fondamentale ad un orbitale di uno stato eccitato. Questa promozione di un elettrone è estremamente rapida (circa 10^{-15} secondi). Lo stato di spin dell'elettrone che assorbe energia non cambia; pertanto, la molecola è ancora allo stato di singoletto, che è ora uno **stato di singoletto eccitato**: S_1 , S_2 , o uno stato eccitato più alto, a seconda del livello energetico dello stato eccitato. Immediatamente dopo la promozione (circa 10^{-11} secondi), l'elettrone scende allo stato di singoletto eccitato di minima energia (S_1), mediante un processo chiamato **conversione interna**. L'energia perduta durante la conversione interna si trasforma in calore e in movimento molecolare. Il tempo di vita di un elettrone nello stato S_1 è nel limite 10^{-8} - 10^{-7} secondi.

Uno **stato di tripletto** (T) è uno stato eccitato in cui gli stati di spin degli elettroni della molecola non si cancellano, per il fatto che lo stato di spin di un elettrone, nella molecola, è stato cambiato.



L'energia media dello stato eccitato di tripletto di minima energia, T_1 , è generalmente maggiore di quella di S_0 , ma minore di quella di S_1 . Il processo di trasferimento di un elettrone da S_1 a T_1 è chiamato **intersystem crossing** (incrocio intersistema). Un elettrone di S_1 o T_1 deve perdere l'energia in eccesso, per il ritorno allo stato fondamentale. L'energia può essere perduta come calore, luce, o mediante una reazione chimica. Descriviamo brevemente due di questi processi: l'emissione di fotoni (fluorescenza) e la dissipazione di energia tramite processo fotochimico.

La Figura 21.8 riassume le relazioni di energia relative dei diversi stati energetici.

A. Fluorescenza.

La **fluorescenza** è il processo attraverso il quale una molecola eccitata, avente elettroni nello stato S_1 , può ritornare allo stato fondamentale S_0 perdendo energia come luce. È un processo rapido (10^{-7} secondi). La quantità di energia perduta in questa emissione di luce è leggermente *minore* di quella inizialmente assorbita (a causa della conversione interna, v. sopra). Conseguentemente la lunghezza d'onda della luce emessa è leggermente più lunga di quella assorbita.

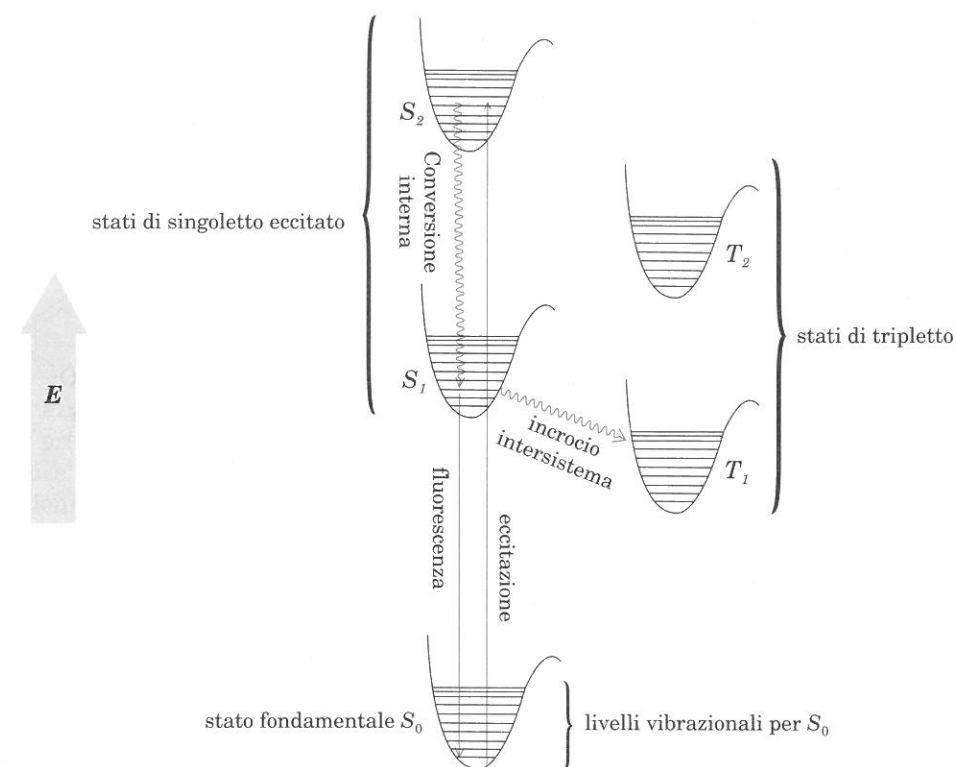
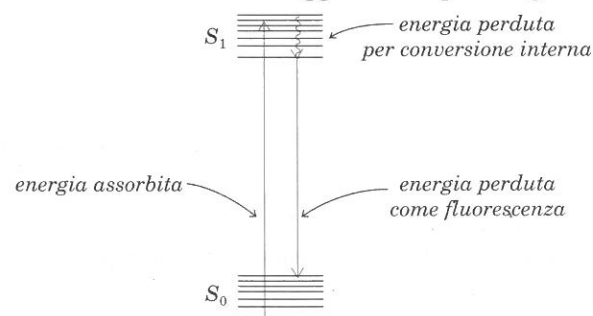
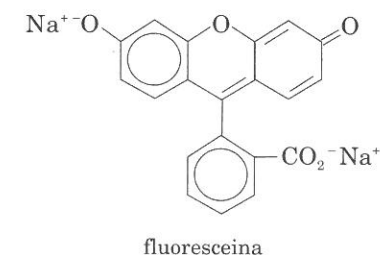


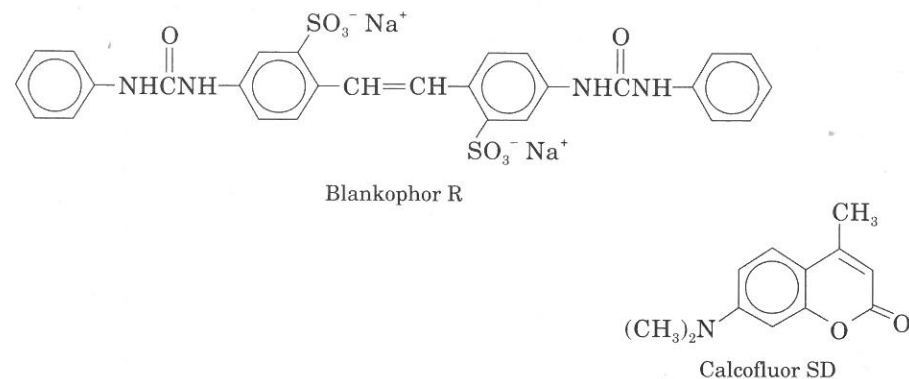
FIGURA 21.8 Relazioni energetiche semplificate degli stati: fondamentale (S_0); di singoletto eccitato S_1 e S_2 ; di tripletto eccitato T_1 e T_2 . Ogni stato contiene vari livelli vibrazionali, come specificato per S_0 . Si noti che la perdita di energia da parte delle specie eccitate può aver luogo per conversione interna, per incrocio intersistema, per fluorescenza, o in una reazione chimica.

Un composto che assorbe luce visibile appare colorato. Quando esso emette luce di una diversa lunghezza d'onda, appare dotato di due colori, cioè **fluorescente**. Un esempio di composto fluorescente è costituito dalla *fluoresceina* (utilizzata per segnalare aerei affondati in mare). In soluzione acquosa, alla luce normale, la fluoresceina è rossa, con un'intensa fluorescenza verde-gialla.



Alcuni composti fluorescenti, usati come sbiancanti di tessuti, sono chiamati **candeggianti ottici**. Si tratta di composti incolori che assorbono luce ultravioletta appena al di là del visibile, ed emettono quindi luce viola-blu al limite dello spettro visibile stesso. Questo colore viola-blu maschera l'ingiallimento del tessuto.

Due candeggianti ottici:



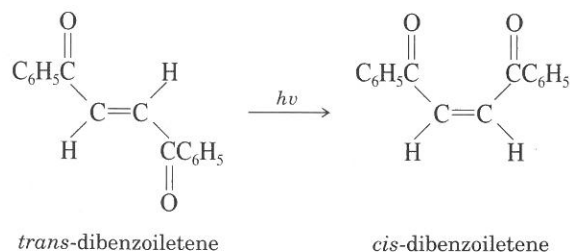
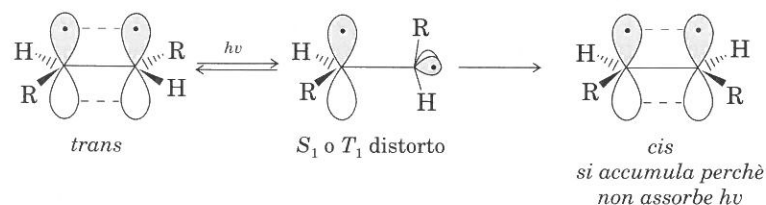
B. Reazioni fotochimiche

Abbiamo già parlato di alcune reazioni fotochimiche. Sono reazioni fotochimiche la fotolisi di Cl_2 a $2 \text{Cl}\cdot$, passaggio iniziale dell'alogenazione radicalica (Capitolo 6), e molte reazioni pericicliche (Capitolo 20). Vediamo ora due tipi di fotoreazioni che riguardano trasformazioni di uno o due legami $\text{C}=\text{C}$, e due tipi che riguardano più direttamente la presenza del legame $\text{C}=\text{O}$.

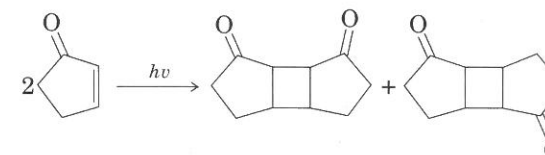
Fotoisomerizzazione. In adatte condizioni sperimentali, gli isomeri *cis* e *trans* possono interconvertirsi. L'isomerizzazione *cis* \rightarrow *trans* è spesso un processo *esotermico* che si manifesta quando i due isomeri sono in condizione di equilibrarsi. La differenza di energia tra i due isomeri determina la posizione dell'equilibrio e, quindi, l'entità dell'isomerizzazione.

L'isomerizzazione *trans* \rightarrow *cis* è, in generale, un processo *endotermico* e l'equilibrio non favorisce l'isomero *cis*.

Tuttavia un isomero *trans* può trasformarsi in *cis* per irradiazione con una frequenza che promuova un elettrone π del sistema *trans*, ma non del sistema *cis*. Ciò si può ottenere scegliendo opportunamente la frequenza di radiazione; anche se entrambi gli isomeri possono subire una transizione verso una forma distorta a causa dell'eccitazione di un elettrone π , si osserva la trasformazione *trans* \rightarrow *cis* perché quest'ultimo non può assorbire la radiazione.



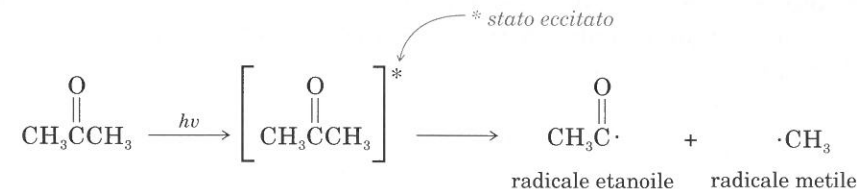
Fotodimerizzazione. L'irradiazione di un composto carbonilico α, β -insaturo o di un poliene coniugato può provocare dimerizzazione e dare prodotti caratterizzati dalla presenza di cicli di quattro atomi (cicloaddizione; Sezione 20.2). Per esempio, il ciclopentenone dimerizza e dà due dioni.



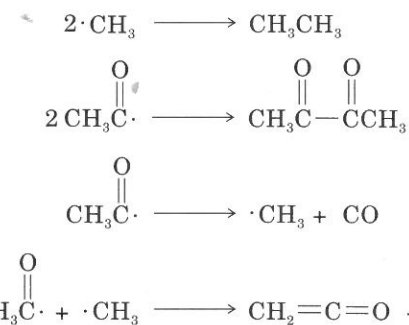
Fotolisi. Abbiamo visto reazioni radicaliche in cui l'assorbimento di un fotone provoca la dissociazione di una molecola biatomica (Br_2 , Cl_2) in due radicali. La luce ultravioletta provoca reazioni fotolitiche anche in aldeidi e chetoni. Queste reazioni fotolitiche presentano due cammini principali, indicati come **Norrish tipo I** o **tipo II**, in onore di R.G.W. Norrish, che ha ricevuto il premio Nobel per la chimica (1967) per i suoi risultati nel campo delle reazioni fotochimiche.

Le reazioni *tipo Norrish I* riguardano soprattutto i chetoni, in fase gassosa. L'irradiazione provoca omolisi del legame sigma tra il carbonio carbonilico e il carbonio alfa; le reazioni radicaliche sono successive e la costituzione dei prodotti dipende dalla struttura dei radicali. Ad esempio, l'irradiazione dell'acetone a 313 nm in fase gassosa produce due radicali: un radicale metile ($\cdot\text{CH}_3$) ed un radicale etanoile ($\text{CH}_3\text{CO}\cdot$): dal loro destino dipende la costituzione dei prodotti finali.

Frammentazione tipo Norrish I:

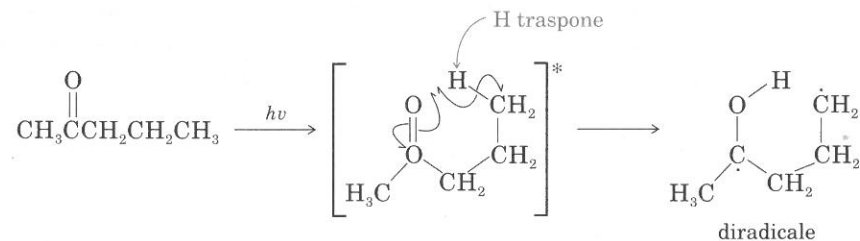


Successive reazioni radicaliche:

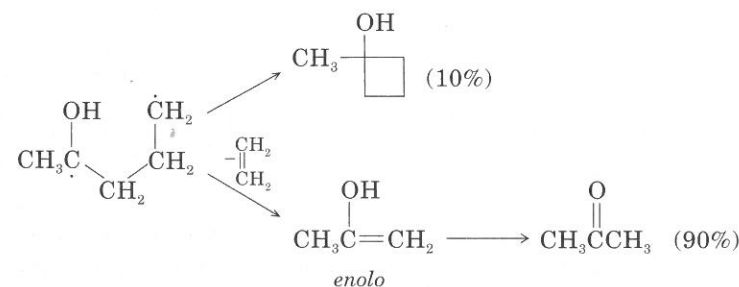


Le reazioni *tipo Norrish II* riguardano aldeidi e chetoni. La luce ultravioletta provoca un'eccitazione iniziale cui fa seguito il passaggio di un atomo di idrogeno, in posizione gamma, sull'ossigeno del carbonile. Il **diradicale** risultante può frammentare, ciclizzare, o dare prodotti diversi.

Reazione tipo Norrish II:

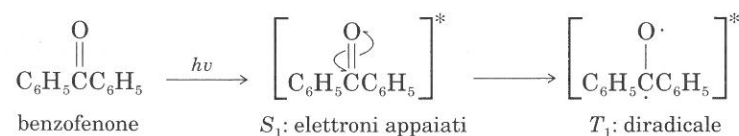


Reazioni radicaliche successive:

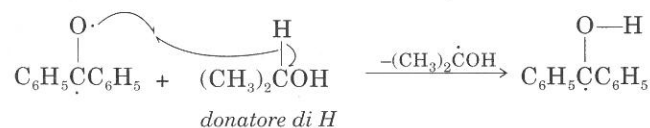


Fotoriduzione-dimerizzazione. Una reazione di **accoppiamento riduttivo** può osservarsi quando si irradia un aril chetone, quale il benzofenone, in presenza di un donatore di idrogeno, quale un alcol secondario.

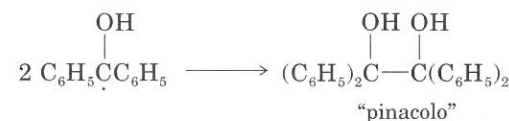
L'iniziale **fotoprodotto** è uno stato di singoletto eccitato, che passa poi a stato di tripletto. Il tripletto ha due elettroni spaiati, e quindi un carattere di **diradicale**. Il diradicale può strappare un atomo di idrogeno da un donatore presente nella soluzione, trasformandosi in un **radicale**. L'accoppiamento di due radicali costituisce la dimerizzazione.

Passaggio 1 (formazione di T_1):

Passaggio 2 (strappo di H):



Passaggio 3 (dimerizzazione):



SEZIONE 21.6

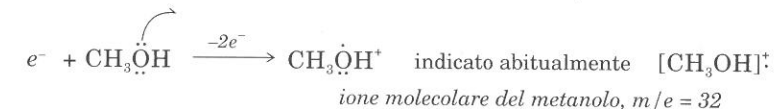
Spettrometria di massa

Le tecniche spettroscopiche finora incontrate hanno come principale fondamento l'assorbimento di energia da parte delle molecole. Il fondamento della

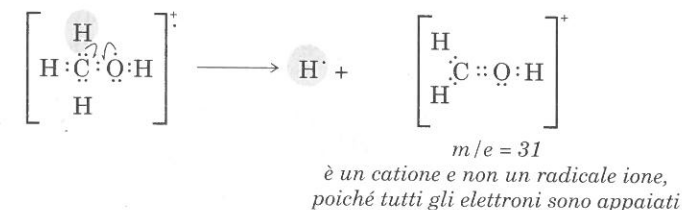
spettroscopia di massa è completamente diverso. In uno spettrometro di massa, un campione allo stato gassoso è bombardato con elettroni di energia sufficientemente elevata da superare il primo potenziale di ionizzazione del composto. (Il potenziale di ionizzazione dei composti organici è compreso, in generale, tra 185 e 300 kcal/mole.) La collisione tra una molecola organica ed un elettrone ad alta energia provoca la perdita di un elettrone della molecola stessa, e la formazione di uno ione organico. La maggior parte degli ioni organici che si formano in questo bombardamento è instabile; essi si frammentano facilmente. Nello spettrometro di massa, gli ioni organici positivi ed i *frammenti carichi positivamente* sono rivelati e segnalati in modo da fornire un grafico della concentrazione relativa, detta **abbondanza**, di ciascun ione, rispetto al **rapporto massa/carica (m/e o m/z)** dei frammenti. Questo grafico costituisce lo **spettro di massa**.

Quasi tutte le particelle rivelate in uno spettrometro di massa hanno carica ionica +1; il valore m/e per uno ione è quindi uguale alla sua massa. In pratica, lo spettro di massa registra la massa delle particelle rispetto alla rispettiva abbondanza. Poiché il modo di frammentazione di una molecola dipende dallo scheletro di atomi di carbonio e dai gruppi funzionali presenti, dalla costituzione e dalla massa dei frammenti si può risalire alla struttura della molecola. Lo spettro di massa permette molto spesso di determinare anche il *peso molecolare* del composto in esame.

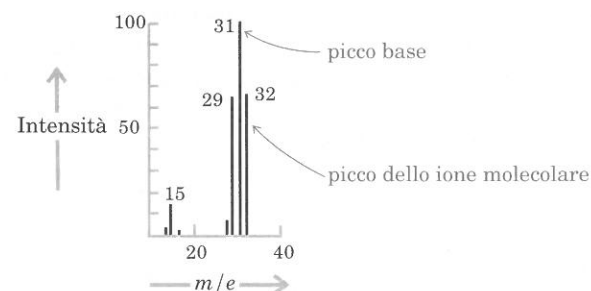
Illustriamo il concetto di spettroscopia di massa prendendo come campione il metanolo. Quando il metanolo è bombardato con elettroni di alta energia, perde uno degli elettroni di valenza. Si forma così un **radicale ione**, specie avente un elettrone spaiato e carica +1, che si indica con il simbolo $\dot{+}$. Il radicale ione risultante dalla perdita di un elettrone di una molecola è lo **ione molecolare**, che si indica con il simbolo $M^{\dot{+}}$. La massa dello ione molecolare è il peso molecolare del composto. Lo ione molecolare del metanolo ha massa 32 e carica +1. Il suo rapporto massa/carica (m/e) è 32. (Nel seguente esempio, la freccia ad amo indica la perdita di un elettrone da una molecola di metanolo.)



Uno ione molecolare può subire frammentazione; nel caso di $[\text{CH}_3\text{OH}]^+$, il radicale ione può perdere un atomo di idrogeno e diventare un catione: $[\text{CH}_2=\text{OH}]^+$. Questo frammento ha $m/e=31$. Nello spettro di massa del metanolo (Figura 21.9) sono evidenti i picchi delle particelle aventi valori di m/e 31 e 32. (La natura dei frammenti responsabili degli altri picchi presenti nello spettro sarà discussa in Sezione 21.11.)



Come mostra la Figura 21.9, uno spettro di massa è costituito di righe: ogni riga rappresenta un frammento della molecola. I frammenti sono analizzati

FIGURA 21.9 Spettro di massa del metanolo, CH_3OH .

in modo che i relativi picchi risultano disposti da sinistra a destra secondo un ordine crescente del rapporto m/e . L'intensità dei picchi è proporzionale all'abbondanza dei relativi frammenti, che dipende, a sua volta, dalla relativa stabilità. Per convenzione, al segnale più alto dello spettro, detto **picco base**, si dà un valore di intensità di 100; i picchi minori sono riportati in % relativo al picco base. Il picco base a volte corrisponde allo ione molecolare, a volte corrisponde a un frammento.

PROBLEMI PER LO STUDIO

21.6 Scrivete la formula di ogni prodotto e dite se è un catione, un radicale ione, o un radicale libero:

- (a) CH_4 meno $1e^-$ (b) $[\text{CH}_4]^+$ meno H·
 (c) $[\text{CH}_3\text{CH}_2]^+$ meno H· (d) $[\text{CH}_3\text{CH}_2]^+$ meno H·

21.7 Scrivete le formule degli ioni molecolari di: (a) CH_4 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$.

21.8 Date il valore m/e di ciascuna delle seguenti particelle:

- (a) $[\text{CH}_4]^+$ (b) $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]^+$ (c) $[\text{O}_2]^+$ (d) $[\text{H}_2\text{O}]^+$

SEZIONE 21.7

Lo spettrometro di massa

Un diagramma di uno spettrometro di massa di tipo comune è in Figura 21.10. Il campione è introdotto, vaporizzato, e fatto passare in modo continuo nella *camera di ionizzazione*. La camera di ionizzazione (come tutto lo strumento) è mantenuta sotto vuoto per minimizzare le collisioni e le reazioni tra radicali, molecole di aria, etc. In questa camera il campione passa attraverso una corrente di elettroni ad alta energia, che provocano la ionizzazione di alcune molecole del campione, e formano gli ioni molecolari.

Lo ione molecolare, appena formato, può subire frammentazione e trasposizione, processi estremamente rapidi (10^{-10} – 10^{-6} sec.) Le particelle a vita più lunga possono essere individuate dal collettore di ioni, mentre altre possono avere vita troppo corta per raggiungerlo. Lo stesso ione molecolare può avere una vita troppo corta per essere rilevato; in tal caso, compaiono solo i picchi dei suoi frammenti.

I radicali ioni e le altre particelle, appena formati, vengono immediatamente fatti passare attraverso due elettrodi, le *piastre dell'acceleratore di ioni*, che

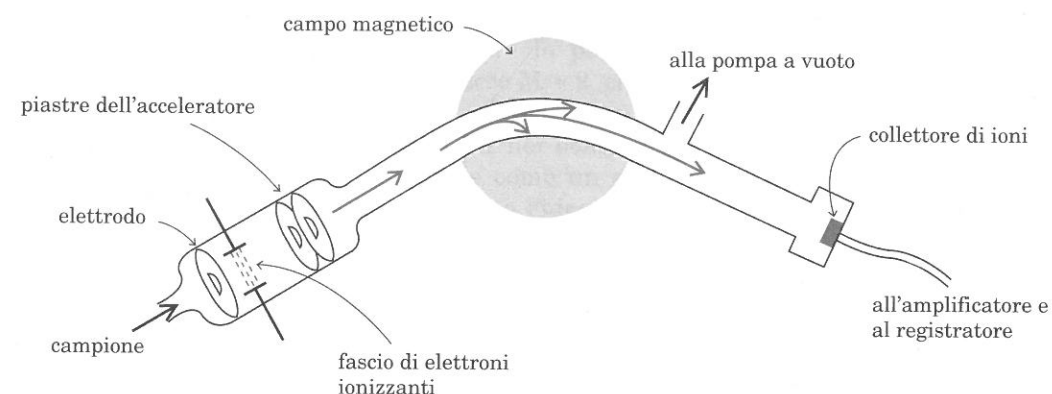
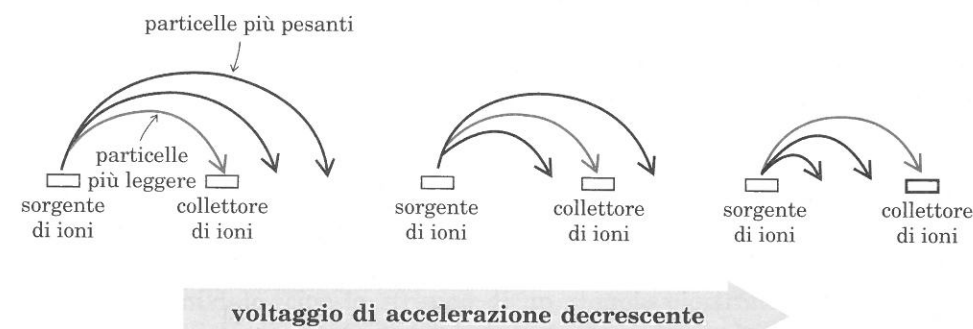


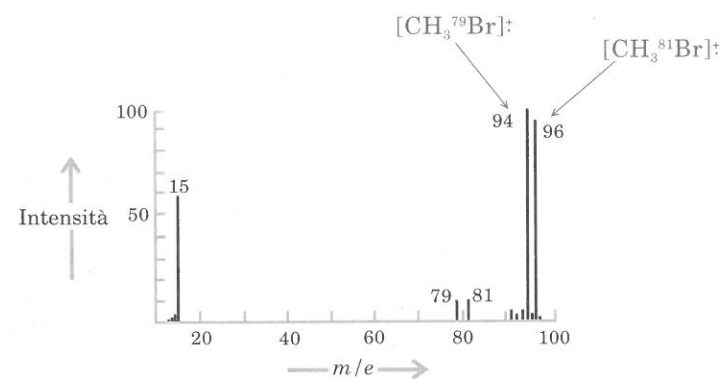
FIGURA 21.10 Diagramma di uno spettrometro di massa.

accelerano le particelle cariche positivamente. (Le particelle neutre o negative non sono accelerate e vengono portate via dalle pompe a vuoto.) Dopo esser passate attraverso gli elettrodi acceleratori, le particelle positive passano nel *tubo analizzatore* nel quale vengono deviate, secondo varie traiettorie, da un campo magnetico.

Il raggio della traiettoria curva dipende dalla velocità delle particelle, e questa, a sua volta, dipende dalla forza del campo magnetico, dal voltaggio che provoca l'accelerazione e dal rapporto m/e della particella. A parità di intensità del campo e di differenza di potenziale, le particelle di rapporto m/e più grande percorrono una traiettoria più ampia, mentre le particelle a m/e più basso percorrono una traiettoria meno ampia (Figura 21.11). Il passaggio continuo attraverso il tubo analizzatore di particelle cariche positivamente segue questo schema: particelle con m/e maggiore sono in una traiettoria a raggio più grande di quello delle particelle a m/e minore.

Se si diminuisce in modo lento e graduale il voltaggio che provoca l'accelerazione, la velocità di tutte le particelle diminuisce, e così pure diminuisce il raggio di tutte le traiettorie. Operando in questo modo, si riesce a far arrivare sul collettore per prime le particelle a m/e minore e, successivamente, quelle a m/e gradualmente più elevato. La Figura 21.11 schematizza l'effetto della diminuzione di accelerazione sul cammino di particelle aventi tre diversi valori di m/e . (Lo stesso effetto si può ottenere aumentando la forza del campo magnetico, invece di diminuire il voltaggio d'accelerazione.)

FIGURA 21.11 Man mano che si diminuisce l'accelerazione, giungono sul collettore particelle di m/e maggiore.

FIGURA 21.12 Spettro di massa del bromometano, CH_3Br .

SEZIONE 21.8

Gli isotopi nella spettrometria di massa

La sensibilità degli spettrometri di massa è molto elevata, e la separazione dei segnali di particelle che differiscono di un'unità di massa è netta. Il peso molecolare di CH_3Br è 94,9 (15 unità di massa per CH_3 e 79,9 per Br): tuttavia, lo spettro di massa di CH_3Br (Figura 21.12) non presenta un picco dello ione molecolare a $m/e = 94,9$, bensì due picchi, uno a $m/e = 94$ e uno a $m/e = 96$.

La presenza di due picchi è dovuta al fatto che il bromo esiste in natura in due forme isotopiche, una di massa atomica 79 e l'altra di massa atomica 81. Per calcolare il peso molecolare di un composto contenente bromo, abitualmente usiamo la media ponderale delle due masse atomiche (79,9). Uno spettrometro di massa, invece, rivela le particelle contenenti l'uno o l'altro isotopo come specie distinte. In spettroscopia di massa, quindi, non possiamo riferirci ai pesi atomici medi che usiamo per calcolare la stechiometria di una reazione.

La Tabella 21.4 elenca i più comuni isotopi naturali e la loro abbondanza relativa. Il bromo presente in natura è una miscela di 50,5% di bromo 79, e 49,5% di bromo 81. Particelle contenenti bromo danno, per ciascuna struttura, una coppia di picchi, approssimativamente della stessa intensità, con una differenza di due unità di massa. Si considera ione molecolare la particella contenente l'isotopo di massa minore; il picco dell'altra particella è indicato come **picco M+2** (ione molecolare più due unità di massa).

TABELLA 21.4 Abbondanza naturale di alcuni isotopi.

| Isotopo | Abbondanza, % | Isotopo | Abbondanza, % | Isotopo | Abbondanza, % |
|------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| ^1H | 99.985 | ^2H | 0.015 | | |
| ^{12}C | 98.89 | ^{13}C | 1.11 | | |
| ^{14}N | 99.63 | ^{15}N | 0.37 | | |
| ^{16}O | 99.76 | ^{17}O | 0.04 | ^{18}O | 0.20 |
| ^{32}S | 95.0 | ^{33}S | 0.76 | ^{34}S | 4.2 |
| ^{19}F | 100 | | | | |
| ^{35}Cl | 75.5 | | | ^{37}Cl | 24.5 |
| ^{79}Br | 50.5 | | | ^{81}Br | 49.5 |
| ^{127}I | 100 | | | | |

Il cloro presente in natura è una miscela di cloro 35 (75,5%) e cloro 37 (24,5%). Si considera ione molecolare la particella contenente cloro 35; la particella contenente cloro 37 dà il picco $M + 2$, che ha un'intensità circa un terzo di quella del picco molecolare.

I più comuni elementi presenti nei composti organici (tranne Cl e Br) esistono in natura prevalentemente come un singolo isotopo. Per esempio, il carbonio è per il 98,89% carbonio 12, e l'idrogeno è per il 99,985% idrogeno 1. Ecco perché, anche in spettroscopia di massa, ci riferiamo al carbonio 12, trascurando il minuscolo contenuto di carbonio 13. Lo spettro di massa ci rivela, tuttavia, la presenza di isotopi dei comuni elementi, attraverso la moltitudine di piccoli picchi che compaiono a lato dei picchi più grandi (vedi, ad esempio, i piccoli picchi a lato dei picchi a $m/e = 94$ e $m/e = 96$, nella Figura 21.12).

PROBLEMI PER LO STUDIO

21.9 Calcolate il valore m/e dello ione molecolare di ciascuno dei seguenti composti: (a) etano; (b) 1,2-dicloroetano; (c) etanolo; (d) *p*-bromofenolo.

21.10 La Figura 21.13 contiene gli spettri di massa di quattro composti. Quale contiene Br? Quale contiene Cl?

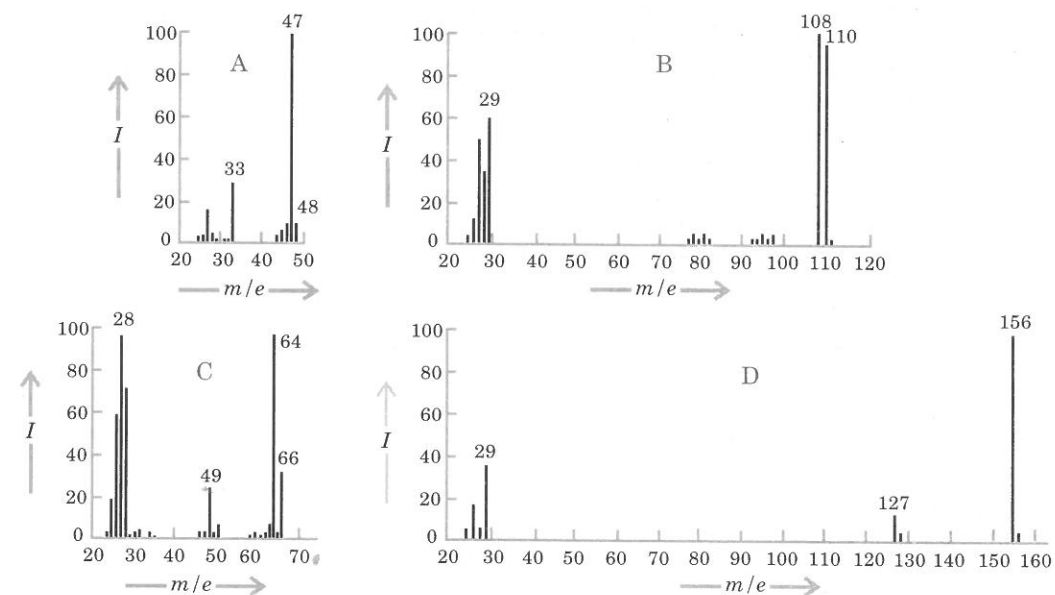


FIGURA 21.13 Spettri di massa per il Problema 21.10

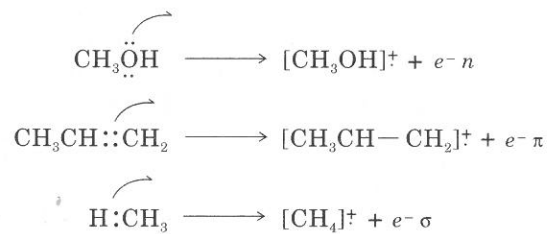
SEZIONE 21.9

Ionizzazione e frammentazione in spettrometria di massa

In uno spettrometro di massa, la prima reazione di una molecola è la ionizzazione iniziale, cioè lo strappo di un singolo elettrone, che dà lo ione molecolare. Il picco di questo radicale ione si trova generalmente all'estremità destra del grafico, e può permetterci di conoscere il peso molecolare del composto.

(Si tratta del peso molecolare esatto di una molecola che contiene singoli isotopi, e non di un peso molecolare medio).

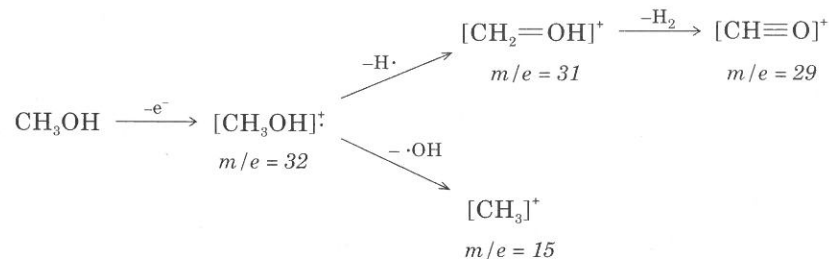
Non è facile stabilire quale elettrone venga strappato ad una molecola. Dovrebbe trattarsi di quello «meno legato», cioè di un elettrone di un orbitale molecolare di energia relativamente più elevata. Se la molecola possiede elettroni non condivisi (n), perde uno di questi; se non vi sono elettroni n , viene strappato un elettrone π ; se non sono presenti né elettroni n né elettroni π , lo ione molecolare potrà formarsi con lo strappo di un elettrone sigma.



Dopo l'iniziale ionizzazione, lo ione molecolare subisce frammentazione, cioè perde radicali liberi e piccole molecole neutre.

Uno ione molecolare non si frammenta in modo casuale, ma tende a dare i frammenti più stabili. Nelle equazioni che rappresentano la frammentazione, si omettono, per consuetudine, i radicali liberi prodotti, perché lo spettrometro di massa non li rivela.

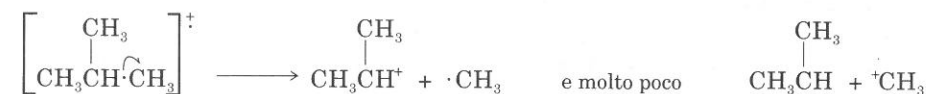
Riprendiamo ora in esame lo spettro di massa del metanolo (Figura 21.9). Notiamo tre picchi principali a m/e 29; 31; 32. Dalle masse possiamo dedurre la struttura dei frammenti. Il picco M^+ (32) deriva dalla perdita di un elettrone. Il picco a 31 deve derivare dalla perdita di H (massa = 1). Il picco a 29 corrisponde alla perdita di altri due atomi di H. A che cosa può essere dovuto il picco a 15? Deve corrispondere alla perdita di $\cdot\text{OH}$ dallo ione molecolare.



Può esservi qualche diversa frammentazione? Ad esempio, può lo ione molecolare perdere H^+ e dare $[\text{CH}_3\text{O}]^+$? Ciò è possibile, ma noi non lo sappiamo, poiché solo le particelle cariche positivamente possono essere accelerate e rivelate.

A. Conseguenze della ramificazione

La ramificazione della catena idrocarburica è un sito preferenziale di frammentazione, per la maggiore stabilità dei radicali ioni secondari e dei carbocationi secondari, in confronto a radicali ioni e carbocationi primari. La stabilità relativa dei carbocationi è un fattore più importante della stabilità relativa dei radicali liberi. Per esempio, lo ione molecolare che deriva dal metilpropano si frammenta in modo preponderante in catione isopropile e radicale metile (e non viceversa).

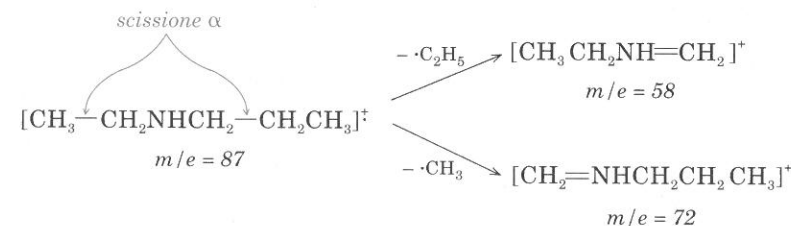


PROBLEMA PER LO STUDIO

21.11 Indicate lo ione molecolare e i principali frammenti cationici che vi attendete dalla ionizzazione di: (a) 2-metil-pentano; (b) 2,2-dimetilpropano; (c) 1-pentene.

B. Effetto di un eteroatomo e di un gruppo carbonilico

Prendiamo ora in esame lo spettro di massa della N-etilpropilammina (Figura 21.14). Lo ione molecolare ha $m/e = 87$. La frammentazione di questo ione molecolare avviene in posizione α all'atomo di azoto e dà frammenti di $m/e = 58$ (perdita di un etile) e 72 (perdita di un metile). Questo tipo di frammentazione, detta *scissione α* , è frequente per ammine ed esteri.



La scissione α è favorita perché produce un catione stabilizzato per risonanza:



Analoga frammentazione coinvolge il legame adiacente ad un gruppo carbonilico (o ad un atomo di ossigeno) poiché si forma un catione stabilizzato per risonanza.

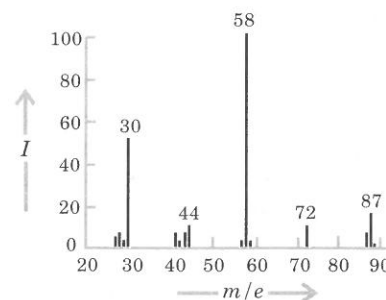
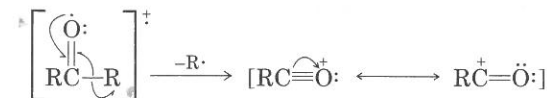


FIGURA 21.14 Spettro di massa dell'N-etilpropilammina, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

PROBLEMA PER LO STUDIO

21.12 Individuate la struttura dell'etere il cui spettro di massa è riportato in Figura 21.15.

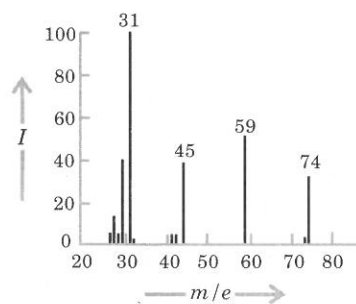
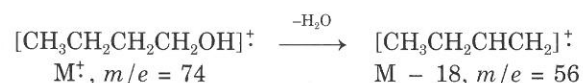


FIGURA 21.15 Spettro di massa dell'etere del Problema 21.12.

C. Perdita di molecole piccole

Uno ione molecolare perde molto facilmente molecole piccole, stabili, quali H_2O , CO_2 , CO , C_2H_4 . Ad esempio, un alcol perde facilmente H_2O e presenta un picco avente 18 unità di massa di meno dello ione molecolare, il **picco M-18**. Per molti alcoli l'eliminazione di acqua è così facile, che il picco dello ione molecolare non si vede affatto. Lo spettro del butanolo-1 (Figura 21.16) è rappresentativo del comportamento degli alcoli in spettroscopia di massa.



D. Trasposizione di McLafferty

La **trasposizione di McLafferty** riguarda lo ione molecolare di composti carbonilici aventi almeno un atomo di H in γ al gruppo carbonilico. In conseguenza del riassetto, lo ione molecolare può frammentarsi e perdere una molecola di alchene.

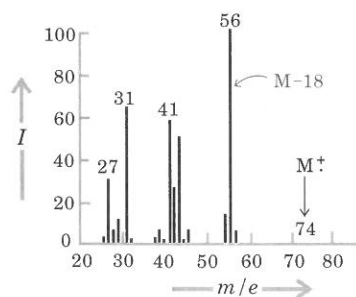
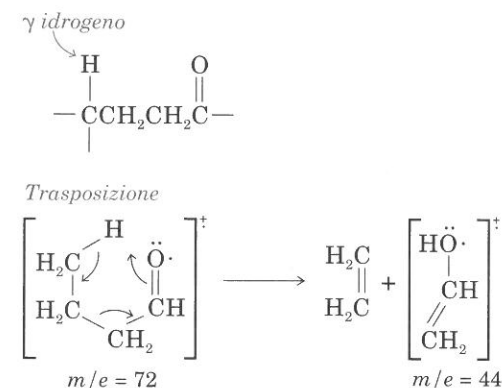
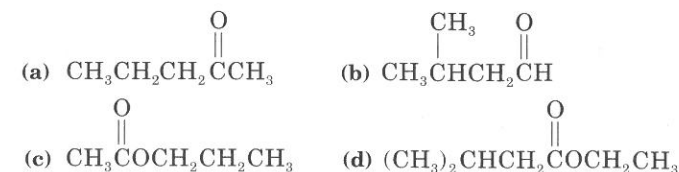


FIGURA 21.16 Spettro di massa del butanolo-1.



PROBLEMA PER LO STUDIO

21.13 Prevedete i valori di m/e dei prodotti di trasposizione di McLafferty dei seguenti composti:



Sommarìo

L'assorbimento di luce ultravioletta (200-400 nm) o visibile (400-750 nm) provoca **transizioni elettroniche**, cioè promozione di elettroni da orbitali dello stato fondamentale a orbitali di energia più elevata. La lunghezza d'onda di assorbimento (λ) è inversamente proporzionale all'energia richiesta per la transizione. Uno spettro uv o visibile è un grafico di **assorbanza (A)** o di **estinzione molare (ϵ)** a varie lunghezze d'onda (λ), in cui $\epsilon = A/cl$. La posizione di massimo assorbimento è riportata come λ_{max} .

Sono importanti le transizioni elettroniche $\pi \rightarrow \pi^*$, caratteristiche dei sistemi coniugati, e quelle $n \rightarrow \pi^*$. Se la coniugazione aumenta, λ_{max} si sposta verso lunghezze d'onda più lunghe. Sono colorati i composti che assorbono a lunghezze d'onda più lunghe di 400 nm; il colore che noi vediamo è **complementare** di quello assorbito.

Il meccanismo della **visione** implica la trasformazione del retinale 11-*cis* della rodopsina in retinale tutto *trans*.

I **coloranti** sono sostanze colorate che aderiscono a tessuti, sostanze, ecc. Gli **indicatori acido-base** sono composti che cambiano colore per reazione con un acido o una base. Il cambiamento di colore è dovuto ad un cambiamento del sistema coniugato, e quindi della lunghezza d'onda dell'assorbimento.

La **fotochimica** studia i cambiamenti fisici (ad esempio la fluorescenza) e chimici, provocati dall'assorbimento di luce uv o visibile. Tra le reazioni fotochimiche ricordiamo: isomerizzazione *cis-trans*; dimerizzazione di composti poli-insaturi; fotolisi di composti carbonilici; fotoriduzione di arilchetoni.

TABELLA 21.5 Sommario di modi di frammentazione in spettroscopia di massa.

| Frammentazione | Tipo di reazione |
|--|---|
| Alcani: | |
| $[R_2CH^+CH_3] \xrightarrow{-CH_3} R_2CH^+$ | fissione di legame σ e formazione del carbocatione più stabile |
| Ammine ed eteri: | |
| $[R^+CH_2-NR'_2] \xrightarrow{-R} CH_2=NR'_2$ | fissione α |
| $[R^+CH_2-OR'] \xrightarrow{-R} CH_2=OR'$ | fissione α |
| Composti carbonilici: | |
| $[RC(=O)Y]^+ \xrightarrow{-Y} RC^+=O$ | fissione α |
| $[R_2CCH_2CH_2C(=O)Y]^+ \xrightarrow{-R_2C=CH_2} [CH_2=C(OH)Y]^+$ Y = H, R', OH, OR' etc. | trasposizione di Mc Lafferty ^a |
| Alcoli: | |
| $[R_2CHCH_2OH]^+ \xrightarrow{-H_2O} [R_2C=CH_2]^+$ | perdita di H ₂ O |

^a Nelle trasposizioni di chetoni o esteri in cui Y contiene un idrogeno γ , si possono osservare prodotti provenienti da due diverse trasposizioni.

Uno **spettro di massa** è un grafico che riporta **abbondanza e rapporto massa su carica (m/e)** di particelle cariche positivamente, risultanti dal bombardamento di un composto con elettroni di alta energia. La rimozione di un elettrone dalla molecola di un composto genera lo **ione molecolare**: questo radicale ione può perdere atomi, ioni, radicali e piccole molecole, per dare svariati prodotti di frammentazione. La Tabella 21.5 riassume alcuni modi di frammentazione.

Problemi

21.14 Un chimico ha preparato 1,3,5-esatriene e 1,3,5,7-ottatetraene e li ha posti in due diversi contenitori. Sbadatamente, ha dimenticato di etichettarli. Come si potrebbe differenziarli mediante spettroscopia uv?

21.15 Per quali delle seguenti paia di composti ritenete si possa distinguere tra una sostanza e l'altra mediante spettroscopia uv?



21.16 Calcolate il coefficiente d'estinzione molare dei seguenti composti alle specifiche lunghezze d'onda:

(a) adenina (soluzione $9.54 \times 10^{-5} M$, cella 1 cm): assorbanza 1.25 a 263 nm
(b) cicloesano (soluzione 0.038M, cella 1 cm): assorbanza 0.75 a 288 nm

21.17 Il 3-buten-2-one presenta massimi di assorbimento uv a 219 e 324 nm.
(a) Perché ci sono due massimi? (b) Quale pensate abbia il maggior ϵ_{max} ?

21.18 Sugerite i tipi di transizioni elettroniche che possono provocare assorbimento uv in ciascuno dei seguenti composti:

(a) 2,4 ottadiene (b) 2-cicloesene (c) anilina (d) formaldeide

21.19 Disponete i seguenti composti in ordine di crescente λ_{max} : (a) benzene (b) bifenile ($C_6H_5-C_6H_5$); (c) stirene ($C_6H_5CH=CH_2$); (d) stilbene ($C_6H_5CH=CHC_6H_5$).

21.20 Un liquido di formula bruta C_5H_8 presenta un λ_{max} a circa 220 nm nello spettro uv. Indicate probabili strutture per questo composto.

21.21 Spiegate perché il *trans*-stilbene ($C_6H_5CH=CHC_6H_5$) ha λ_{max} 295 nm mentre il *cis*-stilbene ha λ_{max} 280 nm.

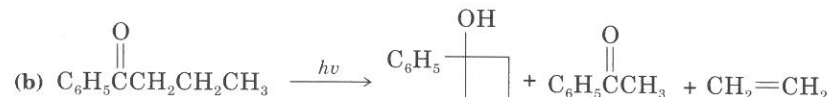
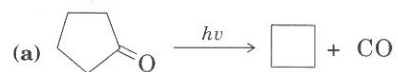
21.22 Il *blu di indofenolo* è un colorante al tino che viene applicato ai tessuti e poi trasformato, per ossidazione, in un colore blu, insolubile. Scrivete la struttura della forma ossidata.

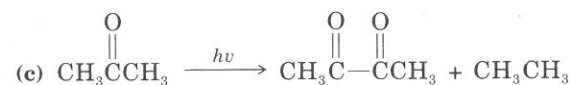


21.23 Il *rosso fenolo* è un indicatore acido-base, giallo a pH 6 e rosso a pH 9. Scrivete le strutture di questo composto (anche le strutture di risonanza).

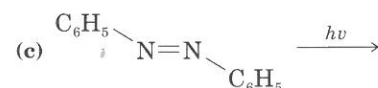
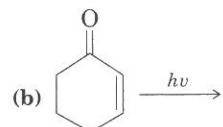


21.24 Le seguenti reazioni procedono attraverso meccanismi di tipo Norrish I o II. Proponete quella che ritenete più probabile.

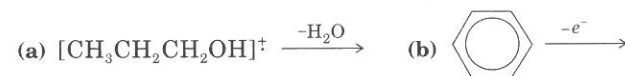




21.25 Prevedete i prodotti di ciascuna delle seguenti reazioni foto-indotte:



21.26 Completate le seguenti equazioni:



21.27 Per ciascuno dei seguenti composti, indicate le strutture e i valori m/e dello ione molecolare e dei possibili prodotti di frammentazione carichi positivamente: (a) etil isopropil etere; (b) etil isobutil etere; (c) 2-cloropropano; (d) 2,5-dimetilbenzene; (e) 2-propanolo; (f) 4-ciclopentil-butanale (solo il frammento di McLafferty).

21.28 Suggeste la struttura dei frammenti ed il tipo di frammentazione che spieghino la comparsa dei seguenti picchi negli spettri di massa dei composti:

- (a) *n*-butano, $m/e = 58, 57, 43, 29, 15$
 (b) benzamide, $m/e = 121, 105, 77$
 (c) 1-bromopropano, $m/e = 124, 122, 43, 29, 15$
 (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $m/e = 122, 121, 91, 77$
 (e) 5-metil-2-esanone, $m/e = 71, 58, 43$

Problemi di riepilogo

21.29 Con quali reagenti si può sintetizzare il colorante azoico giallo *Crisammia G*?



21.30 Suggeste una sintesi dell'indicatore metilarancio (Sezione 21.4B) dal benzene.

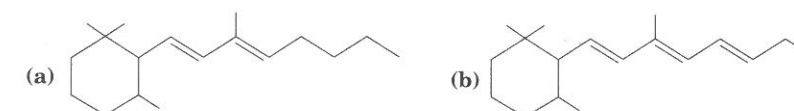
21.31 Lo spettro di massa della nicotina (Sezione 19.3) presenta i picchi principali a $m/e = 162 (M^{\ddagger})$, 161, 133, 84. Scrivete equazioni per programmare la formazione dei corrispondenti frammenti.

21.32 La *fosforescenza* è l'emissione di luce da parte di una molecola che ritorna dallo stato eccitato T_1 allo stato fondamentale. Confrontando fosforescenza e fluorescenza di uno stesso composto, spiegate quale delle due vi attendete a frequenza più alta.

21.33 Negli spettri uv dei polieni, si ha un incremento di circa 30 nm per ogni doppio legame coniugato. Dai seguenti valori osservati per vari dieni, desumete come varia λ_{max} in funzione del grado di sostituzione agli atomi di carbonio sp^2 .

| Struttura | λ_{max} , nm |
|--|----------------------|
| $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ | 217 |
| $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ | 223 |
| $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$ | 227 |
| $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CHCH}_3$ | 227 |

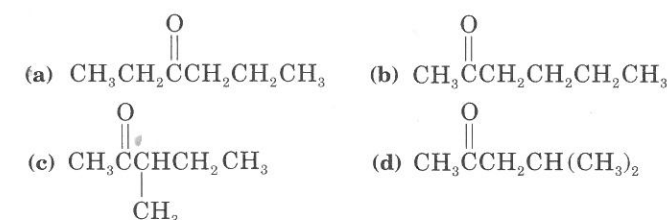
21.34 Utilizzando i dati del Problema 21.33, prevedete i valori di λ_{max} dei seguenti polieni.



21.35 Prevedete i valori di λ_{max} indicati con (a), (b), (c).

| Struttura | λ_{max} , nm | Struttura | λ_{max} , nm |
|---|----------------------|---|----------------------|
| $\text{CH}_2=\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ | 219 | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ | (a) |
| $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ | 224 | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ | (b) |
| | | $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ | (c) |

21.36 Un chetone ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$) dà il saggio dello iodoformio ed ha uno spettro di massa con i seguenti picchi principali: 100, 85, 57, 43. Quale dei seguenti composti è compatibile con i dati osservati?



21.37 Lo spettro infrarosso di un composto (costituito esclusivamente da C, H, O) presenta forte assorbimento a 1724 cm^{-1} ($5,8 \mu\text{m}$), 1388 cm^{-1} ($7,2 \mu\text{m}$) e 1231 cm^{-1} ($8,1 \mu\text{m}$) (oltre ad assorbimenti meno intensi). Lo spettro di ^1H rmn presenta un unico singoletto a 2,1 ppm. Lo spettro di massa ha picchi principali a 58 e 43 m/e . Identificate il composto.

21.38 Le Figure 21.17-21.19 presentano gli spettri ir, ^1H nmr, e di massa di tre composti (A-C); identificate le loro strutture.

21.39 Il composto A è un terpenoide, con un unico centro chirale (di configurazione S), che costituisce un importante componente dell'olio essenziale di rosa e di geranio. Scoprite la struttura utilizzando i quattro spettri di Figura 21.20.

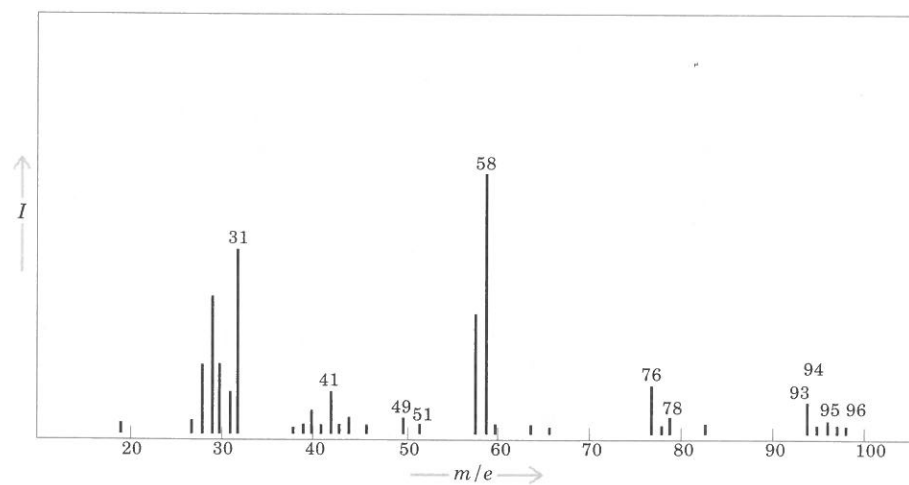
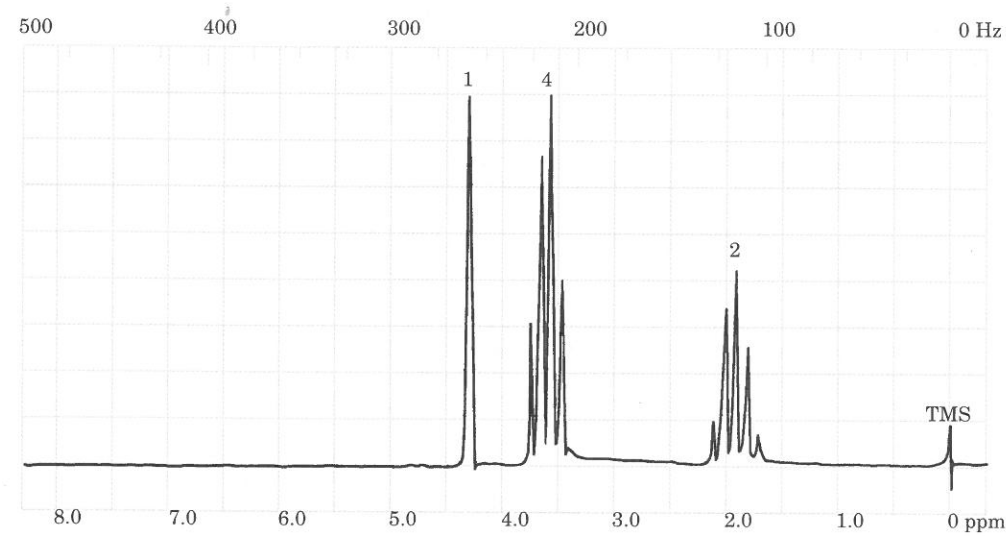
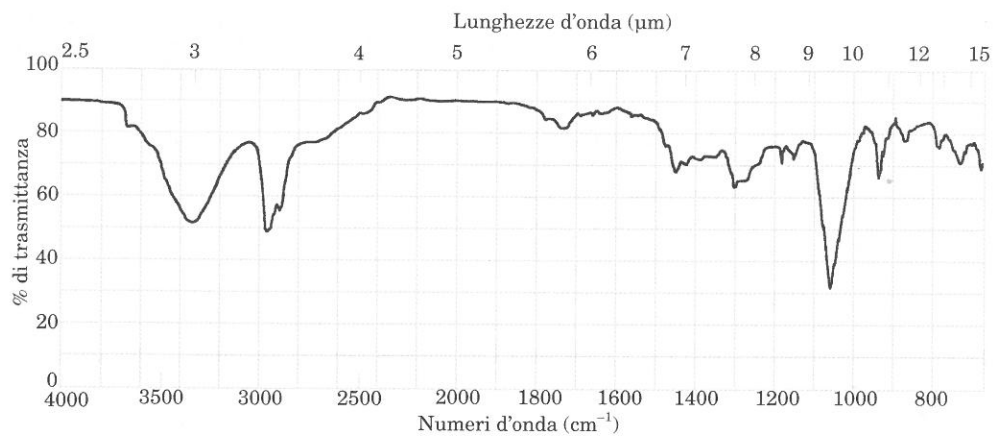


FIGURA 21.17 Spettri del composto A, Problema 21.38.

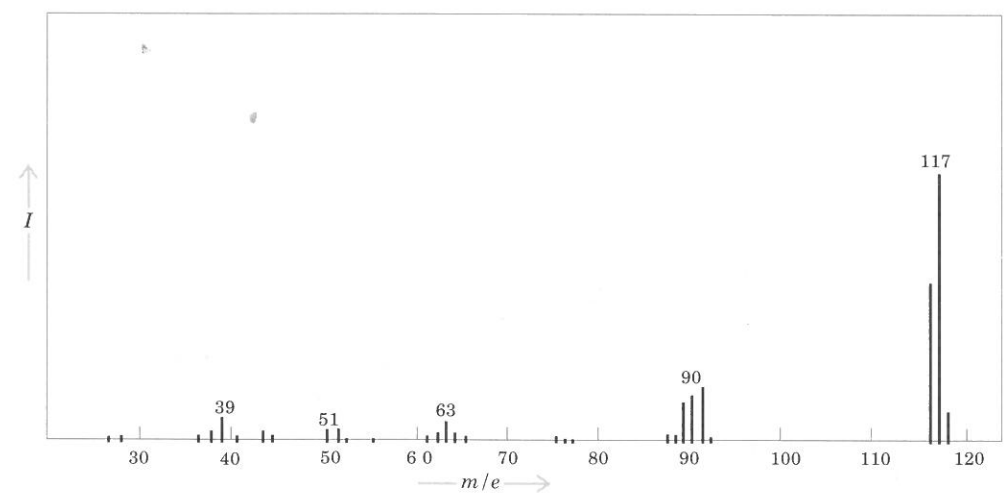
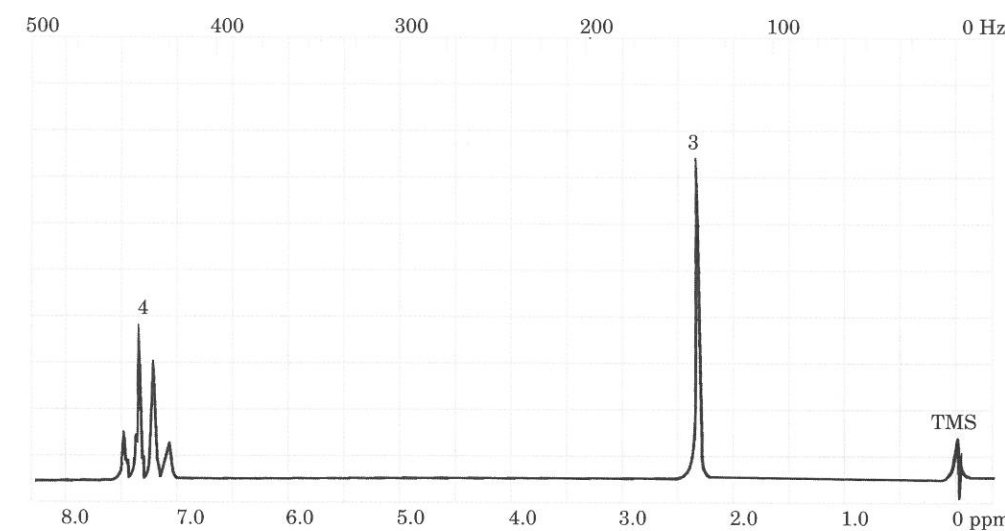
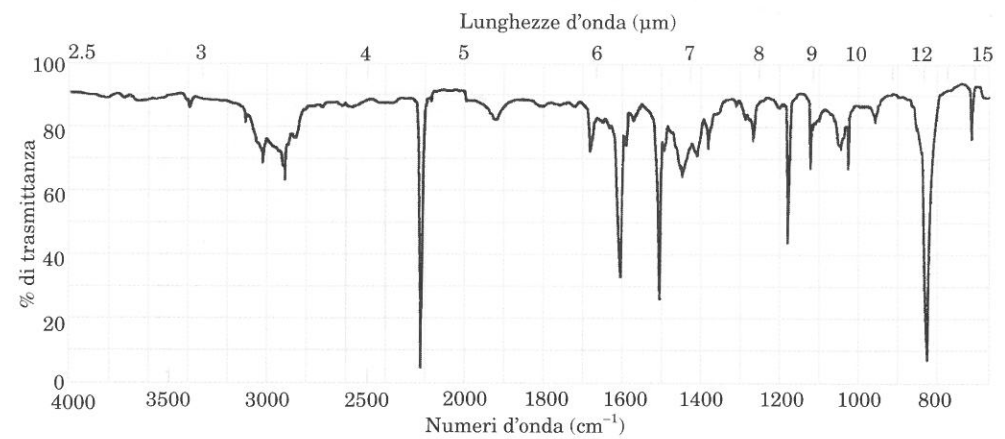


FIGURA 21.18 Spettri del composto B, Problema 21.38.

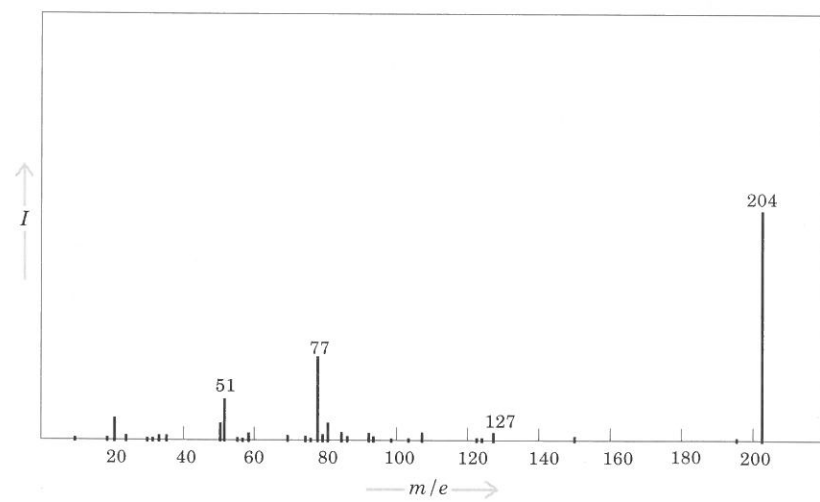
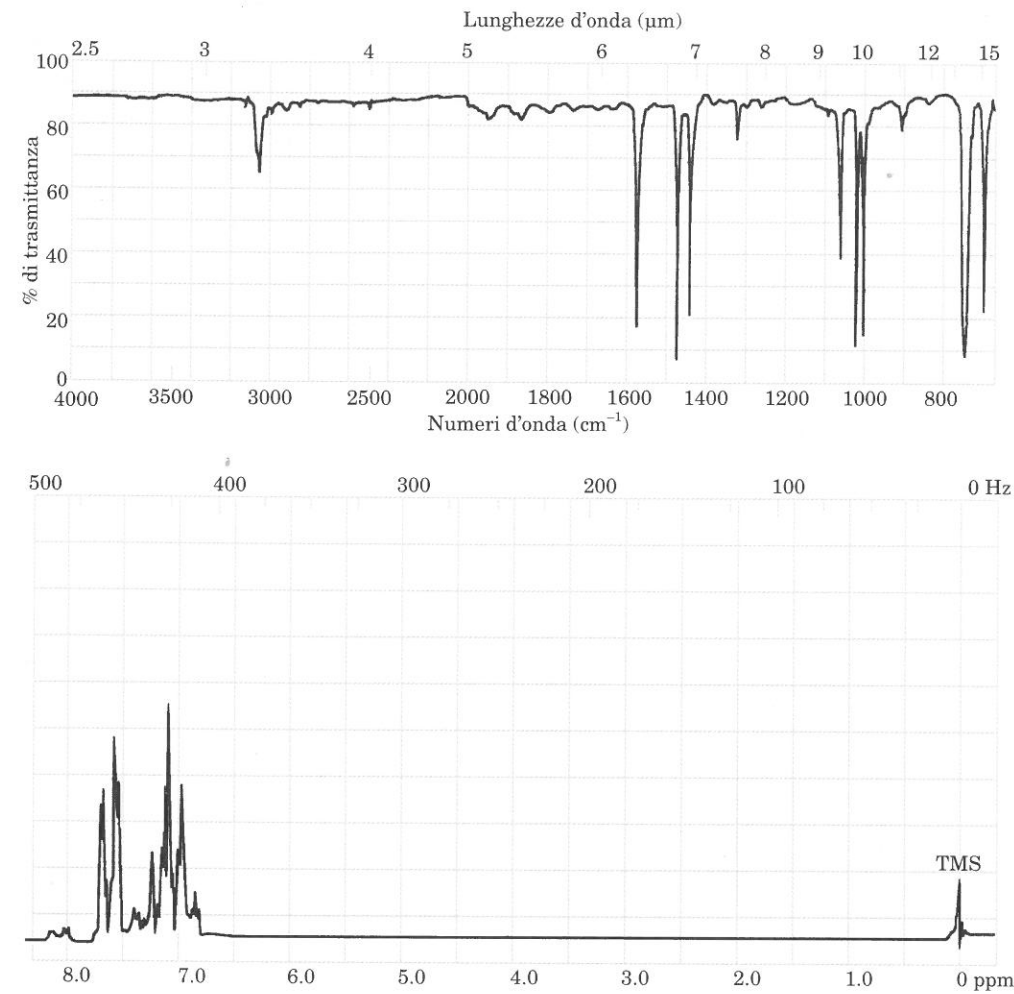


FIGURA 21.19 Spettri del composto C, Problema 21.38.

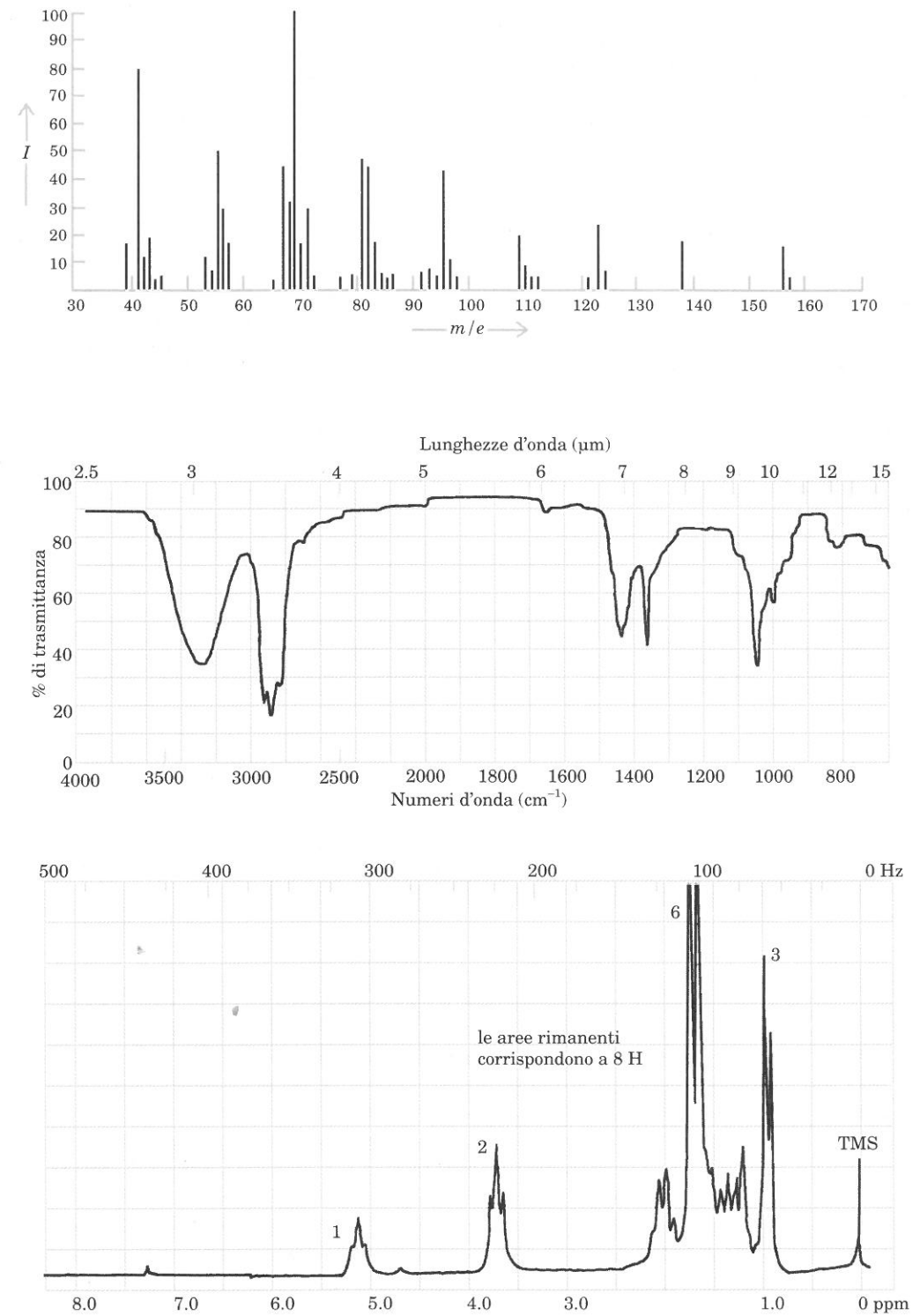
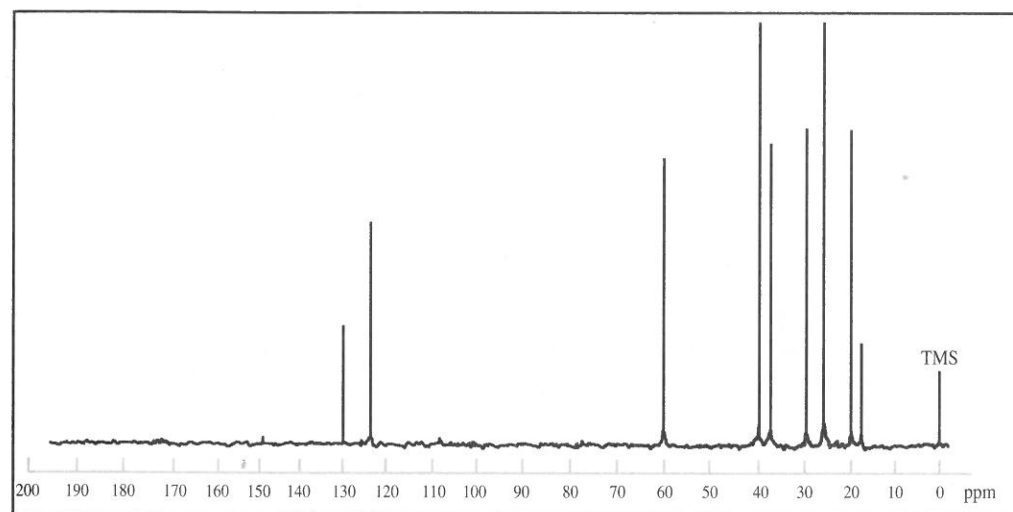


FIGURA 21.20 Spettri del composto A, Problema 21.39.(continua)

FIGURA 21.20 (continuazione) Spettro ^{13}C rmn del composto A, Problema 21.39.

22 ▼

Carboidrati

I carboidrati sono composti naturali costituiti di carbonio, idrogeno e ossigeno. Molti di essi hanno formula empirica CH_2O ; il glucosio, ad esempio, ha formula molecolare $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (sei volte CH_2O). Il nome “carboidrati” deriva dal rapporto tra gli elementi, a causa del quale erano stati considerati “idrati di carbonio”; da circa un secolo la loro struttura è stata chiarita, con la dimostrazione che si tratta di poliossi-aldeidi, poliossi-chetoni e loro derivati.

Le proprietà dei carboidrati sono molto varie: sono carboidrati il *saccarosio* (lo zucchero comune) e il *cotone*. Le differenze di proprietà sono dovute soprattutto alla diversa complessità molecolare. I **monosaccaridi** (zuccheri semplici) non sono suscettibili di idrolisi a carboidrati aventi molecole più piccole. La Figura 22.1 riporta formule tridimensionali e proiezioni di Fischer di cinque dei più importanti monosaccaridi (rivedete le proiezioni di Fischer in Sezione 4.6C.)

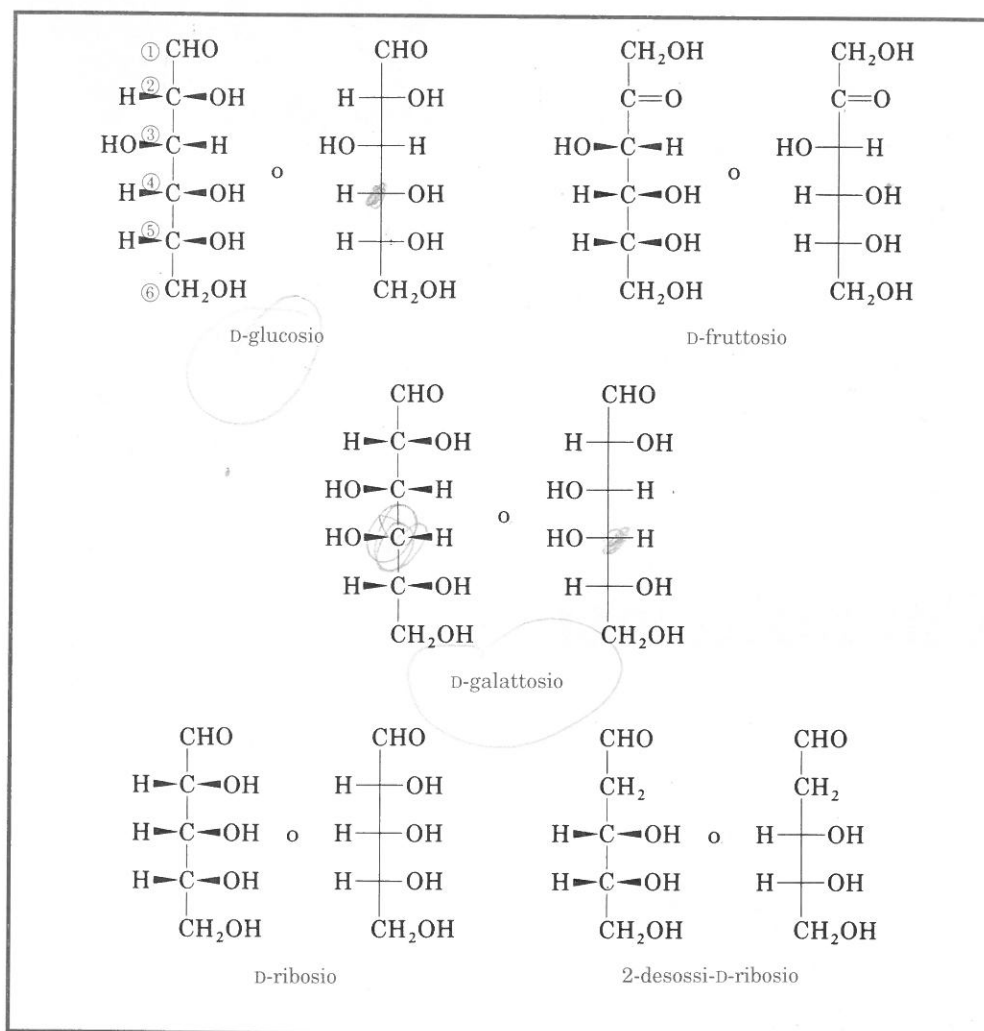
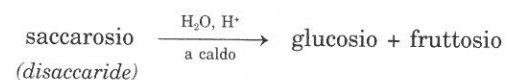
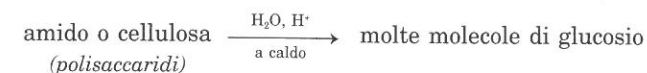


FIGURA 22.1 Alcuni importanti monosaccaridi.

I carboidrati più complessi sono dimeri, trimeri, polimeri. Un **disaccaride** ha le molecole costituite da due unità di monosaccaride; il saccarosio, ad esempio, è un disaccaride: per idrolisi si scinde in glucosio e fruttosio. Monosaccaridi e disaccaridi sono solubili in acqua e hanno, generalmente, sapore dolce.



I carboidrati che contengono da due a otto unità di monosaccaride sono indicati come **oligosaccaridi** (dal greco *oligo*, pochi), quelli composti da un numero superiore di unità, **polisaccaridi**. Tra i polisaccaridi vi sono l'*amido*, costituente dei cereali, e la *cellulosa*, costituente fibroso delle piante e principale componente del cotone.

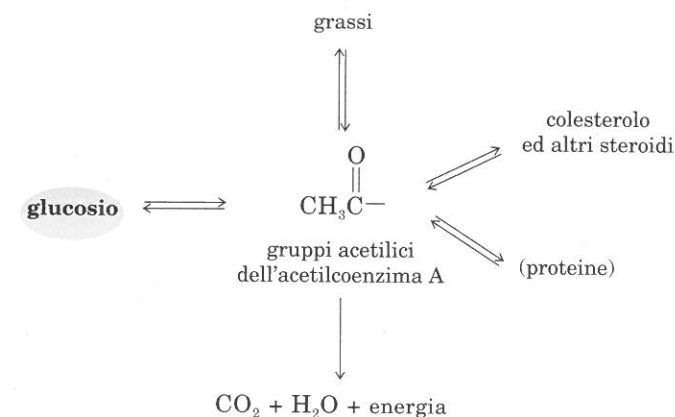


Consideriamo ora i monosaccaridi e le convenzioni più usate nella chimica dei carboidrati; vedremo poi alcuni di- e poli-saccaridi.

SEZIONE 22.1

I più comuni monosaccaridi

Glucosio. Sotto forma libera o combinata è il composto organico più diffuso in natura. È detto anche *destrosio* perché è destro-rotatorio. I mammiferi sono in grado di trasformare saccarosio, lattosio, maltosio ed amido in glucosio: questo viene utilizzato dall'organismo per produrre energia o conservato come *glicogeno* (un polisaccaride); il glicogeno viene ritrasformato in glucosio quando l'organismo richiede energia. Nell'organismo i carboidrati subiscono varie trasformazioni: in grassi (se presenti in eccesso; per questo si può diventare obesi anche con una dieta priva di grassi); in steroidi (come il colesterolo); in proteine (questa trasformazione è limitata, e richiede una fonte di azoto). Un organismo è in grado di trasformare proteine e grassi in carboidrati.



Fruttosio. È diffuso nella frutta e nel miele ed è un costituente del saccarosio. È il più dolce di tutti gli zuccheri. È levogiro, per cui viene chiamato anche *levulosio*. Il **galattosio**, legato al glucosio, è presente nel disaccaride lattosio. **Ribosio** e **desossiribosio** sono i costituenti dell'intelaiatura polimerica degli acidi nucleici. Ribosio e desossiribosio (Figura 22.1) differiscono solo perché il desossiribosio manca dell'atomo di ossigeno al carbonio 2.

SEZIONE 22.2

Classificazione dei monosaccaridi

La desinenza **osio** o **oso** viene usata per indicare i carboidrati. Tutti i monosaccaridi e molti oligosaccaridi e polisaccaridi hanno nomi comuni che terminano in *osio* (ad esempio, il saccarosio).

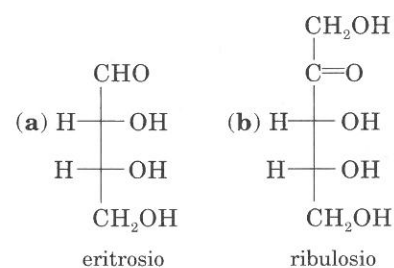
Gli **aldosi** sono monosaccaridi in cui è presente un gruppo aldeidico; sono aldosi glucosio, galattosio, ribosio, desossiribosio. I **chetosi** sono monosaccaridi in cui è presente un gruppo chetonico; ad esempio, il fruttosio.

I monosaccaridi contengono da tre a sette atomi di carbonio. Ciò viene indicato dai prefissi tri-, tetr-, ecc. Per esempio, un **triosio** è un monosaccaride a tre atomi di carbonio, un **esoso**, quale il glucosio, ne ha sei. In particolare, il glucosio è un **aldo-esoso** (aldoso a sei atomi di carbonio), ed il ribosio è un **aldo-pentoso** (aldoso a cinque atomi di carbonio).

Ai chetosi viene data, a volte, la terminazione **uloso**; il fruttosio può essere indicato come **esuloso** o **chetoesoso** (chetoso a sei atomi di carbonio).

PROBLEMA PER LO STUDIO

22.1 Applicare le indicazioni precedenti alla classificazione dei seguenti monosaccaridi.



(c) galattosio (Figura 22.1)

SEZIONE 22.3

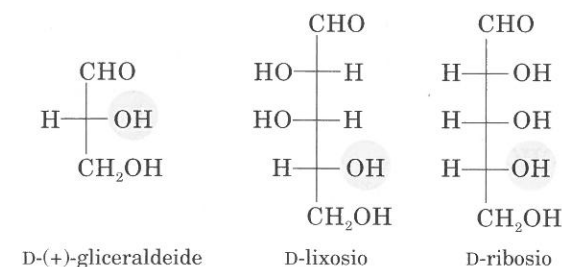
Configurazione dei monosaccaridi

Come si rileva dalla Figura 22.1, i monosaccaridi sono, strutturalmente, molto simili tra loro. Vi sono però delle differenze: ad esempio, il glucosio è un'aldeide, il fruttosio è un chetone. Altri monosaccaridi sono diastereomeri (stereoisomeri non enantiomeri): ad esempio, glucosio e galattosio sono epimeri, cioè diastereomeri che differiscono per la configurazione di uno solo dei carboni chirali.

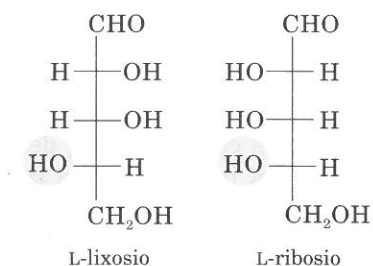
A. Configurazione D e L

Alla fine del 1800 si è trovato che nei monosaccaridi naturali l'atomo di carbonio chirale più lontano dal carbonio 1 ha la stessa configurazione del carbonio chirale della (+)-gliceraldeide. Oggi, secondo la convenzione (R)(S), chiamiamo tale configurazione (R). A quel tempo, non vi era alcuna possibilità di determinare la configurazione assoluta del carbonio chirale, ed i chimici indicavano la configurazione relativa, con il sistema D,L. (Non si confondano D,L, con le indicazioni *d,l*, usate a volte per indicare la direzione di rotazione del piano di polarizzazione della luce (Sezione 4.7A.)

Secondo il sistema D,L, fu assegnata alla (+)-gliceraldeide la configurazione avente l'OH del carbonio 2 a destra nella proiezione di Fischer (assegnazione che si dimostrò successivamente essere quella giusta). Un monosaccaride appartiene alla **serie D** se l'OH legato al carbonio chirale più lontano dal carbonio 1 si trova **a destra** nella proiezione di Fischer. (Quasi tutti i carboidrati naturali appartengono alla serie D). A ciascun monosaccaride si diede un nome: ad esempio, i due seguenti aldopentosi diastereomeri furono chiamati D-lixosio e D-ribosio.

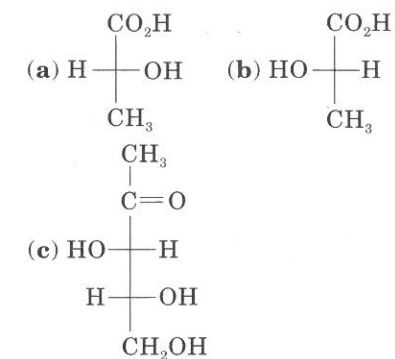


Se nella proiezione di Fischer di un carboidrato, quello stesso OH è **a sinistra**, il carboidrato appartiene alla **serie L**. I due seguenti esempi riguardano i due enantiomeri del D-lixosio e del D-ribosio.



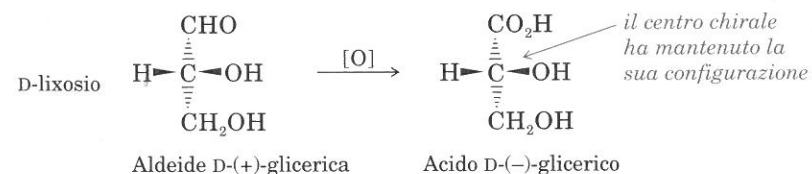
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.2 Assegnate a ciascun atomo di carbonio chirale delle seguenti proiezioni di Fischer la designazione (R) o (S) che gli spetta. Indicate, inoltre, se si tratta di un composto della serie D o L.



B. Correlazioni configurazionali

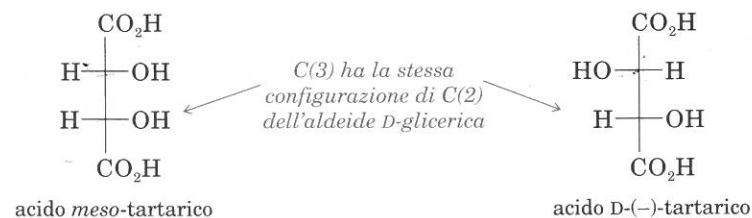
Quando i chimici non disponevano dell'analisi con i raggi X, non potevano conoscere la configurazione assoluta di un centro chirale (Sezione 4.8). Tuttavia, ricorrevano alla determinazione della configurazione relativa a quella della (+)-gliceraldeide. Accenniamo ora al procedimento che permette di correlare la configurazione di un composto alla configurazione della (+)-gliceraldeide. L'acido glicerico può essere ottenuto per ossidazione del gruppo aldeico della (+)-gliceraldeide a gruppo carbossilico: poiché l'ossidazione non coinvolge il carbonio chirale esistente, il centro chirale del prodotto ha la stessa configurazione della gliceraldeide. Anch'esso appartiene alla serie D, sebbene sia levogiro.



La configurazione relativa degli acidi tartarici è stata determinata nel 1917; mediante la serie di reazioni riportate in Figura 22.2 l'aldeide D-glicerica si trasforma in due dei tre acidi tartarici isomeri.

Nel primo passaggio l'aldeide D-glicerica reagisce con HCN e dà due cianidrine. Poiché si produce un nuovo centro chirale, si originano i due diastereomeri possibili che vengono separati. Nel secondo passaggio, ognuna delle due cianidrine diastereomere viene idrolizzata.

Nel terzo passaggio, il gruppo CH₂OH terminale viene ossidato e si formano due acidi tartarici. Il loro C(3) ha la stessa configurazione del C(2) dell'aldeide D-glicerica, poiché la serie di reazioni non ha coinvolto la configurazione di tale atomo. Il C(2) degli acidi tartarici ha, invece, le due possibili configurazioni. Uno dei due acidi tartarici formati non ruota il piano della luce polarizzata: questo è dunque l'isomero *meso*, che ha un piano di simmetria interno alla molecola. L'altro diastereomero ruota il piano della luce polarizzata (a sinistra): esso deve avere la struttura indicata.



PROBLEMA PER LO STUDIO

22.3 Che acido(i) tartarico(i) si ottiene se la serie di reazioni di Figura 22.2 si applica all'aldeide L-(-)-glicerica?

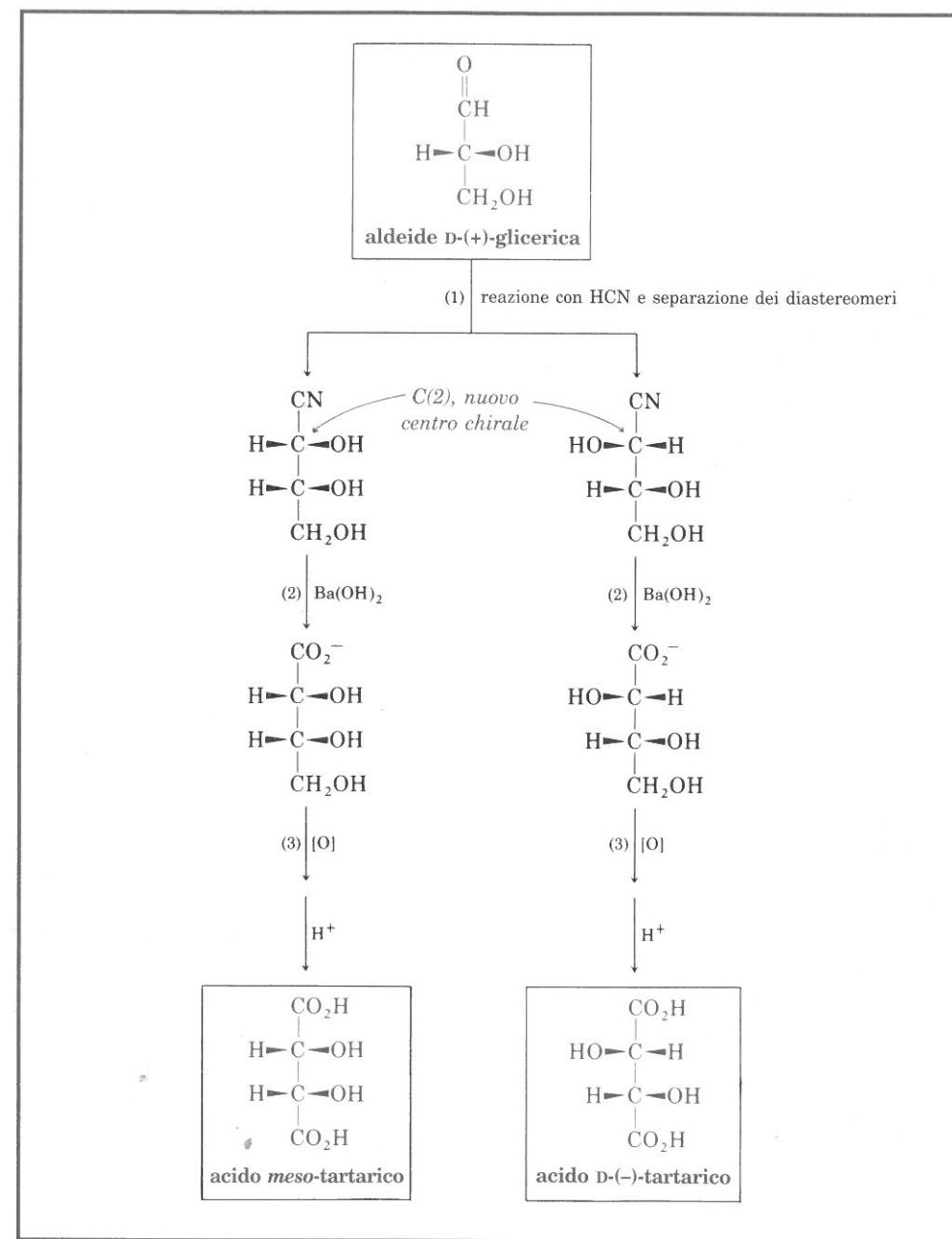
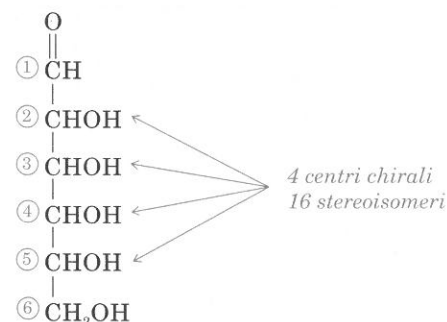


FIGURA 22.2 Determinazione della configurazione relativa degli acidi tartarici.

C. Configurazione degli aldosi

Il glucosio ha sei atomi di carbonio, quattro dei quali sono chirali (C(2), C(3), C(4), C(5)). Poiché gli atomi di carbonio terminali della molecola hanno funzionalità diverse, non può esistere alcun piano di simmetria interno; perciò questo composto ha 2⁴, cioè sedici stereoisomeri. Di questi, solo la metà appartiene alla serie D. Degli otto isomeri D, solo D-glucosio, D-galattosio e D-mannosio sono diffusi in natura.



Esaminiamo le proiezioni di Fischer di tutti i D-aldosi, dall'aldeide D-glicerina ai D-aldoesosi (Figura 22.3). Passando dall'aldo-triosio D-gliceraldeide ai tetrosi, un nuovo atomo di carbonio viene a legarsi al carbonio aldeidico; l'aggiunta di un atomo di carbonio genera un nuovo centro chirale in ogni passaggio della serie. In conclusione, l'aldeide D-glicerica dà due tetrosi, ogni tetrosio dà due pentosi, ed ogni pentoso da due esosi.

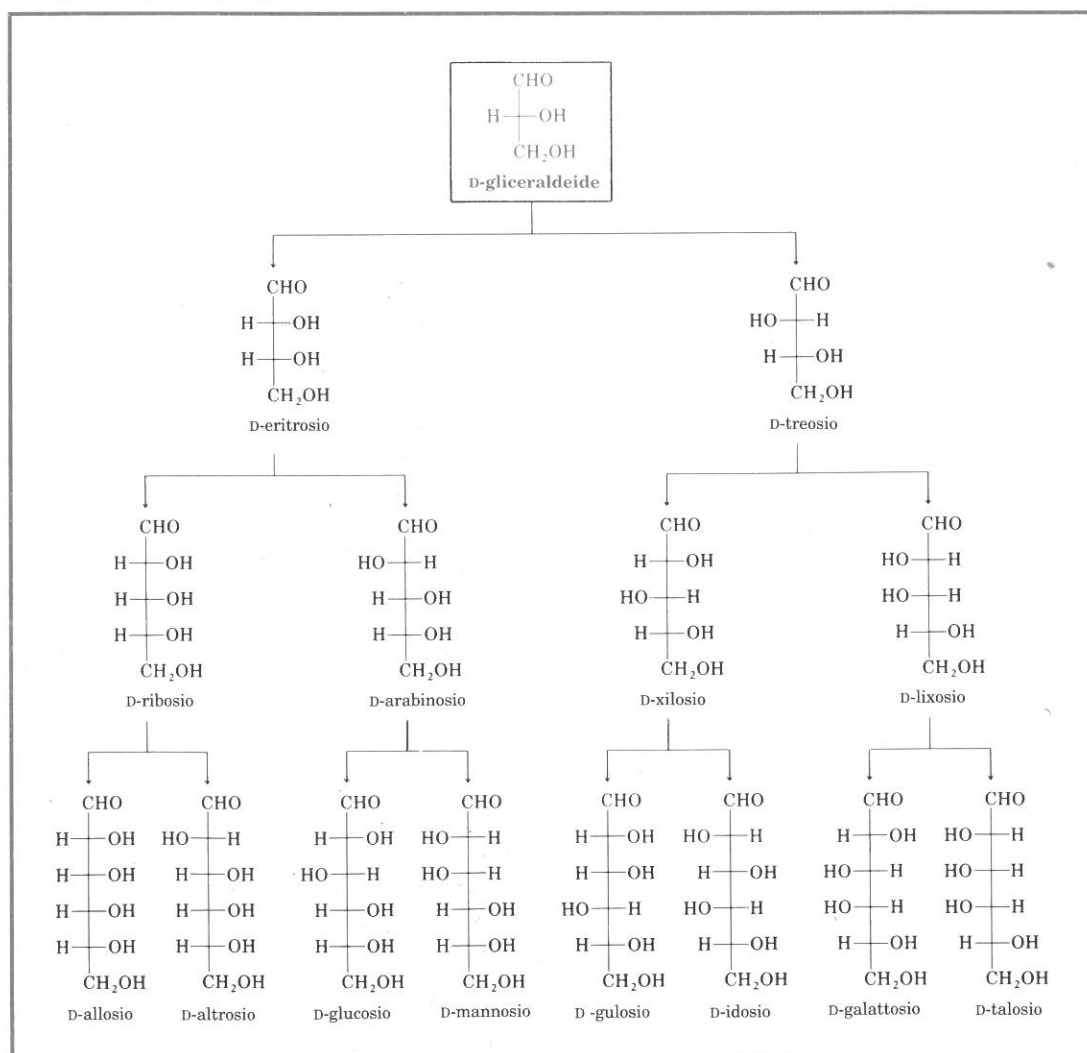


FIGURA 22.3 I D-aldosi.

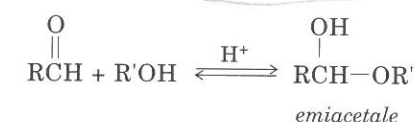
PROBLEMI PER LO STUDIO

- 22.4 Vi sono otto D-aldoesosi e otto L-aldoesosi. Scrivete le proiezioni di Fischer di L-glucosio e L-mannosio.
- 22.5 Benché gli zuccheri naturali più comuni appartengano alla serie D, l'L-arabinosio è più diffuso nelle piante del D-arabinosio. Scrivete la proiezione di Fischer dell'L-arabinosio.
- 22.6 Come si chiama l'aldoesoso che differisce dal D-glucosio solo per la configurazione del C(5)?

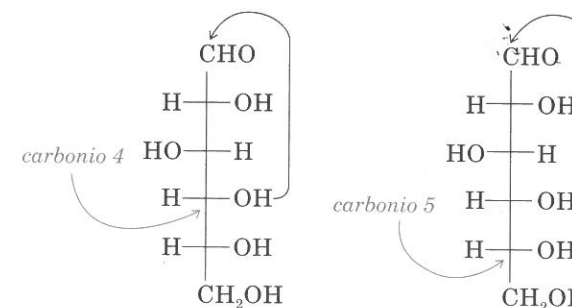
SEZIONE 22.4

Strutture cicliche dei monosaccaridi

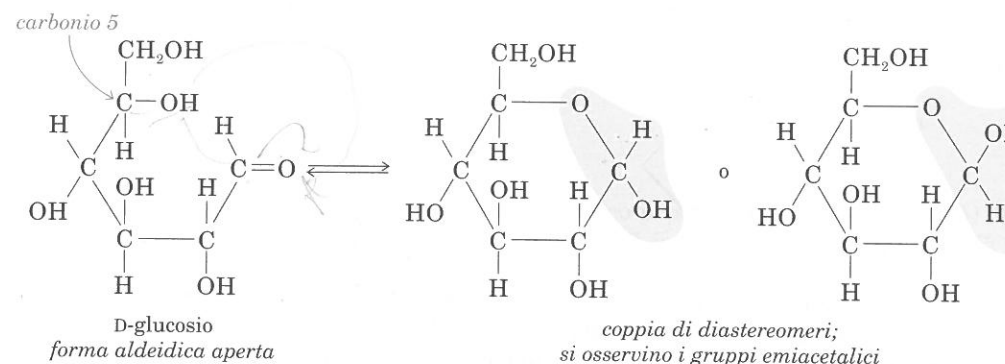
Il glucosio ha un gruppo aldeidico e vari ossidrili alcolici. In soluzione acquosa, una reazione intramolecolare lo trasforma in emiacetali ciclici. La formazione di emiacetali è una reazione generale delle aldeidi e degli alcoli (Sezione 13.5B).



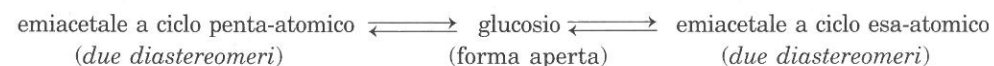
Come è indicato per il glucosio, da un aldoso si forma un emiacetale a ciclo penta-atomico se interagisce l'ossidrile al C(4), o un emiacetale a ciclo esa-atomico se interagisce l'ossidrile al C(5).



Benché le proiezioni di Fischer vadano bene per descrivere i carboidrati a catena aperta, esse non sono assolutamente adatte a rappresentare composti ciclici. Riscriviamo allora la formula del glucosio per mostrare la più importante delle reazioni di ciclizzazione, la reazione che porta ad anelli a sei termini.

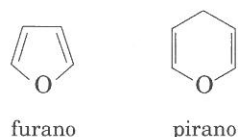


Il carbonio 1 che non è chirale nella struttura aciclica, è chirale in quella ciclica. Ecco perché la ciclizzazione dà due diastereomeri. Poiché in soluzione le strutture emiacetaliche sono in equilibrio con quella aldeidica, esse sono pure in equilibrio tra loro.



A. Cicli furanosici e piranosici

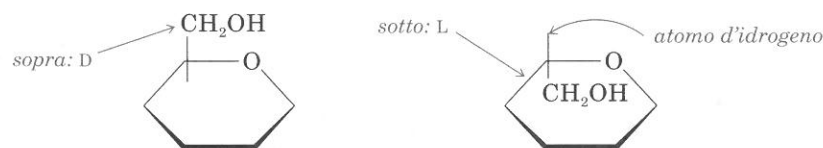
Un monosaccaride in forma emiacetalica a ciclo penta-atomico è detto **furanoso**, dal nome dell'eterociclo *furano*. Analogamente, un emiacetale a ciclo esa-atomico è detto **piranoso**, dal *pirano*. I termini furanoso e piranoso si collegano al nome del monosaccaride: si ha così D-**glucopiranosio** per il D-glucosio a ciclo esa-atomico, e D-**fruttofuranoso** per il fruttosio a ciclo penta-atomico.



Diamo rilievo all'emiacetale a ciclo esa-atomico del glucosio, perché questo sistema ciclico è predominante in questo zucchero. In soluzione, il glucosio forma preferenzialmente la forma ciclica esa-atomica poiché gli angoli di legame e la disposizione alternante dei gruppi legati sono favorevoli alla forma a sedia di questo ciclo. La forma piranosica di un monosaccaride predomina all'equilibrio in soluzione acquosa; tuttavia, la forma furanosica sembra essere incorporata enzimaticamente nei composti naturali. Ad esempio, nell'acido ribonucleico, il ribosio è presente come furanoso, non come piranoso.

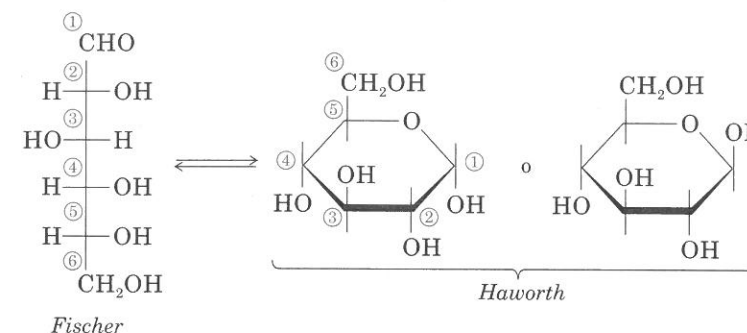
B. Formule di Haworth e formule conformazionali

Le **formule prospettiche di Haworth** sono state sviluppate per rappresentare le strutture cicliche degli zuccheri. Per convenzione, nella formula di Haworth si pone l'ossigeno ciclico nella parte lontana dall'osservatore e il carbonio anomero alla sua destra. Il gruppo $-\text{CH}_2\text{OH}$ terminale si pone sopra il piano dell'anello nella serie D e sotto il piano dell'anello nella forma L.

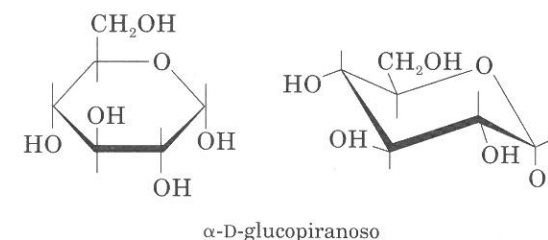


Riscriviamo ora, usando le formula di Fischer e di Haworth, le reazioni di ciclizzazione del glucosio. Ogni gruppo che sta a destra nella proiezione di Fischer sta sotto il piano nella proiezione di Haworth. Corrispondentemente, ogni grup-

po che sta a sinistra nella proiezione di Fischer, sta sopra il piano nella formula di Haworth.



La formula di Haworth è più corretta per un ciclo furanosico, quasi planare, che per un ciclo piranosico; questo, come il cicloesano, esiste principalmente nella forma a sedia, come mostra la seguente formula conformazionale. D'ora in avanti, useremo formule di Haworth e formule conformazionali.



Se un OH è sotto il piano del ciclo in una formula di Haworth, lo è anche nella formula conformazionale, e viceversa. Come per qualsiasi derivato a ciclo esa-atomico, il ciclo assume la conformazione che consente al maggior numero di gruppi di essere equatoriali.

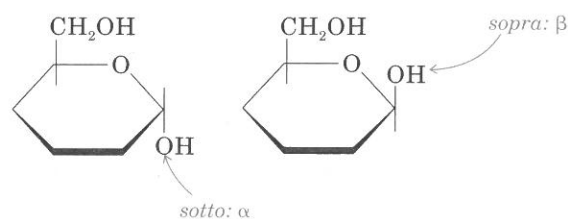
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.7 Disegnate una formula conformazionale dell'α-D-glucopiranosio in cui il gruppo CH_2OH occupa una posizione assiale.

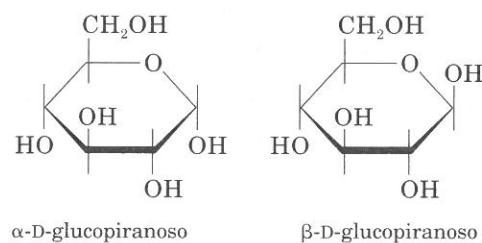
C. Anomeri

Nella formazione di un gruppo emiacetalico piranosico, l'ossidrile al C(5) del glucosio si lega al carbonio carbonilico, C(1). È importante notare che il C(1) diventa un nuovo centro chirale; si hanno, pertanto, due diastereoisomeri. Si dicono **anomeri** i monosaccaridi che differiscono tra loro per la configurazione del C(1). Il carbonio carbonilico di qualsiasi monosaccaride è detto **carbonio anomero**; esso diventa chirale nella ciclizzazione.

Nella formula di Haworth di uno zucchero della serie D, la struttura in cui l'OH anomero sta *sotto* il piano (*trans* al CH₂OH terminale) è l'**anomero α**; la struttura in cui l'OH anomero si proietta *sopra* il piano, è l'**anomero β**.



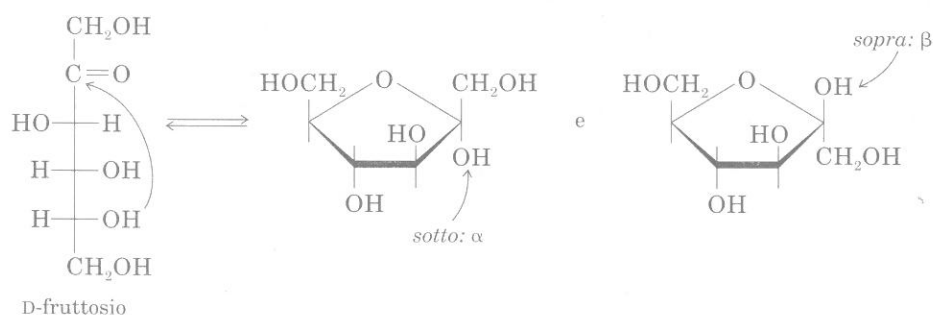
I due D-glucosi anomeri vengono chiamati **α-D-glucopiranosio** (o più semplicemente α-D-glucosio) e **β-D-glucopiranosio** (o β-D-glucosio).



PROBLEMA CAMPIONE

Il fruttosio può formare un emichetale ciclico esa-atomico; tuttavia, nel saccarosio, esso è presente in forma furanica. Disegnate le formule di Haworth dell'α- e del β-fruttofuranosio.

Soluzione:



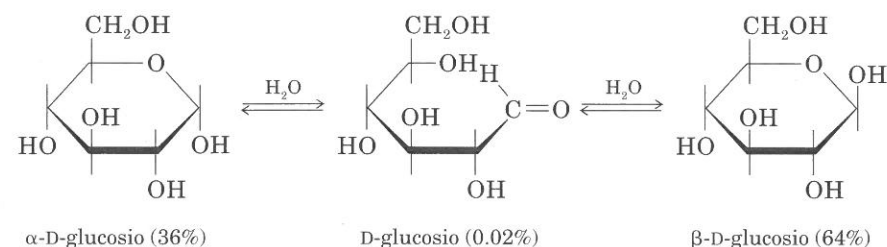
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.8 Scrivete le formule di Haworth e conformazionali degli anomeri del D-galattopiranosio.

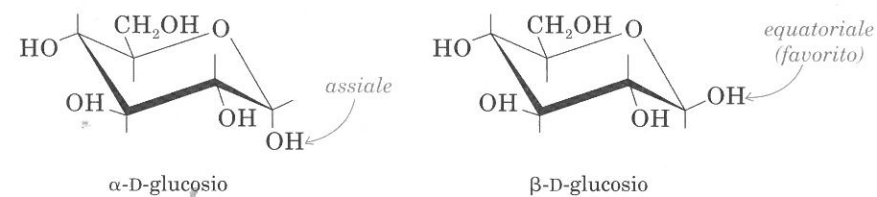
D. Mutarotazione

Il glucosio puro esiste in due forme cristalline diverse: α-D-glucosio e β-D-glucosio. La forma α pura fonde a 146°C, e la rotazione specifica di una soluzione appena preparata è + 112°. La forma β pura fonde a 150°C e la sua rotazione specifica è + 18.7°. La rotazione specifica di una soluzione acquosa di α o β D-glucosio cambia lentamente, fino ad un valore di equilibrio (+ 52,6°). Questo spontaneo cambiamento di attività ottica (osservato per la prima volta nel 1846) è la **mutarotazione**.

La mutarotazione ha luogo perché, in soluzione acquosa, α- o β-D-glucosio si equilibrano lentamente tra loro e con la forma aperta: in ogni caso, si arriva a una miscela d'equilibrio costituita da 64% di β-D-glucosio, 36% di α-D-glucosio, e 0,02% di forma aldeidica: la rotazione specifica finale è quella della miscela d'equilibrio.

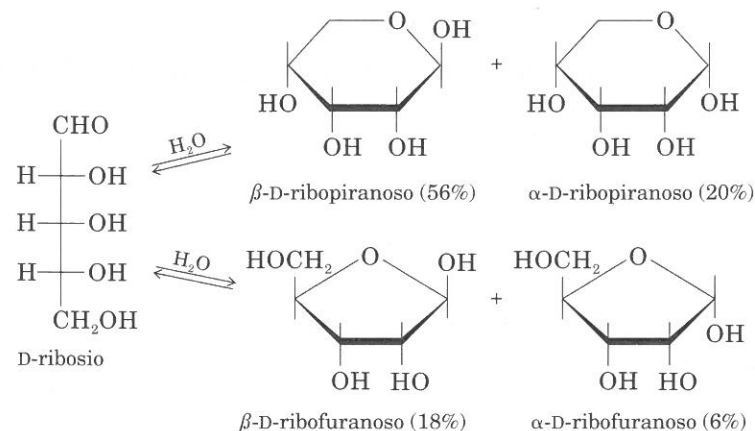


Nella miscela d'equilibrio, la percentuale di anomero β è maggiore perché esso è l'anomero più stabile. L'analisi conformazionale delle due forme o dei modelli molecolari (Capitolo 4) mostra infatti che il gruppo ossidrilico legato a C(1) è *equatoriale* nell'anomero β, *assiale* nell'anomero α.

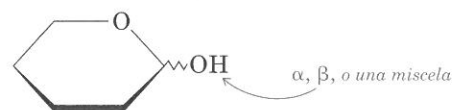


Anche altri monosaccaridi presentano il fenomeno della mutarotazione. Gli aldosi aventi un ossidrilico in posizione 5 esistono in soluzione acquosa prevalentemente in forma piranosica, ma la percentuale delle specie presenti all'equilibrio può variare. Per esempio, all'equilibrio, il D-ribosio in acqua è presente come β-piranosio per il 56%; α-piranosio 20%; β-furanosio 18%; α-furanosio 6%; vi sono solo tracce della forma aldeidica aperta.

L'anomero β è generalmente l'anomero più stabile per i cicli piranosici, ma esistono eccezioni. Ad esempio, l'α-D-mannosio è più stabile dell'anomero β e predomina nella miscela all'equilibrio, in soluzione acquosa. Questa apparente anomalia, detta **effetto anomero**, è provocata dall'interazione tra i gruppi polari presenti sull'anello.



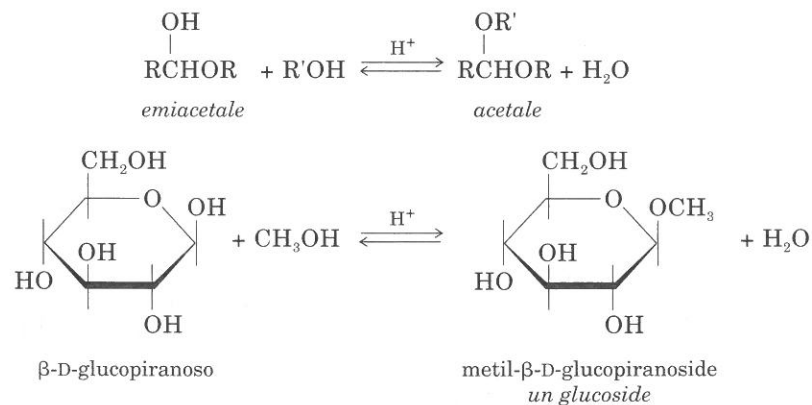
A volte, le forme emiacetaliche α e β si interconvertono molto rapidamente, per cui è impossibile specificare la configurazione del carbonio anomero. In questi casi, il legame dell'ossidril emiacetalico si rappresenta con un trattino ondulato, per indicare che la struttura può essere α o β , o che può trattarsi di una miscela.



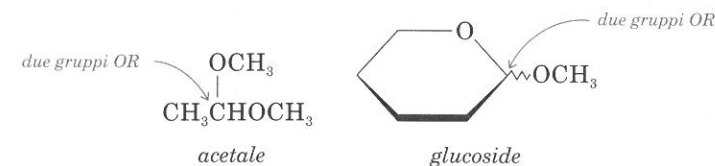
SEZIONE 22.5

Glucosidi

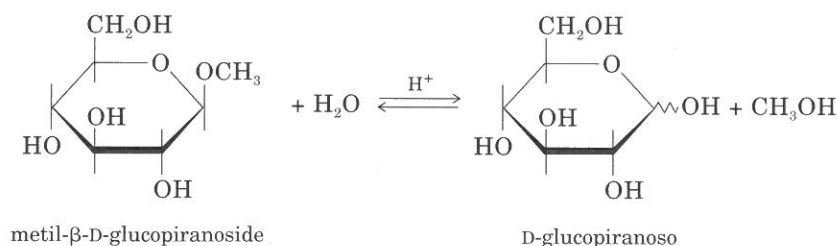
La reazione tra un emiacetale e un alcol dà un acetale (Sezione 13.5B). Gli acetali dei monosaccaridi sono detti **glucosidi**: i loro nomi terminano in **-oside**.



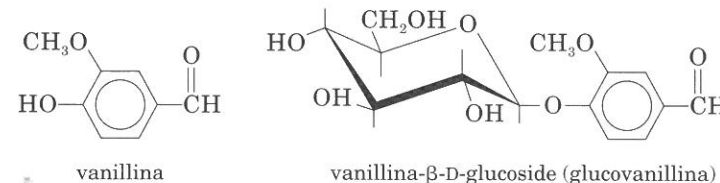
Il carbonio glucosidico (carbonio 1 di un aldoso) ha la caratteristica di essere legato a due gruppi OR.



Per un monosaccaride, in soluzione acquosa, si ha equilibrio tra le due forme emiacetaliche e la forma aperta. Poiché un glucoside è un acetale, esso è stabile in acqua (ed anche negli alcali) e non presenta equilibrio con il suo anomero o con altre forme. Tuttavia, in ambiente acido, i glucosidi subiscono una reazione inversa alla loro formazione; si ha **idrolisi** a forme emiacetaliche (ed aldeidiche).



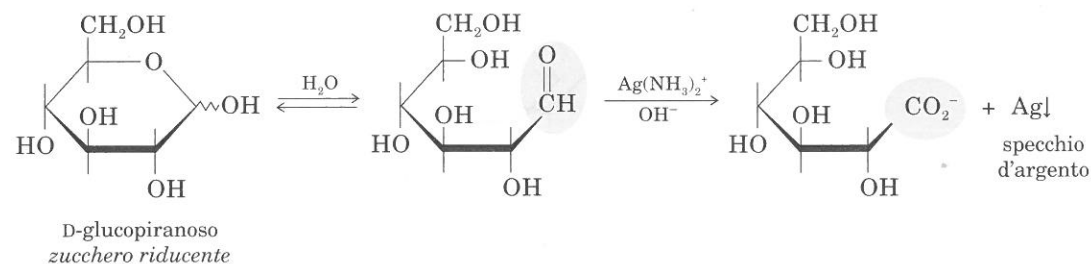
Tra i glucosidi, vi sono disaccaridi e polisaccaridi (v. avanti). Ricordiamo qui qualche altro glucoside diffuso in natura: l'*amigdalina* delle albicocche e delle mandorle amare (Sezione 13.5B); la *glucovanillina*, β -glucoside in cui è presente la *vanillina*, usata come aroma. La parte estranea legata allo zucchero del glucoside si chiama **aglicone**. (La vanillina è l'aglicone del glucoside naturale).



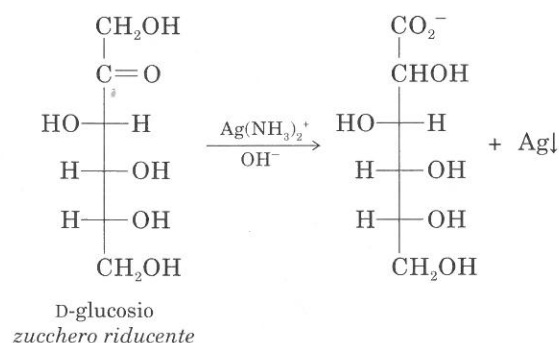
SEZIONE 22.6

Ossidazione dei monosaccaridi

Il gruppo aldeidico subisce facilmente ossidazione a gruppo carbossilico, il che consente semplici metodi di riconoscimento delle aldeidi (Sezione 13.8). Le forme cicliche emiacetaliche degli aldosi si ossidano facilmente perché, in soluzione acquosa, sono in equilibrio con le forme acicliche aldeidiche. Si dicono **zuccheri riducenti** gli osi ossidabili da deboli agenti ossidanti quali il reattivo di Tollens, costituito da una soluzione alcalina di $Ag(NH_3)_2^+$; nella reazione, l'ossidante inorganico viene *ridotto*.

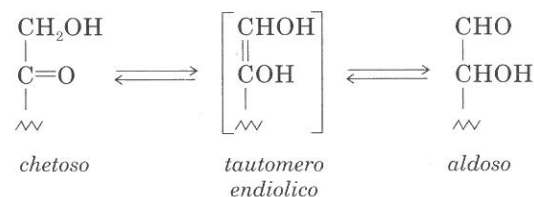


Il fruttosio è uno zucchero riducente, malgrado la sua struttura chetonica.

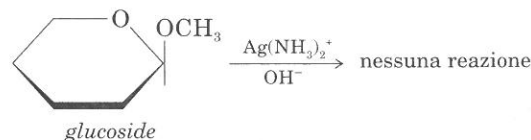


La facilità di ossidazione è dovuta al fatto che il fruttosio, in soluzione alcalina, è in equilibrio con due forme aldeidiche diastereoisomere, attraverso un intermedio endiolico.

(Per un'analogia isomerizzazione enzimatica, si veda in Sezione 13.10A.)



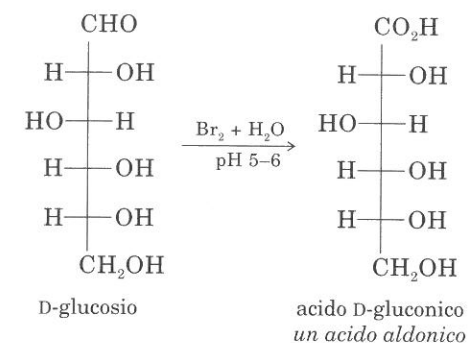
I glucosidi sono **zuccheri non riducenti**, poiché mancano di un carbonile ossidabile.



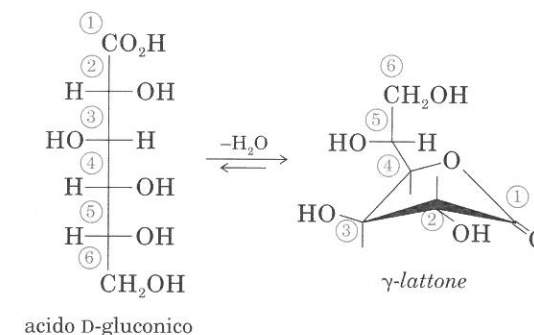
A. Acidi aldonici

Il prodotto di ossidazione del gruppo aldeidico di un aldoso è un acido poliossicarbossilico, detto **acido aldonic**. Mentre il reattivo di Tollens permette di

«vedere» la reazione, il bromo in soluzione tampone permette una sintesi più semplice e meno costosa di questi polialcoli-acidi.

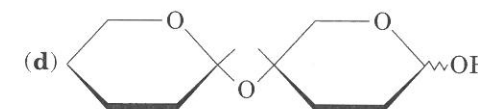
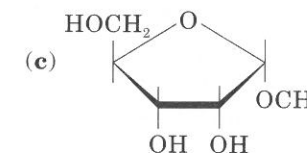
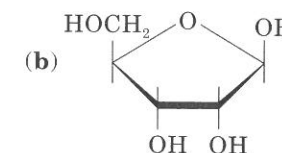
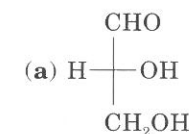


In soluzione alcalina, gli acidi aldonic esistono come ioni carbossilati aciclici; per acidificazione, come i normali γ - o δ -ossiacidi, si trasformano in esteri ciclici (lattoni; Sezione 15.6). La maggior parte degli acidi aldonic presenta gruppi ossidrilici γ e δ , per cui possono formare lattoni a ciclo penta- ed esa-atomico. In generale, sono favoriti i cicli penta-atomici (γ -lattoni).



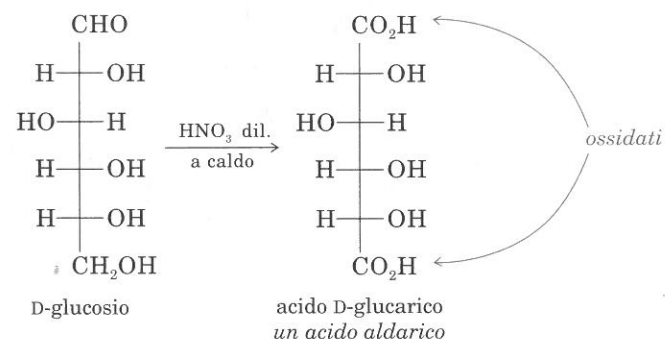
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.9 Giudicate se i seguenti composti possono ossidarsi con bromo in soluzione tampone e indicate gli eventuali prodotti.



B. Acidi aldarici

Energici ossidanti ossidano il gruppo aldeidico e l'ossidrile alcolico primario dei monosaccaridi; si formano così particolari acidi poli-ossi bicarbossilici, detti **acidi aldarici**.

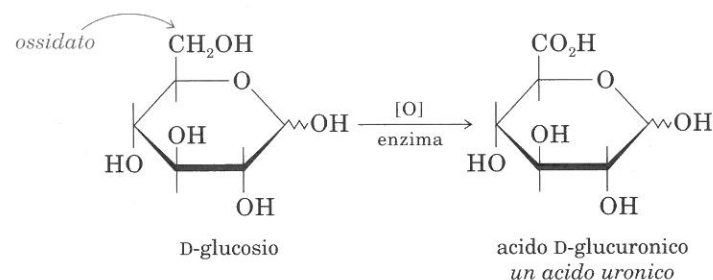


PROBLEMA PER LO STUDIO

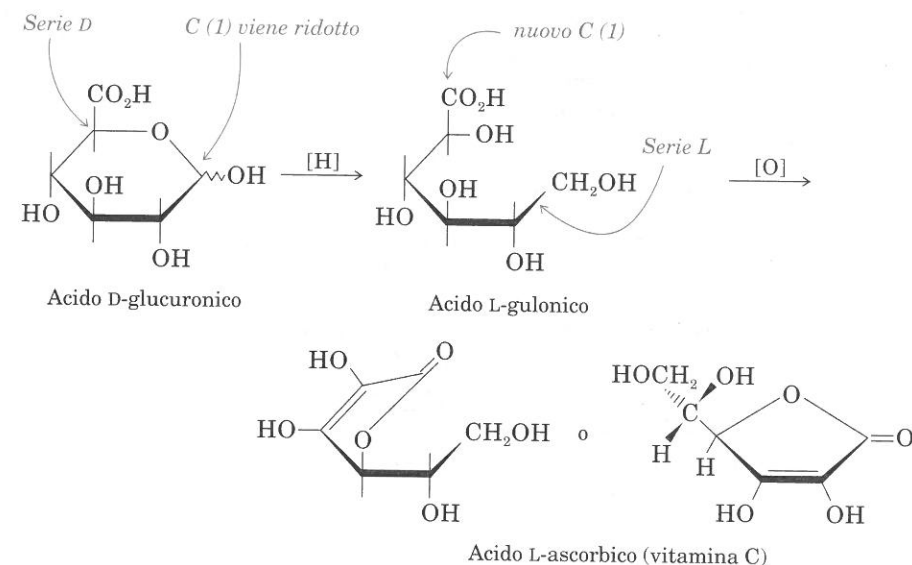
22.10 Quali aldosesi formano acidi *meso*-aldarici per ossidazione con acido nitrico a caldo?

C. Acidi uronici

Nei sistemi biologici, il gruppo terminale CH_2OH di un osso può essere ossidato enzimaticamente, senza che vi sia ossidazione del gruppo aldeidico. Questa ossidazione, difficile da realizzare in laboratorio, porta agli **acidi uronici**.



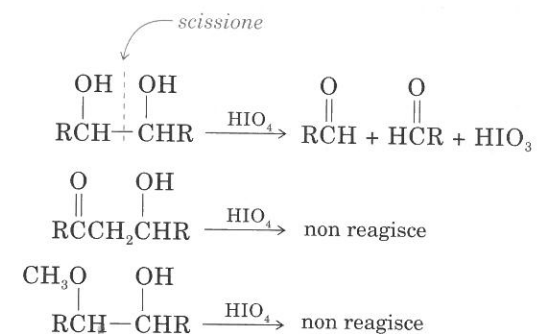
L'acido glucuronico ha notevole importanza per il fatto che, negli organismi animali, molte sostanze tossiche sono escrete nell'urina come suoi glucosidi, i **glucuronidi**. Inoltre, in vari organismi, l'acido D-glucuronico viene trasformato in acido L-gulonico, usato a sua volta nella biosintesi dell'acido L-ascorbico (vitamina C). (L'ultimo passaggio non ha luogo nei primati e nelle cavie, che richiedono la somministrazione esogena di vitamina C.) Il passaggio da un composto della serie D ad uno della serie L non riflette un'inversione di configurazione, ma è conseguenza delle convenzioni sulla numerazione, come si vede nei composti qui riportati.



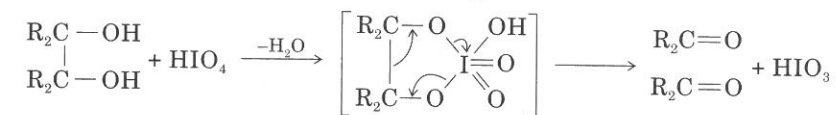
D. Ossidazione con acido periodico

L'**ossidazione con acido periodico** è un saggio per riconoscere 1,2- dioli e 1,2- o α -idrossialdeidi e chetoni.

Un composto che contiene uno di questi gruppi viene ossidato e scisso dall'acido periodico (HIO_4). Nel caso di un 1,2-diolo si ottengono due aldeidi o due chetoni.

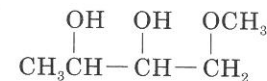


Il meccanismo della reazione implica la formazione di un intermedio ciclico, il che spiega perché ossidrili isolati non vengono ossidati.

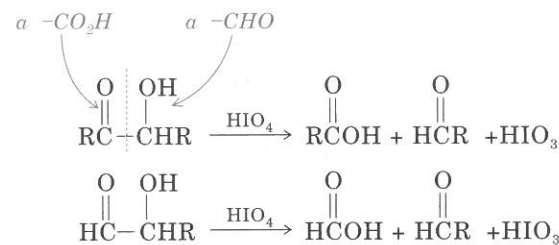


PROBLEMA PER LO STUDIO

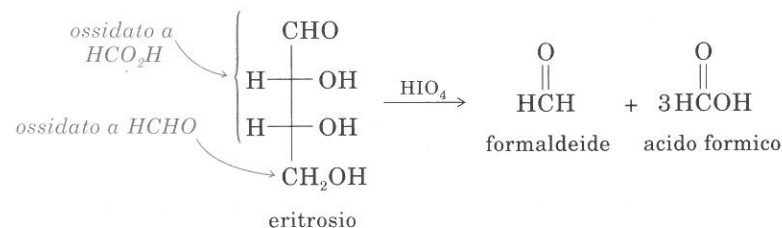
22.11 Prevedete i prodotti di ossidazione con acido periodico del seguente composto.



Nella reazione di un'α-idrossi-aldeide o chetone, il gruppo carbonilico viene ossidato a gruppo carbossilico, mentre il gruppo ossidrilico a gruppo aldeidico o chetonico.

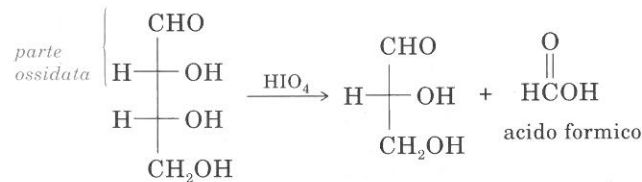


L'ossidazione con acido periodico (utilizzata nell'analisi dei carboidrati), va più avanti rispetto a quella dei semplici 1,2-dioli. Per esempio, dall'eritrosio si ottengono formaldeide e acido formico, in rapporto molare 1:3.

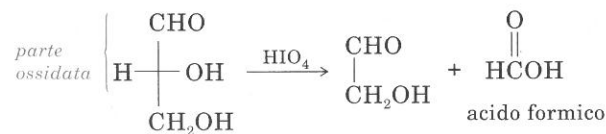


L'ossidazione dei gruppi alcolici secondari, presenti nell'eritrosio, ad acido formico, può essere razionalizzata prendendo in considerazione vari passaggi.

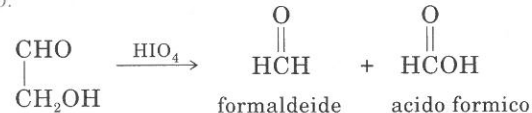
1° Passaggio:



2° Passaggio:



3° Passaggio:



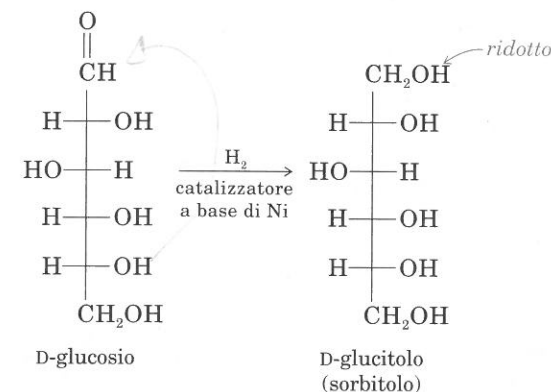
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.12 Prevedete i prodotti di ossidazione del glucosio con acido periodico.

SEZIONE 22.7

Riduzione dei monosaccaridi

I riducenti del carbonile, quali idrogeno e un catalizzatore o gli idruri metallici, riducono aldosi e chetosi a polialcoli, detti **alditoli**. Il nome di questi polialcoli finisce in **-itolo**. Il prodotto di riduzione del D-glucosio è il D-glucitolo, o sorbitolo.



Il D-glucitolo naturale è presente in molte frutta (ciliegie, pere, mele) e in vari tipi di alghe. Il D-glucitolo sintetico si usa come dolcificante.

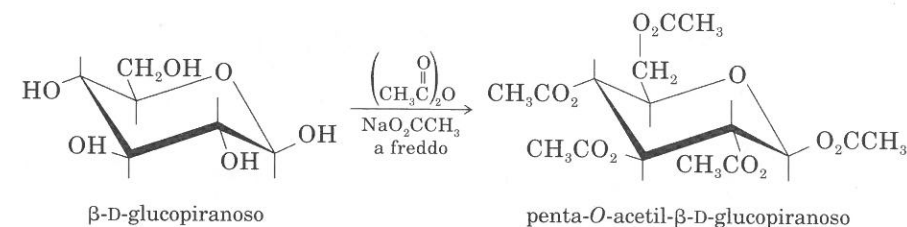
SEZIONE 22.8

Reazioni dei gruppi ossidrilici

I gruppi ossidrilici dei carboidrati si comportano come gli ossidrilici degli alcoli: vengono esterificati da acidi carbossilici o da acidi inorganici, e possono dare eteri. I carboidrati presentano inoltre il comportamento dei dioli e formano acetal ciclici e chetali con aldeidi e chetoni (Capitoli 7 e 13).

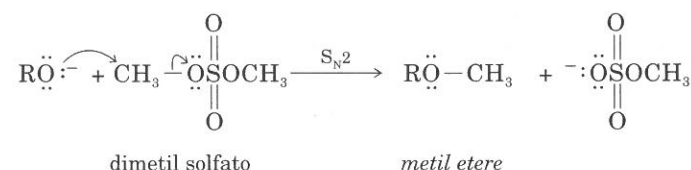
A. Formazione di acetati

Un reagente di uso comune per l'esterificazione degli alcoli è l'anidride acetica in presenza di un catalizzatore basico (acetato di sodio o piridina). Sotto 0°, l'acetilazione degli ossidrilici di un osso è più veloce dell'interconversione α-β, per cui l'α- e il β-D-glucosio danno il corrispondente penta-acetato. Sopra 0°, si ottengono miscele di α- e β-penta-acetato, con prevalenza di quest'ultimo.

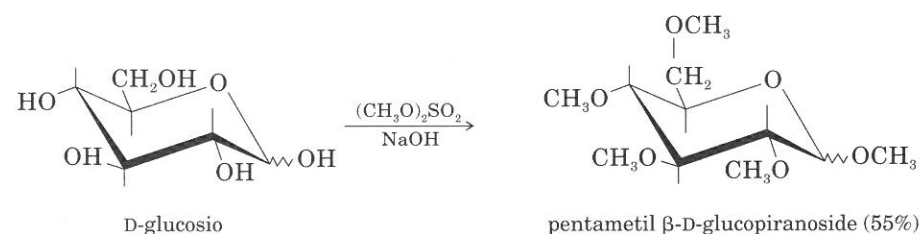


B. Formazione di eteri

Il dimetilsolfato è un estere inorganico (Sezione 7.8B) dotato di un eccellente gruppo uscente. È usato per trasformare alcoli in metil-eteri.



Quando un monosaccaride è trattato con un eccesso di dimetilsolfato e NaOH, tutti i gruppi ossidrilici (ed anche l'ossidrile emiacetalico o emichetalico) vengono trasformati in gruppi metossilici.



In generale, gli alcossidi usati nella reazione di Williamson ($\text{RO}^- + \text{RX} \rightarrow \text{ROR} + \text{X}^-$; Sezione 8.3B) si preparano con basi più forti di NaOH. Nel caso dei carboidrati, NaOH permette di ottenere ioni alcossidi, perché l'effetto induttivo elettrone-attrattore degli atomi di ossigeno sugli atomi di carbonio adiacenti rende ciascun ossidrile più acido dell'ossidrile di un comune alcol. La stabilità del legame acetalico in ambiente basico consente il mantenimento della configurazione del carbonio anomero del glucoside nella metilazione.

PROBLEMA PER LO STUDIO

22.13 Indicate le strutture dei prodotti che si ottengono per reazione del metil-2-desossi-α-D-ribofuranoside con: (a) anidride acetica; (b) soluzione alcalina di dimetil solfato.

C. Formazione di acetali ciclici e di chetali

Poiché i carboidrati contengono numerosi gruppi OH, è spesso desiderabile bloccare alcuni e trasformare selettivamente gli altri. I gruppi acetalici e chetali si prestano alla protezione reversibile degli ossidrili (Sezione 13.5B). Ad esempio, un'aldeide quale la benzaldeide reagisce con i gruppi OH in posizione

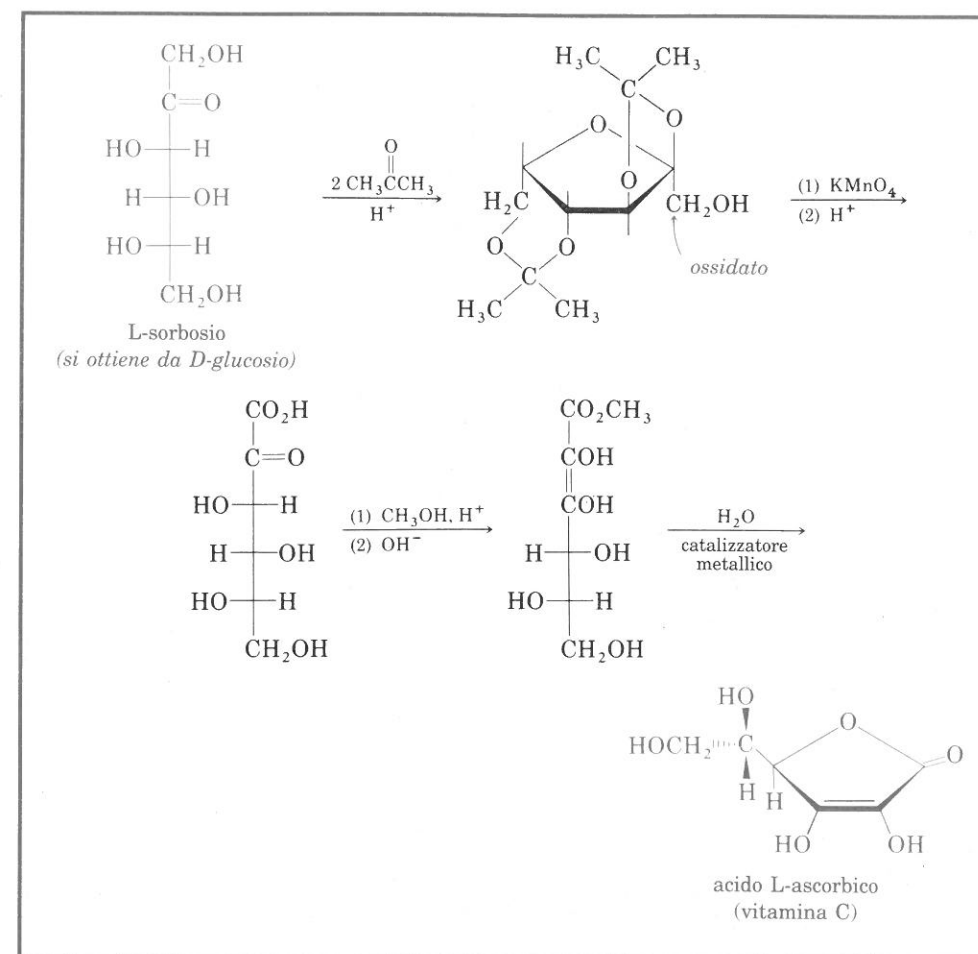
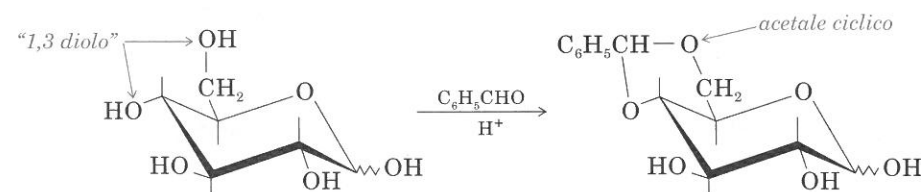


FIGURA 22.4 Trasformazione dell'L-sorbosio in acido L-ascorbico (vitamina C)

1,3, mentre altre aldeidi e chetoni reagiscono preferenzialmente con coppie di gruppi OH in posizioni diverse. (Si ottengono derivati furanosici piuttosto che piranosici). Effetti elettronici e sterici (spesso imprevedibili) influenzano la formazione dei diversi prodotti.

Nella conversione dell'L-sorbosio in vitamina C, di interesse pratico, si usa acetone per bloccare quattro gruppi ossidrilici: si può quindi ossidare selettivamente un gruppo CH_2OH (Figura 22.4)

La Figura 22.5 riassume le più importanti reazioni dei monosaccaridi.

SEZIONE 22.9

Determinazione della struttura del glucosio

Fin dal 1888 si sapeva che il glucosio è un aldoso, ma non quale fosse dei 16 possibili stereoisomeri. Il chimico tedesco E. Fischer descrisse la struttura della forma aldeidica del D-glucosio nel 1891 e ricevette il premio Nobel nel 1902.

La determinazione della configurazione di un composto avente quattro centri chirali poteva apparire un compito insormontabile. Fischer lo affrontò con una

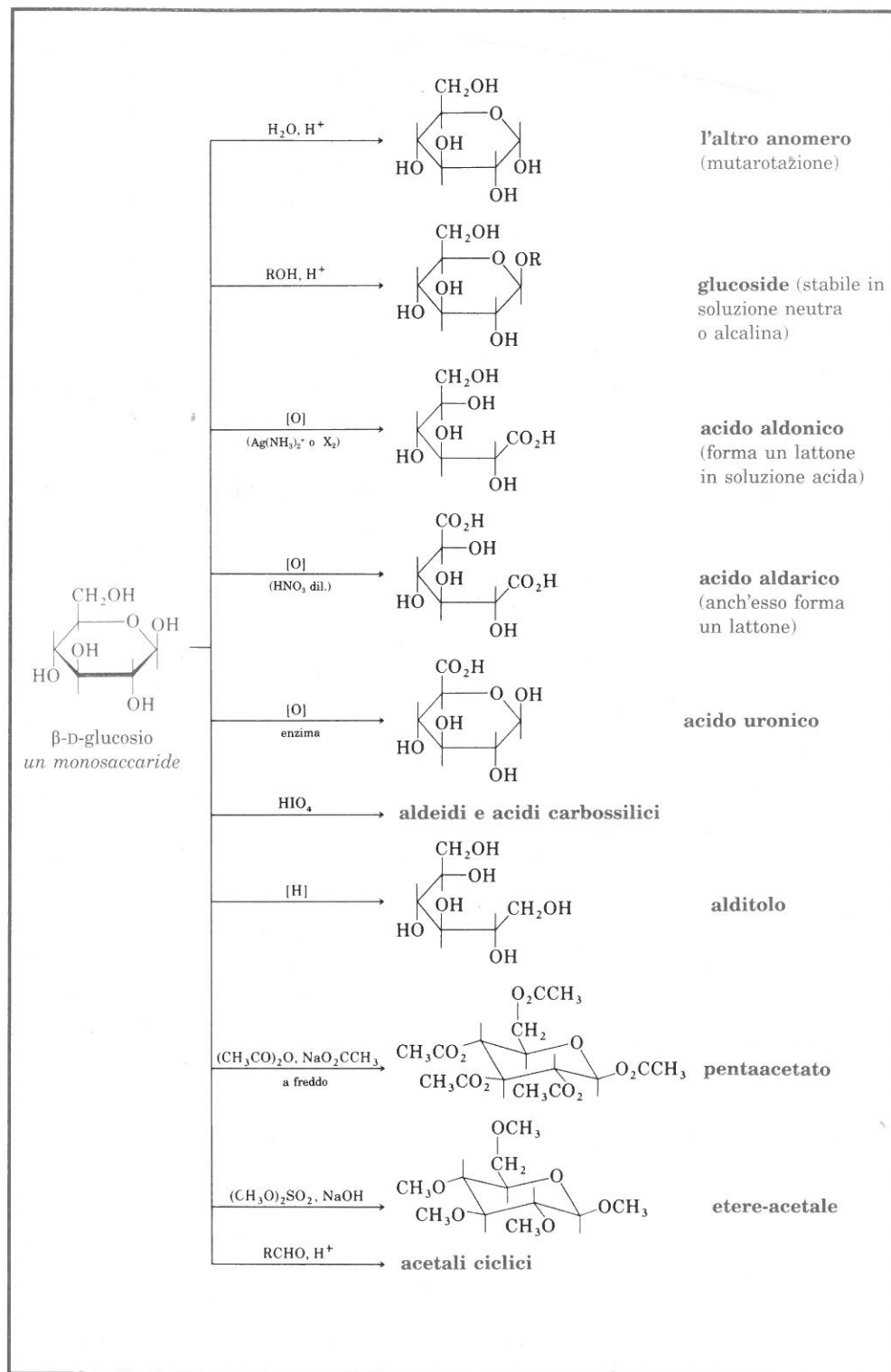
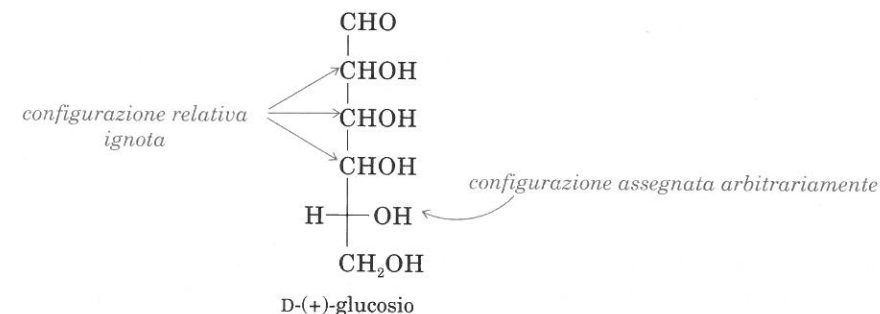
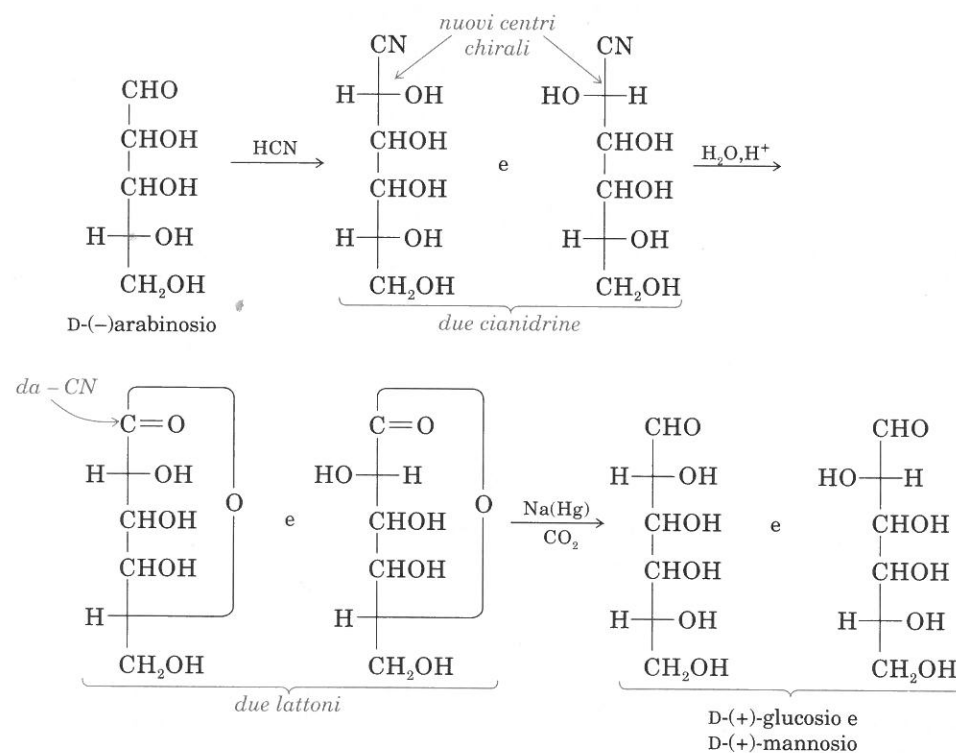


FIGURA 22.5 Sommario delle più importanti reazioni dei monosaccaridi.

serie di semplici trasformazioni, volte a determinare la *configurazione relativa* del glucosio, e non quella assoluta, che fu determinata con la diffrazione dei raggi X, cinquant'anni più tardi. La determinazione della configurazione relativa del glucosio fu condotta dal Fischer diminuendo il numero dei centri chirali incogniti da quattro a tre, mediante l'ipotesi che l'ossidrilico legato al carbonio 2 della D-(+)-gliceraldeide e quello legato al carbonio 5 del D-(+)-glucosio si presentassero, nella proiezione da lui ideata, sulla destra. (Le ricerche successive dimostrarono che l'ipotesi di Fischer era corretta: Sezione 4.8 e 22.3B.) Quest'ipotesi restringeva le possibili configurazioni del glucosio a otto aldosesi (Figura 22.3).



Prima trasformazione. È nota come **sintesi di Kiliani-Fischer** la serie di reazioni con la quale si realizza l'allungamento della catena dell'aldopentoso (-)-arabinosio per formare (+)-glucosio e (+)-mannosio (H. Kiliani, 1886) e la riduzione dei lattoni intermedi (E. Fischer, 1890). (Usiamo le proiezioni di Fischer per gli intermedi lattinici per rendere più comprensibili le trasformazioni.)



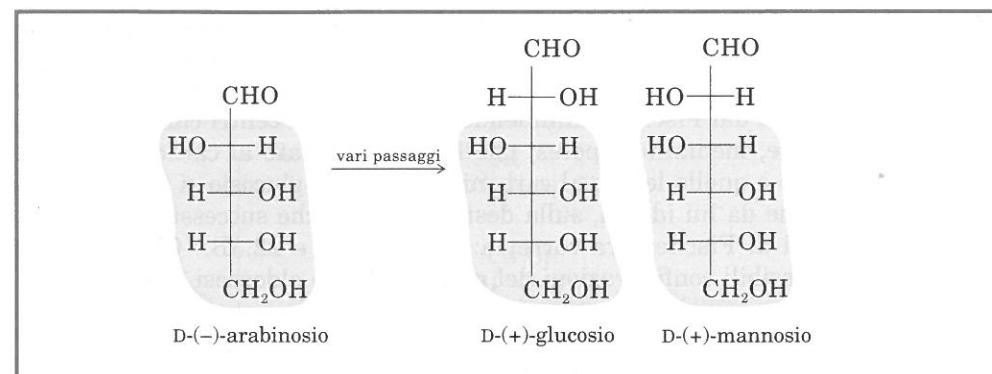
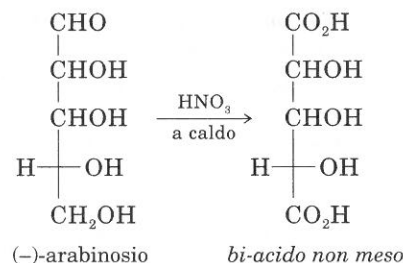


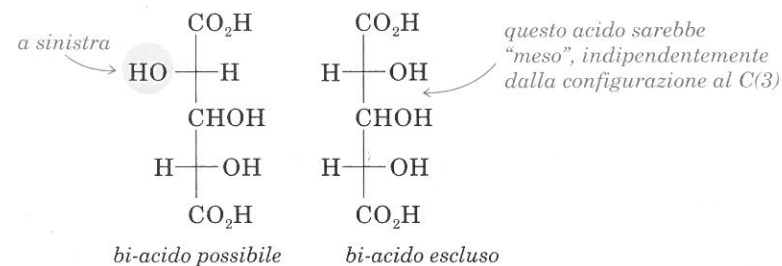
FIGURA 22.6 D-(+)-glucosio e D-(+)-mannosio hanno la stessa configurazione a tre centri chirali.

Poiché il (-)-arabinosio dà (+)-glucosio e (+)-mannosio, i tre zuccheri devono avere *identica configurazione ai tre centri chirali comuni* (atomi di carbonio 3, 4, 5 del glucosio e del mannosio); (+)glucosio e (+)-mannosio devono differire *solo* per la configurazione del C(2). Nella Figura 22.6 queste conclusioni sono rappresentate riferendole alle strutture oggi completamente note.

Seconda trasformazione. Per ossidazione di entrambi i gruppi terminali del (-)-arabinosio, Fischer ottenne un derivato bicarbossilico otticamente attivo, e non un prodotto *meso*.



Da questo risultato, Fischer dedusse che il C(2) del (-)-arabinosio dovesse avere l'ossidrile *a sinistra* nella proiezione. Se tale ossidrile fosse stato *a destra*, il bi-acido sarebbe stato un composto *meso*, indipendentemente dalla configurazione del C(3).



Dai dati descritti fino a questo punto, è già possibile scrivere strutture quasi definitive per (-)-arabinosio, (+)-glucosio e (+)-mannosio. Le strutture definitive sono riportate in Figura 22.7.

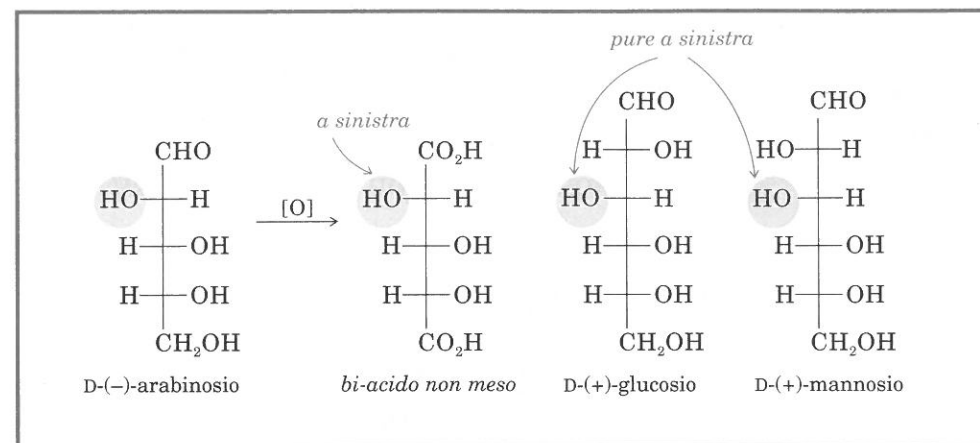
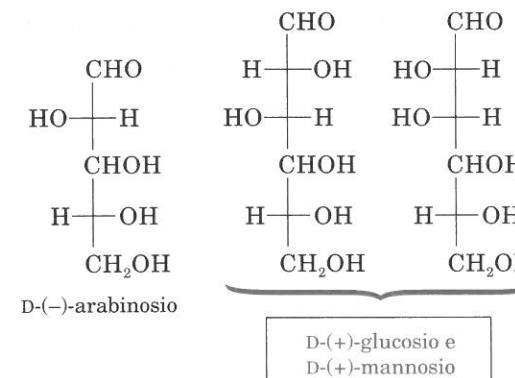
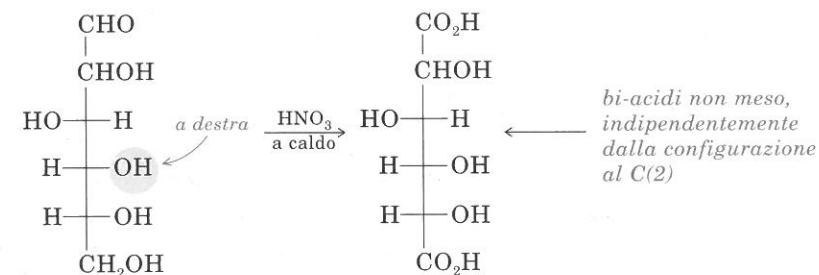


FIGURA 22.7 Strutture definitive di D-(-)-arabinosio, D-(+)-glucosio, D-(+)-mannosio e dell'acido aldarico otticamente attivo: configurazione del C(2) dell'arabinosio.



Terza trasformazione. Per ossidazione del (+)-glucosio e del (+)-mannosio, Fischer ottenne *due* acidi bicarbossilici otticamente attivi. Ciò gli permise di dedurre che l'OH legato al carbonio 4 di entrambi i monosaccaridi era *a destra*, nella proiezione. (Se tale OH fosse a sinistra, uno dei due zuccheri darebbe un bi-acido *meso*.) La figura 22.8 mostra le due ossidazioni riferite alle strutture definitive.



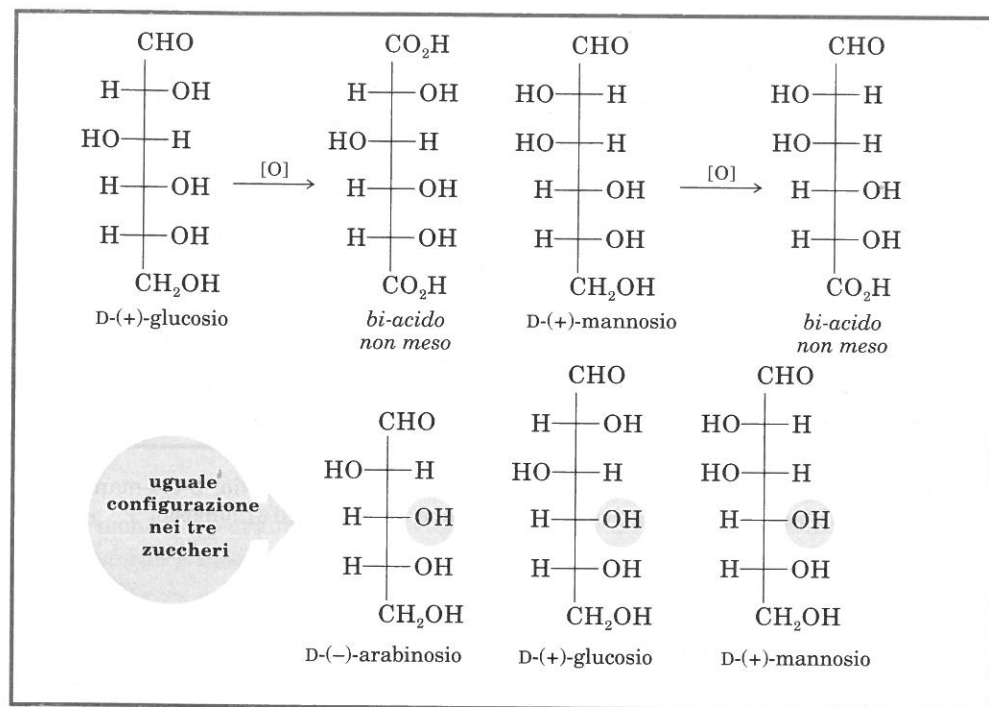
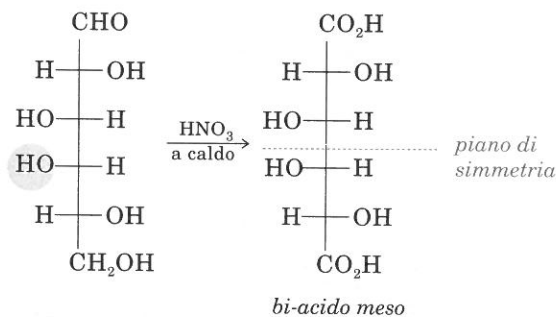
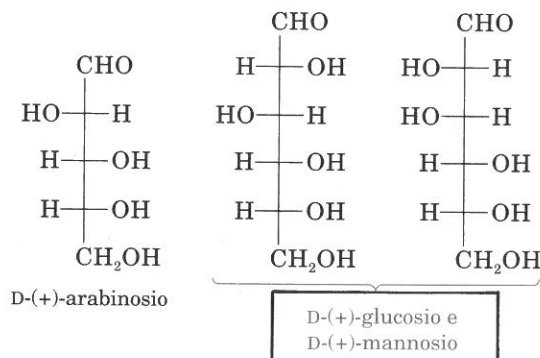


FIGURA 22.8 Ossidazione del D-(+)-glucosio e del D-(+)-mannosio ad acidi aldarici otticamente attivi: configurazione del C(4).

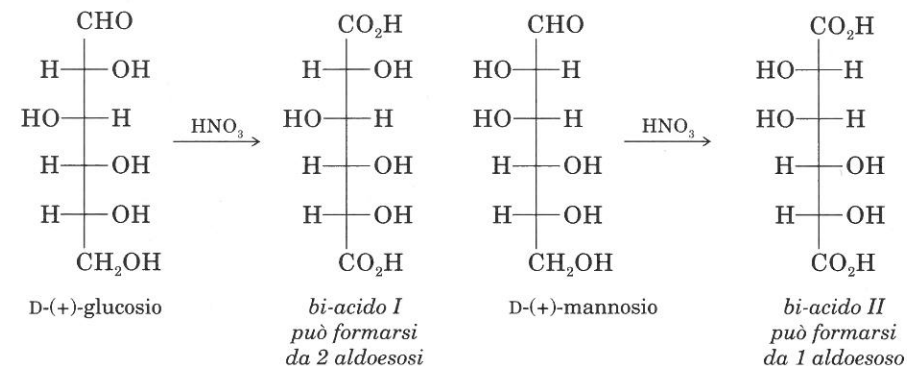
Se l'OH legato al carbonio 4 fosse a sinistra:



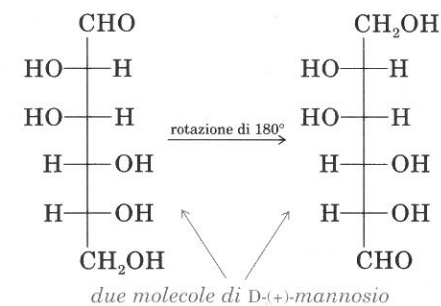
Chiarita la configurazione del (-)-arabinosio, rimaneva aperto il problema di differenziare (+)-glucosio e (+)-mannosio.



Quarta trasformazione. L'ossidazione del (+)-glucosio e di un altro aldoso, il (+)-gulosio, dà lo stesso derivato bicarbossilico. D'altra parte, se i diastereoisomeri (+)-glucosio e (+)-mannosio vengono ossidati, uno solo dei risultanti acidi bicarbossilici può provenire da due diversi zuccheri.

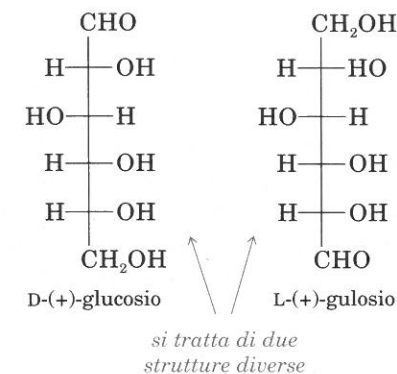


Consideriamo dapprima l'acido II: formalmente esso potrebbe avere origine da due aldosesi rappresentabili dalle proiezioni seguenti:



Possiamo verificare che le due proiezioni rappresentano lo stesso aldoso ruotando l'una o l'altra di 180° sul piano. Un solo aldoso può, quindi, dare il bi-acido II, e deve essere il (+)-mannosio.

Consideriamo ora il bi-acido I e scriviamo le proiezioni degli aldosesi da cui I può aver origine. Tali proiezioni rappresentano due diverse strutture poiché non sono interconvertibili con operazioni di simmetria. (La struttura del D-gulosio è riportata nella Figura 22.3.)



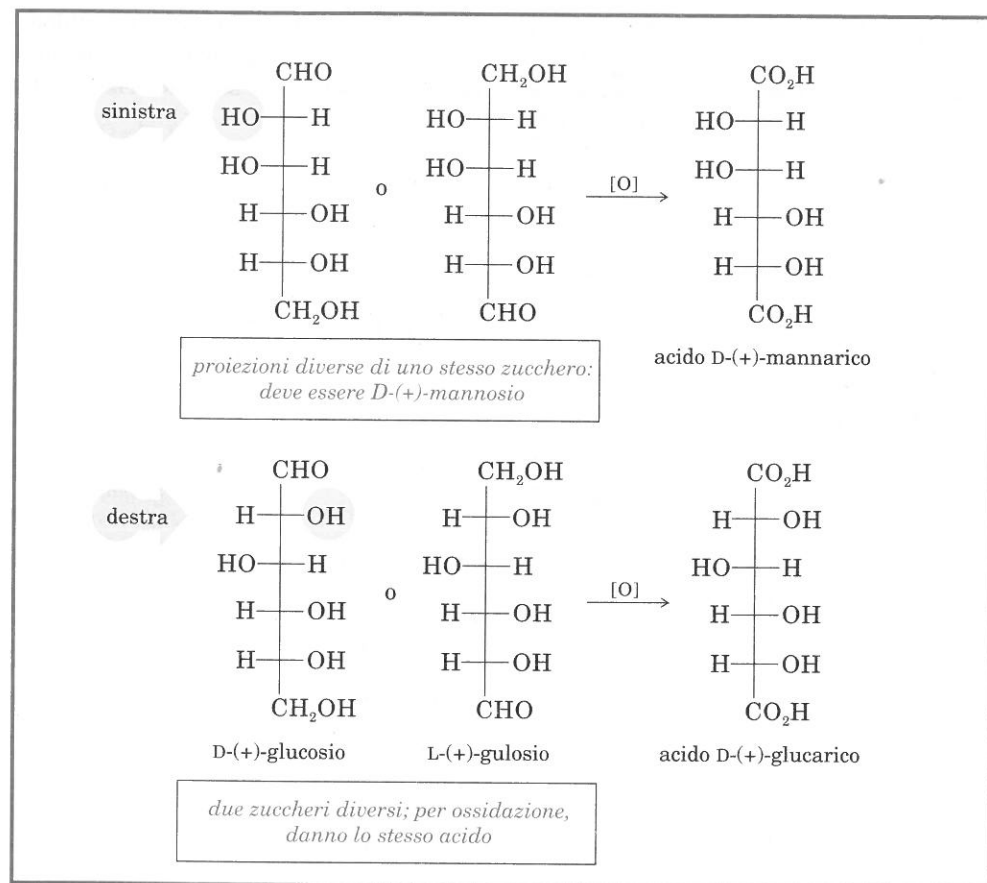


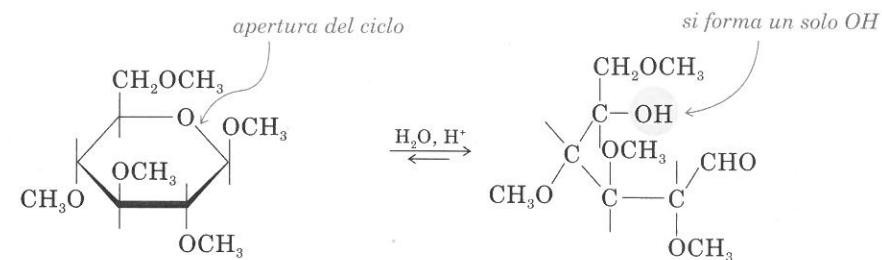
FIGURA 22.9 Conclusione sulla configurazione al C(2) del glucosio e del mannosio. La configurazione del C(2) si desume dal fatto che D-(+)-glucosio e L-(+)-gulosio danno lo stesso acido aldarico, mentre un diverso acido aldarico proviene da un unico zucchero, il D-(+)-mannosio.

Se glucosio e gulosio danno lo stesso bi-acido I, essi devono avere le strutture già riportate; l'unico aldoseso che dà il bi-acido II dev'essere il mannosio. Queste conclusioni, riferite alle strutture definitive, sono riunite nella Figura 22.9.

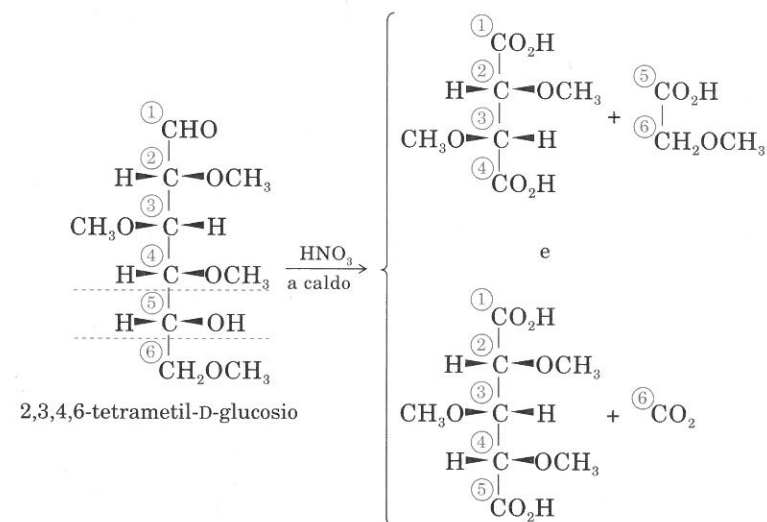
A. Determinazione della grandezza dell'anello

Le strutture cicliche dei monosaccaridi furono proposte nel 1895; nel 1962 si poté dimostrare per via chimica l'esistenza di emiacetali e di glucosidi ciclici.

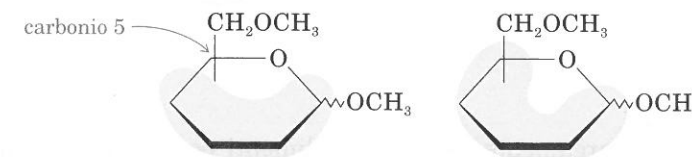
Un monosaccaride viene metilato dal solfato di metile a tutti gli ossidrili disponibili; l'idrolisi acida del prodotto apre l'anello senza alterare i gruppi metossilici eteri non acetali. Il nuovo derivato contiene un unico ossidrile, e la determinazione della sua posizione permette di conoscere le dimensioni dell'anello del glucoside di partenza.



La posizione del gruppo -OH può essere determinata sottoponendo il derivato a energiche condizioni ossidanti. Il gruppo aldeidico viene ossidato a -CO₂H, e il gruppo alcolico viene ossidato a gruppo carbonilico; la successiva rottura di uno o dell'altro legame adiacente al carbonile (Sezione 13.10) fornisce due acidi bicarbossilici.



La metilazione e le successive reazioni ora descritte, applicate al glucosio, danno come prodotti principali (oltre all'acido metossi-acetico ed a CO₂) due derivati metossilici di acidi bicarbossilici: la loro struttura fu determinata confrontando le loro proprietà fisiche con quelle dei corrispondenti composti a struttura sicuramente stabilita. Poiché si tratta di derivati metossilici di acidi bicarbossilici di quattro e cinque atomi di carbonio, si poté concludere che il gruppo ossidrilico è legato al C(5) del glucoside idrolizzato, e che il glucoside originale presenta un anello esa-atomico.



può dare frammenti di 4 o 5 C

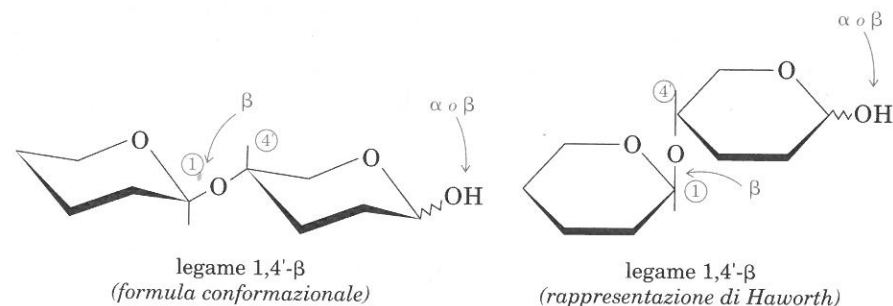
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.14 Indicate i prodotti che si ottengono in seguito a metilazione, idrolisi e ossidazione di un metil-D-glucofuranoside.

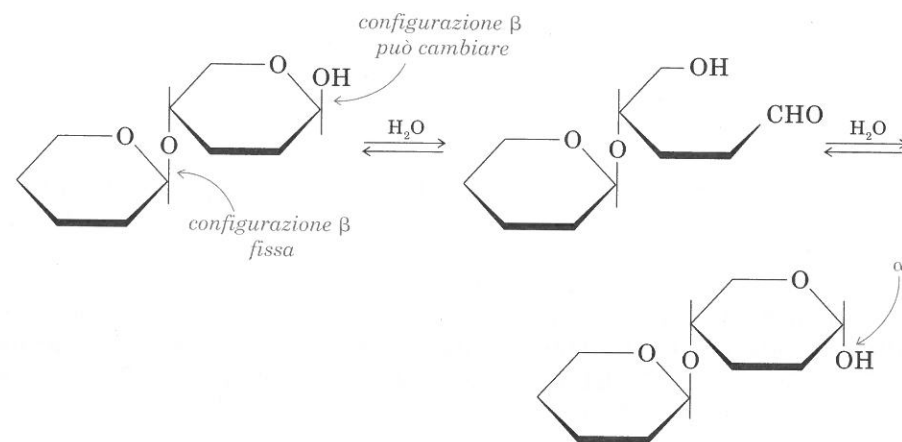
SEZIONE 22.10

Disaccaridi

Un **disaccaride** è un carboidrato composto da due unità monosaccaridiche legate da un legame glucosidico; questo legame interessa il C(1) di un'unità e un gruppo alcolico dell'altra. Si tratta spesso di un legame α - o β -glucosidico di un'unità con il C(4) dell'altra. Il legame si indica 1,4'- α o 1,4'- β , a seconda della stereochimica del carbonio glucosidico.



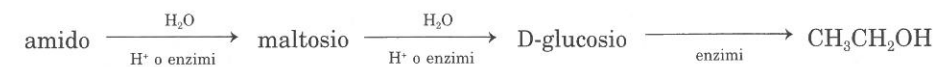
Esaminiamo le due precedenti strutture. Le due unità sono legate tra loro da un legame glucosidico, acetalico, stabile in soluzione acquosa: non si ha equilibrio configurazionale al C(1) acetalico. L'unità che contiene un gruppo emiacetalico presenta invece, in soluzione acquosa, equilibrio tra la forma ciclica, la forma aldeidica aperta e l'altro anomero ciclico.



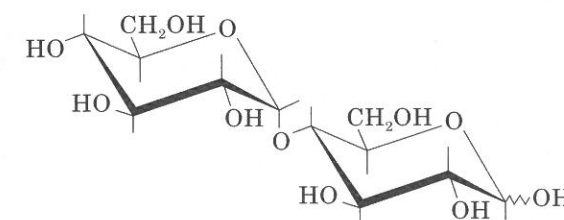
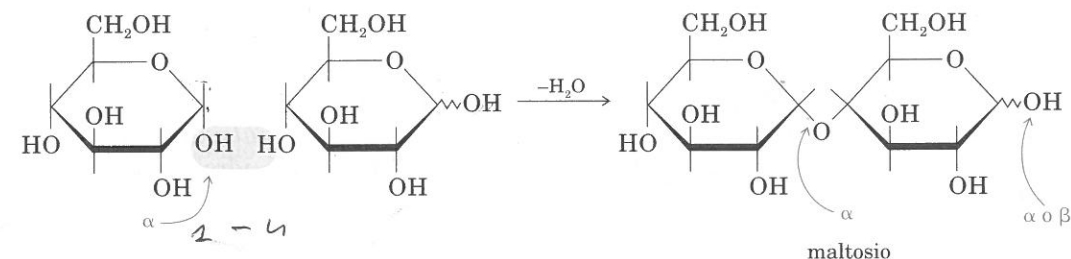
A. Maltosio

Il **maltosio**, largamente usato negli alimenti per l'infanzia, è il principale disaccaride che si ottiene per idrolisi dell'amido. Un enzima presente nella saliva (α -1,4-glucan-4-glucano-idrolasi) scinde l'amido in maltosio, in modo apparentemente casuale; un enzima dell'orzo germinante (malto) (α -1,4-glucan-maltoidrolasi) scinde più specificamente l'amido in maltosio; infine, un enzima del lievito (α -glucosidasi) catalizza l'idrolisi del maltosio in D-glucosio ed altri enzimi, pure del lievito, trasformano il D-glucosio in alcol. In laboratorio, nell'organismo, o in una

vasca di fermentazione, una molecola di maltosio dà due molecole di glucosio.



La relazione tra una molecola di maltosio e le due unità di glucosio che la costituiscono è indicata qui di seguito: entrambe le unità sono in forma piranosica: un'unità è in forma di α -glucoside, cioè impegna il suo C(1) a configurazione α ; l'altra unità è impegnata al C(4').



Il carbonio anomero di una delle due unità di glucopiranosio presenti nel maltosio, fa parte di un gruppo emiacetalico. Esistono pertanto due forme di maltosio (α e β): in soluzione, esse sono in equilibrio tra loro, e si ha mutarotazione. Il maltosio è uno zucchero riducente; con acqua di bromo dà l'**acido maltobionico**.

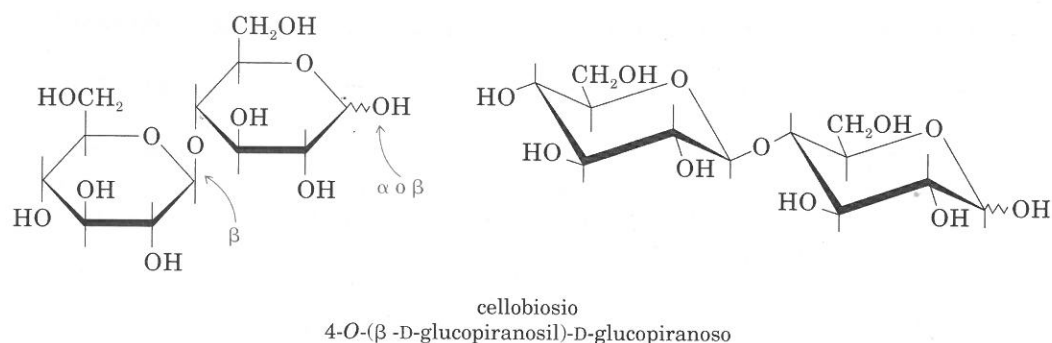
PROBLEMA PER LO STUDIO

22.15 Indicate le strutture dei prodotti delle seguenti reazioni:



B. Cellobiosio

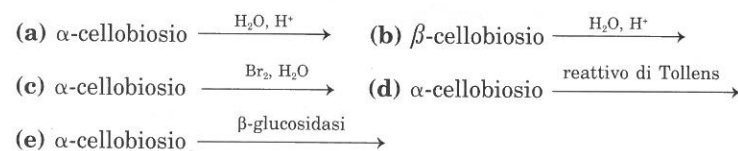
Per idrolisi parziale della cellulosa si ottiene il disaccaride **cellobiosio**; come il maltosio, è costituito di due unità di glucopiranosio legate in 1,4': l'unica differenza consiste nel fatto che si tratta di un β -glucoside.



L'idrolisi con acido diluito del cellobiosio e del maltosio dà α- e β-D-glucosio. L'idrolisi enzimatica, invece, è specifica. Una β-glucosidasi (*emulsina*) idrolizza il cellobiosio, mentre un'α-glucosidasi, specifica per il legame α, idrolizza il maltosio.

PROBLEMI PER LO STUDIO

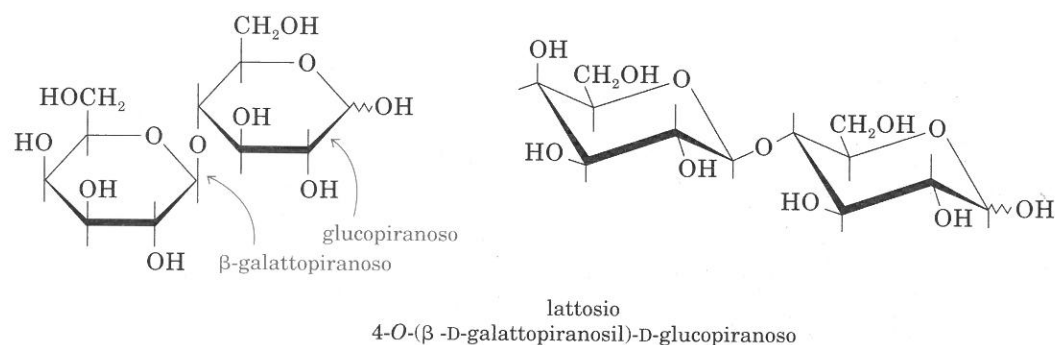
22.16 Indicate le strutture dei prodotti delle seguenti reazioni:



22.17 Ritenete più stabile il β-maltosio o il β-cellobiosio? Perché?

C. Lattosio

Il disaccaride **lattosio** (zucchero del latte) differisce dal maltosio e dal cellobiosio perché è costituito di due diversi monosaccaridi: D-glucosio e D-galattosio.



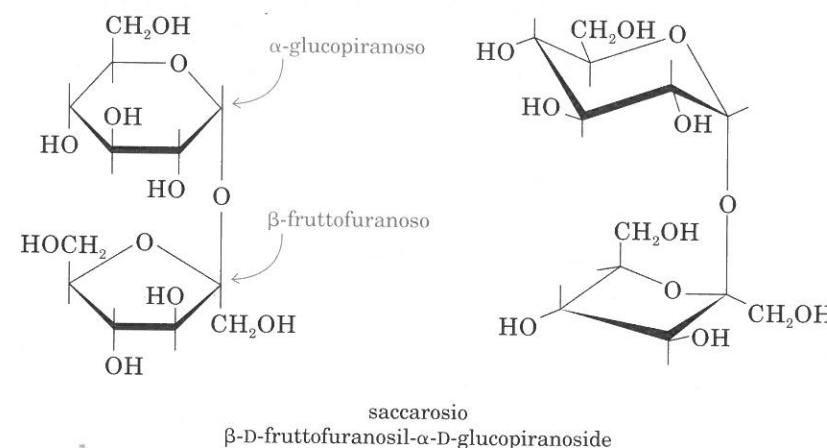
Il lattosio è un disaccaride che si trova in natura solo nei mammiferi. Il latte umano e vaccino contengono circa il 5% di lattosio, e questo si ottiene industrialmente come sottoprodotto dei caseifici.

Nel metabolismo umano normale, il lattosio è idrolizzato enzimaticamente a D-galattosio e D-glucosio; il galattosio è quindi trasformato in glucosio che viene successivamente metabolizzato.

La **galattosemia** è una malattia che colpisce alcuni neonati, privi dell'enzima che trasforma il galattosio in glucosio. Si hanno abnormi livelli di galattosio nel sangue e nelle urine, e vari sintomi, tra cui vomito, ritardo fisico e mentale, a volte la morte. Il latte e i suoi derivati devono scomparire dalla dieta: (possono essere sostituiti con un latte artificiale a base di semi di soia).

D. Saccarosio

Anche il **saccarosio**, il comune zucchero da tavola, è un disaccaride. Il saccarosio viene estratto dalla canna e dalla barbabietola; è il composto organico prodotto nel mondo in maggiore quantità. Lo zucchero di canna, coltivato in India già nel 6000 a.C., fu notato dai soldati di Alessandro Magno, quando la invasero (325 a.C.). Diffuso successivamente in conseguenza dei viaggi degli arabi e dei crociati, arrivò al nuovo mondo con Colombo. La scoperta dell'elevato contenuto di zucchero di alcune varietà di bietole (1700) indicò che esso poteva essere ottenuto da piante che crescono in climi temperati, oltre che dalla canna, che cresce ai tropici.



Il saccarosio è costituito da un'unità di fruttosio e da un'unità di glucosio. Il legame glucosidico unisce il carbonio anomero di ciascun monosaccaride ed è β rispetto al fruttosio e α rispetto al glucosio. Si ha quindi un'importante differenza nei confronti degli altri disaccaridi finora discussi: nel saccarosio, non un solo carbonio anomero, ma due sono coinvolti nel legame glucosidico. Di conseguenza, né il fruttosio né il glucosio presenti nel saccarosio hanno un gruppo emiacetalico, e non vi è equilibrio con forme aldeidiche: il saccarosio non presenta mutarotazione e non è riducente.

L'idrolisi acida o enzimatica del saccarosio produce il cosiddetto **zucchero invertito**, miscela di D-glucosio e di D-fruttosio. Gli enzimi che catalizzano tale idrolisi (*invertasi*), sono specifici per il legame β-D-fruttofuranosil: sono presenti nel lievito e ne sono dotate le api, per produrre il miele, costituito principalmente di zucchero invertito. Per la presenza di fruttosio libero (il più dolce tra gli zuccheri), lo zucchero invertito è più dolce del saccarosio. Uno zucchero inver-

tito, parzialmente sintetico, si ottiene per isomerizzazione enzimatica del glucosio presente nel cosiddetto «sciroppo di grano». Ha largo uso nella fabbricazione di gelati, bevande non alcoliche e dolci.

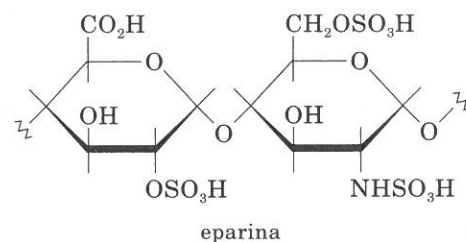
Il nome «zucchero invertito» deriva dall'inversione della rotazione specifica che si osserva nell'idrolisi del saccarosio. Il saccarosio ha rotazione *positiva* (rotazione specifica: $+66,5^\circ$); la miscela dei prodotti (glucosio, $[\alpha] = +52,7^\circ$; fruttosio, $[\alpha] = -92,4^\circ$) ha rotazione *negativa*.

SEZIONE 22.11

Polisaccaridi

Un **polisaccaride** è un composto le cui molecole contengono numerose unità di monosaccaridi, collegate da legami glicosidici. Per idrolisi completa, un polisaccaride si trasforma in monosaccaridi.

Nei sistemi viventi, i polisaccaridi hanno funzioni di sostegno, funzioni di nutrizione, o ruoli specifici. Polisaccaridi con tipiche funzioni di sostegno sono la *cellulosa*, che dà forza ai fusti e ai rami degli alberi, e la *chitina*, componente strutturale dell'esoscheletro degli insetti. Polisaccaridi con tipiche funzioni di nutrizione sono l'*amido* (di grano, di patata) e il *glicogeno*, che costituisce per l'organismo animale una riserva di carboidrati facilmente disponibili. Un polisaccaride con specifici ruoli biologici è l'*eparina*, che previene la coagulazione del sangue.



Nelle *glicoproteine* e nei *glicolipidi* i polisaccaridi sono legati ad altri tipi di molecole, a formare molecole più complesse.

A. Cellulosa

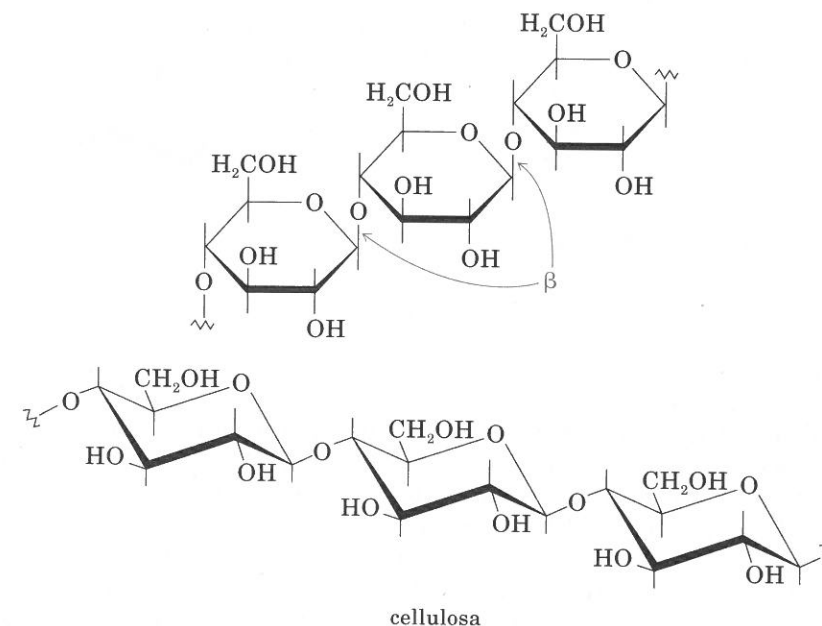
La **cellulosa** è il composto organico più abbondante in natura. Si ritiene che ogni anno ne vengano bio-sintetizzate 10^{11} tonnellate, e che circa il 50% del carbonio combinato sia sotto forma di cellulosa. Le foglie essiccate ne contengono 10-20%; il legno 50%; il cotone 90%. Il modo migliore per ottenere cellulosa pura, in laboratorio, utilizza carta da filtro.

La cellulosa costituisce il componente fibroso della parete delle cellule vegetali. La rigidità della cellulosa è dovuta alla sua struttura complessiva: le molecole sono catene di unità di D-glucosio, collegate in gran numero (fino a 14000); queste macromolecole sono affiancate tra loro, e tenute assieme da ponti di idrogeno, in modo da formare microfibrille, a loro volta riunite in fasci filiformi, le fibrille, ritorte a spirale lungo l'asse della cellula.

Una singola molecola di cellulosa è un polimero *lineare* di 1,4'- β -D-glucosio.

L'idrolisi completa della cellulosa (con HCl 40%) dà solo D-glucosio, mentre l'idrolisi parziale dà il disaccaride cellobiosio: anche il cellobiosio viene idrolizzato a D-glucosio in presenza di acidi o dell'enzima emulsina.

La cellulosa non presenta il fenomeno della mutarotazione e non ha azione riducente sul reattivo di Tollens. La probabile presenza di un gruppo emiacetale all'estremità della macromolecola non basta perché si possano osservare reazioni particolari.



PROBLEMA PER LO STUDIO

22.18 Indicate il prodotto principale (struttura completa o parziale) che si ottiene dalla cellulosa nelle seguenti condizioni: (a) eccesso di H_2SO_4 acquoso a caldo, e poi acqua; (b) acqua calda; (c) soluzione acquosa di NaOH a caldo; (d) eccesso di NaOH e solfato di metile.

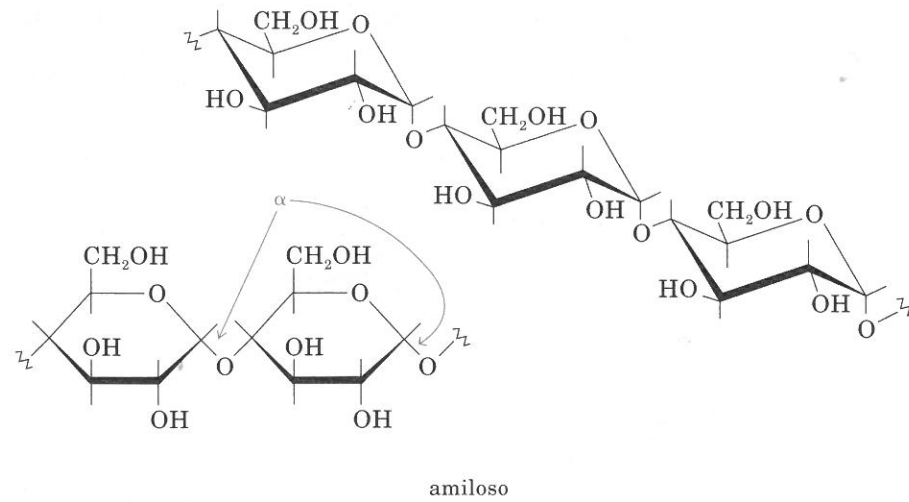
I mammiferi non hanno enzimi adatti a scindere la cellulosa a glucosio; alcuni batteri e protozoi hanno, invece, tali enzimi. Il bestiame da pascolo utilizza la cellulosa come cibo, ma solo indirettamente: lo stomaco e l'intestino di questi animali mantengono colonie di micro-organismi che si nutrono di cellulosa: gli animali utilizzano come cibo gli stessi micro-organismi e quanto essi producono.

B. Amido

L'**amido** è il polisaccaride più abbondante dopo la cellulosa. Per triturazione con acqua calda, si suddivide in due frazioni principali: l'**amiloso** (amido solubile, circa 20%) e l'**amilopectina** (insolubile, circa 80%).

Amiloso. L'idrolisi completa dell'amiloso dà solo D-glucosio; l'idrolisi parziale dà solo il disaccaride maltosio. Ciò permette di concludere che l'amiloso è un polimero lineare dell' α -D-glucosio, con legami 1,4'. Tra cellulosa e amiloso vi

è diversità di legame glucosidico (β nella cellulosa, α nell'amiloso): questa diversità è responsabile delle diverse proprietà dei due polisaccaridi.



L'amiloso contiene 250 o più unità di glucosio per molecola; il numero varia secondo la specie animale o vegetale. (La misura della lunghezza della catena è resa difficile dal fatto che l'amiloso naturale si degrada dando catene più corte nel corso della separazione e della purificazione.)

È ben noto che lo iodio reagisce con l'amido dando un prodotto intensamente colorato in blu. Questo **saggio dell'amido con lo iodio** si esegue trattando una soluzione in cui si prevede la presenza di amido con una soluzione di iodio. Il colore è dovuto ad un'interazione elettronica delle molecole di amiloso che si dispongono ad elica attorno alle molecole di iodio.

L'**amilopectina** è un polisaccaride più complesso dell'amiloso; contiene 1000 o più unità di glucosio per molecola. Vi è una catena principale, simile alla catena dell'amiloso, costituita di 1,4'- α -D-glucosio. Vi è, inoltre, una serie di **ramificazioni**, con legami glucosidici di tipo 1,6'- α : si ha un'unità di glucosio terminale approssimativamente ogni 25 unità di glucosio (Figura 22.10).

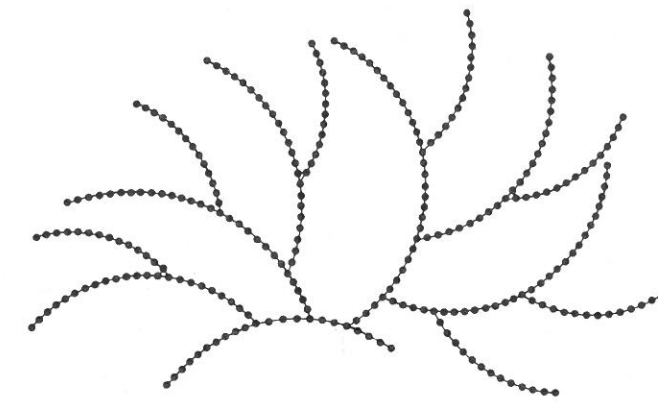
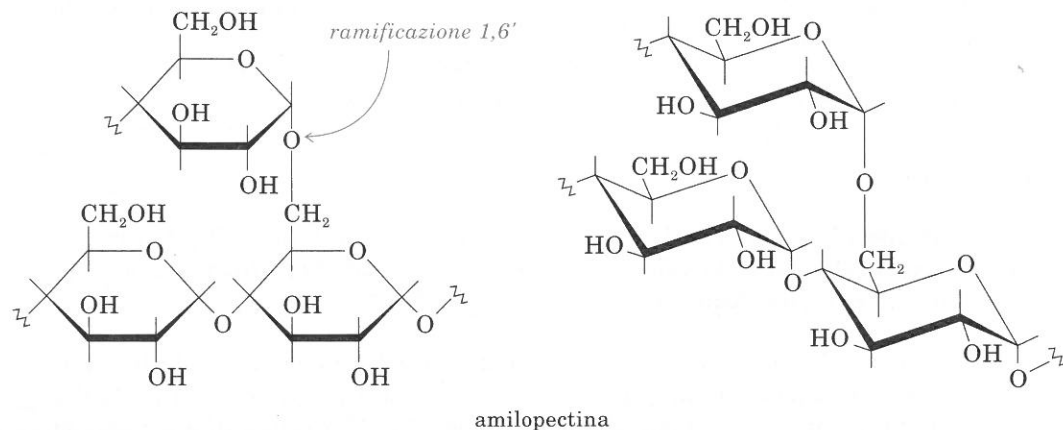
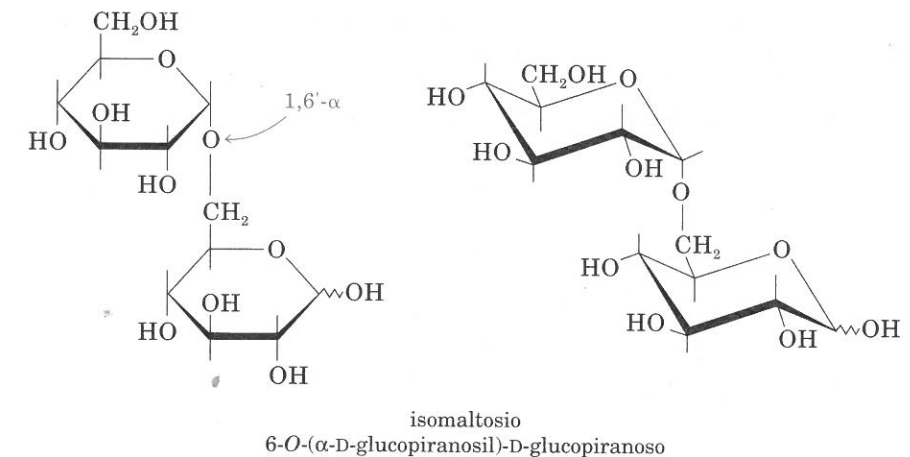
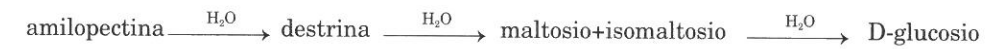


FIGURA 22.10 Rappresentazione della struttura ramificata dell'amilopectina. Ogni punto rappresenta un'unità di glucosio.

L'idrolisi completa dell'amilopectina dà solo D-glucosio. L'idrolisi parziale dà invece una miscela dei due disaccaridi maltosio e isomaltosio: l'isomaltosio proviene dalle ramificazioni 1,6'. La miscela di oligosaccaridi che si ottiene per idrolisi parziale dell'amilopectina (**destrina**) serve per fabbricare colle, impasti, appretti.

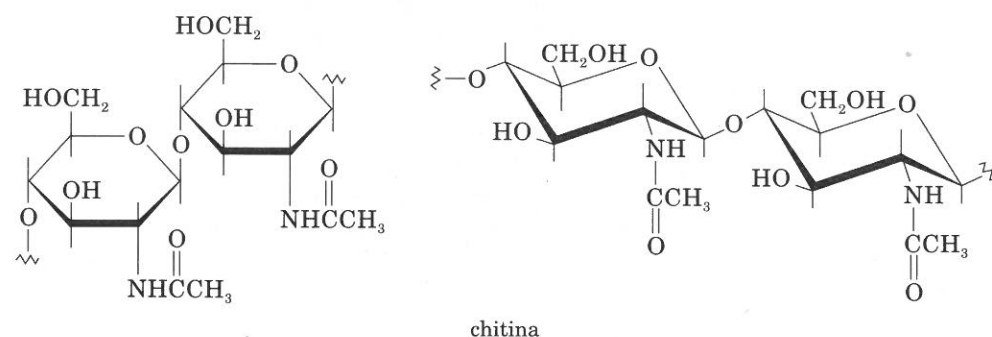


Il **glicogeno** è il polisaccaride che costituisce un materiale di riserva del glucosio principalmente nel fegato e nei muscoli. La sua struttura è simile a quella dell'amilopectina: vi sono catene di glucosio con legami 1,4'- α e ramificazioni 1,6'- α ; il glicogeno è più ramificato dell'amilopectina.

C. Chitina

La **chitina** è il principale polisaccaride di sostegno degli artropodi (granchi, insetti). La sua biosintesi è valutata intorno a 10^9 tonnellate all'anno! È un polisaccaride lineare, costituito di unità di N-acetil-D-glucosammina, legate con

legame β -glucosidico; dà, per idrolisi, 2-ammino-2-deossi-D-glucosio. (Il gruppo acetilico si stacca nell'idrolisi). Le chitine naturali sono legate a materiale non polisaccaridico (proteine e lipidi).

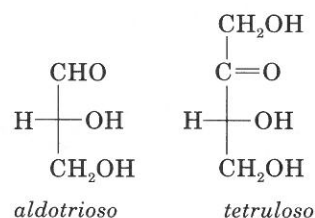


PROBLEMA PER LO STUDIO

22.19 Scrivete le formule dei prodotti principali che si possono ottenere dalla chitina per reazione con: (a) HCl diluito a caldo; (b) NaOH diluito a caldo.

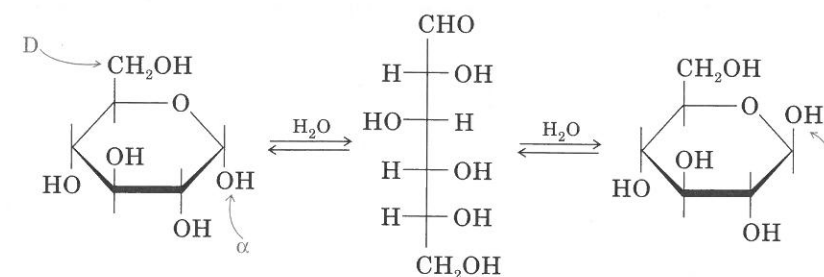
Sommario

I **carboidrati** comprendono poliossialdeidi, poliossichetoni e loro derivati. Un **monosaccaride** è il carboidrato più semplice, e non può essere idrolizzato a unità più piccole. I monosaccaridi sono classificati in relazione al numero di atomi di carbonio e ai principali gruppi funzionali:



Gli **epimeri** sono diastereoisomeri che differiscono per la configurazione di un solo atomo di carbonio chirale.

I monosaccaridi naturali appartengono in generale alla **serie D**. Per la presenza di ossidrili e di gruppi carbonilici, i monosaccaridi capaci di formare cicli emiacetali o emichetali **furanosici** o **piranosici** subiscono ciclizzazione. La ciclizzazione crea un nuovo centro chirale e dà quindi origine ad una coppia di diastereomeri, detti **anomeri α** e **β** . In soluzione acquosa, vi è equilibrio tra gli anomeri.



Un monosaccaride presenta reazioni caratteristiche delle aldeidi, per la presenza della forma aldeidica all'equilibrio. Le reazioni dei monosaccaridi sono riassunte nella Figura 22.5.

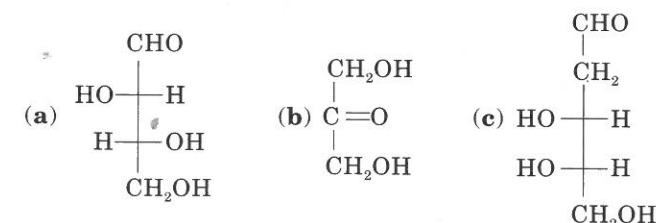
I **disaccaridi** sono composti da due unità di monosaccaride legate da legame glucosidico. Il **maltosio** è composto da due unità di D-glucopiranosio unite da un legame 1,4'- α . Il **cellobiosio** è composto da due unità di D-glucopiranosio unite da un legame 1,4'- β . Il **lattosio** è composto da β -D-galattopiranosio legato alla posizione 4 del D-glucopiranosio. Il **saccarosio** è composto da α -D-glucopiranosio e β -D-fruttufuranosio uniti con un legame 1,2'.

I **polisaccaridi** contengono molte unità di monosaccaride unite da legami glucosidici.

| | |
|----------------------|---|
| cellulosa: | 1,4'- β -D-glucopiranosio |
| amiloso: | 1,4'- α -D-glucopiranosio |
| amilopectina: | 1,4'- α -D-glucopiranosio con ramificazioni 1,6'- α |

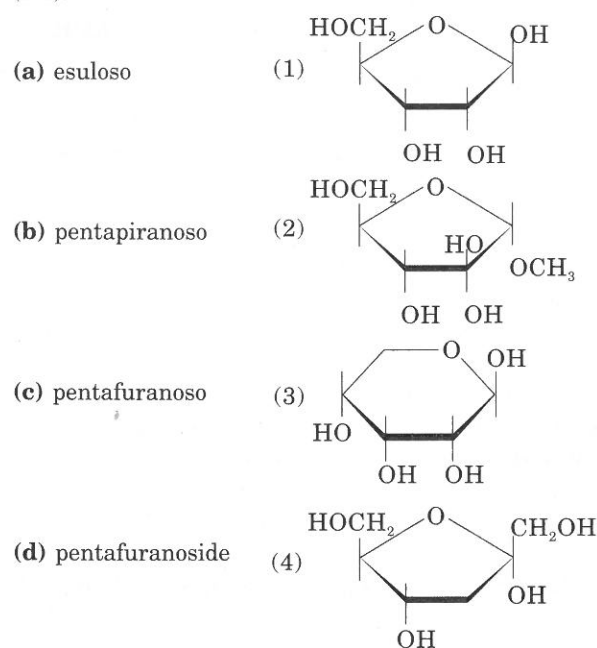
Problemi

- 22.20 Scrivete le proiezioni di Fischer delle forme acicliche di tutti i D-esulosi isomeri (chetoesosi) e segnate i carboni chirali presenti.
- 22.21 Classificate i seguenti monosaccaridi:



- 22.22 Assegnate alle strutture del problema precedente la configurazione D o L, se è il caso.
- 22.23 Facciamo reagire (*R*)-2-idrossipropanale con HCN: (a) che prodotti otteniamo? (b) si tratta di composti otticamente attivi? Spiegate.
- 22.24 Un chimico possiede un singolo stereoisomero dell'1,2,3,4-butantetraolo, di configurazione ignota. Possiede anche una certa quantità di D-gliceraldeide. Suggeste una serie di reazioni che permetta di correlare la configurazione del polialcol con quella della D-gliceraldeide.

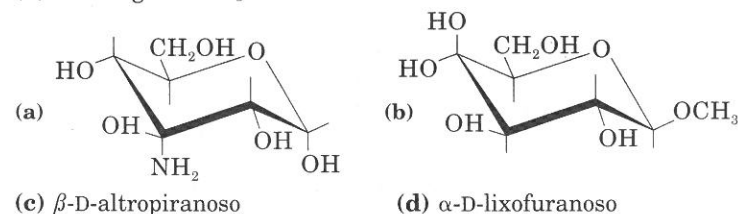
22.25 Assegnate a ciascuna delle classi di composti (a-d) una struttura appropriata (1-4):



22.26 Assegnate alle strutture del Problema 22.25 la configurazione D o L.

22.27 Scrivete le formule degli anomeri delle strutture (1) e (4) del Problema 22.25 e ponete l'appropriata indicazione α o β .

22.28 Rappresentate i seguenti monosaccaridi con proiezioni di Haworth. [Per (c) e (d) vedi Figura 22.3].

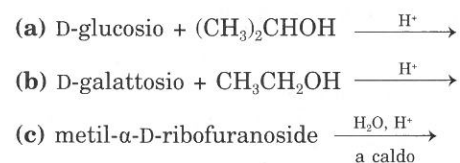


22.29 Illustrate con equazioni e formule di Haworth le seguenti situazioni:

- (a) mutarotazione del β -D-arabinofuranoso puro in acqua.
 (b) conversione di β -D-fruttofuranoso in β -D-fruttopiranosio
 (c) mutarotazione del β -D-maltosio (Sezione 22.10A).

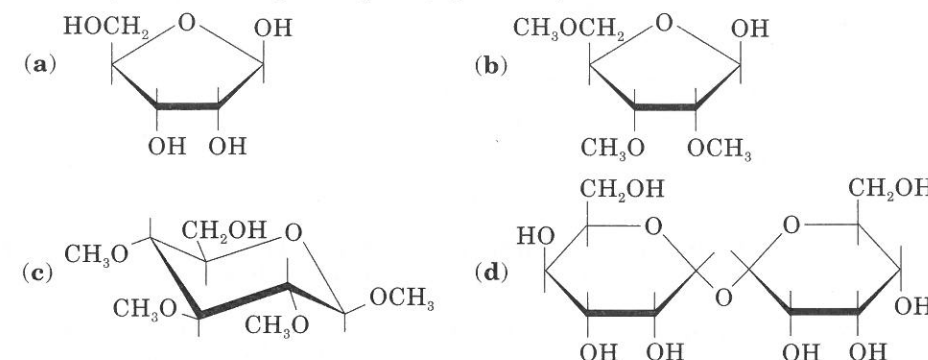
22.30 Scrivete le formule conformazionali che ritenete piú stabili per i seguenti composti, e discutete le vostre scelte: (a) β -D-galattopiranosio; (b) α -D-idopiranosio.

22.31 Scrivete le formule di Haworth dei principali prodotti di reazione:



22.32 L'ossidazione del D-fruttosio con il reattivo di Tollens porta a una miscela degli anioni degli acidi D-mannonico e D-gluconico. Perché?

22.33 Indicate, tra i vari composti seguenti, quali *non* presentano mutarotazione.



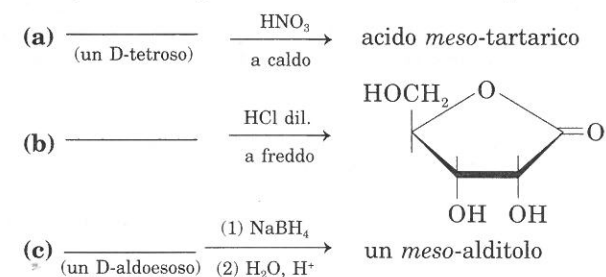
- (e) 6-O-(α -D-galattopiranosil)- β -D-glucopiranosio.
 (f) α -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranoside.

22.34 Quali composti del Problema 22.33 *non* sono zuccheri riducenti?

22.35 Scrivete le formule e i nomi dei prodotti che si ottengono facendo reagire il D-galattosio con i seguenti reagenti: (a) acqua di bromo; (b) acido nitrico diluito, a caldo; (c) reattivo di Tollens; (d) NaBH_4 , seguito da HCl diluito.

22.36 L'idrolisi di un *alginato*, derivato polisaccaridico contenuto nelle alghe, dà acido D-mannuronico. Proponete una struttura dell'acido (in proiezione di Fischer).

22.37 Completate le equazioni, indicando le varie possibilità:



22.38 Gli acidi aldarici possono dare lattoni (Sezione 22.6B). Scrivete le formule dei lattoni ottenibili dall'acido D-glucarico.

22.39 Tre composti (A, B, C) vengono ossidati con HIO_4 . Identificate A, B, C, tenendo conto che, da ciascuna reazione, si ottiene rispettivamente:



22.40 Descrivete le reazioni che avvengono ossidando l'arabinosio con acido periodico.

22.41 Descrivete le reazioni del β -D-ribofuranosio con (a) eccesso di dietilsolfato e NaOH; (b) anidride acetica in eccesso.

22.42 Scrivete le equazioni delle reazioni del metil β -D-gulopiranoside con i seguenti reagenti: 1°) eccesso di dimetil solfato e NaOH; 2°) H^+ in H_2O ; 3°) HNO_3 a caldo.

- 22.43 Prevedete il prodotto della reazione tra D-mannopiranosio e benzaldeide, con catalisi acida.
- 22.44 (a) Scrivete la sequenza di reazioni necessarie per trasformare il D-ribosio in D-allosio. (b) Indicate come è possibile determinare che si tratta di D-allosio e non di D-altrosio.
- 22.45 Prevedete il prodotto principale che si può ottenere dall'amilosio per reazione con eccesso di dimetil solfato e NaOH, seguita da idrolisi con HCl diluito.
- 22.46 Quanti disaccaridi possono derivare dal D-glucopiranosio? (I legami α e β danno origine a disaccaridi *diversi*).
- 22.47 Il *trealosio* è uno zucchero non riducente di formula $C_{12}H_{22}O_{11}$. Per idrolisi, dà solo D-glucosio. Quali sono le strutture possibili per il *trealosio*?
- 22.48 Se un polisaccaride è costituito da unità di D-glucopiranosio, legate con legami 1,4' e con ramificazioni 1,3', quali disaccaridi si possono ottenere dalla sua idrolisi parziale?

Problemi di riepilogo

- 22.49 Indicate i principali prodotti che si possono ottenere dal D-mannosio con i seguenti reagenti: (a) $Br_2 + H_2O$; (b) HNO_3 ; (c) H^+ in etanolo; (d) eccesso di dimetil solfato e NaOH sul prodotto di (c); (e) ioduro di metile e Ag_2O sul prodotto di (c); (f) anidride acetica; (g) cloruro di acetile e piridina; (h) $NaBH_4$ (i) HCN seguito da HCl acquoso; (j) $LiAlH_4$ seguito da acido diluito; (k) H_2 e catalizzatore di Ni; (l) $HCl-H_2O$ sul prodotto di (c).
- 22.50 Proponete saggi chimici per distinguere tra i seguenti carboidrati: (a) maltosio e saccarosio; (b) D-lixosio e D-xilosio; (c) D-mannosio e D-mannitolo; (d) D-mannosio e acido D-mannonico; (e) D-glucosio e D-galattosio; (f) D-glucosio e α -D-metilglucoside.
- 22.51 Elencate alcune proprietà del D-glucosio in accordo con la struttura emiacetaleica ciclica, ma non con la struttura aldeidica aciclica.
- 22.52 Suggeste una sintesi del 2,3-di-O-metilglucosio dal glucosio. (Trascurate la stereochimica del carbonio anomero).
- 22.53 La grandezza del ciclo di un glucoside viene determinata ossidandolo con HIO_4 (Sezione 22.6D). Cosa si otterrà per ossidazione con HIO_4 del metil D-glucopiranoside e del metil-D-glucofuranoside?
- 22.54 Un carboidrato $C_{12}H_{22}O_{11}$ (A) viene trattato con un acido in CH_3OH e poi con eccesso di ioduro di metile e Ag_2O . Il prodotto (B) dà, per idrolisi, 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-galattosio e 2,3,6-tri-O-metil-D-glucosio. L'idrolisi acida di A dà uguali quantità di D-galattosio e D-glucosio, e la reazione di A con Br_2-H_2O dà un acido carbossilico (C). L'idrolisi di C con HCl diluito dà un unico prodotto, l'acido D-gulonico. Identificate A, B, C.
- 22.55 Il *raffiniosio* è un trisaccaride presente nelle barbabietole. Per completa idrolisi dà D-fruttosio, D-glucosio, e D-galattosio; per idrolisi enzimatica parziale, in presenza di invertasi, dà D-fruttosio e il disaccaride *melibiosio*; per idrolisi parziale in presenza di un α -glucosidasi dà D-galattosio e saccarosio. Sottoposto a metilazione e successiva idrolisi, dà: 2,3,4,6-tetra-O-metilgalattosio; 2,3,4-tri-O-metilglucosio; 1,3,4,6-tetra-O-metilfruttosio. Trovate le strutture del *raffiniosio* e del *melibiosio*.

- 22.56 La *Bleomicina* è un antibiotico antitumorale attivo contro il carcinoma a cellule squamose. Contiene un disaccaride riducente (A), di formula $C_{12}H_{22}O_{11}$. L'idrolisi acida di A dà D-mannosio e L-gulosio. L'idrolisi è catalizzata anche da enzimi specifici per gli α -mannosidi. Per successiva reazione con (1) eccesso di dimetil solfato e NaOH e (2) acido diluito, A si trasforma nel 2,3,4,6-tetrametiletere del D-mannosio e nel 3,4,6-trimetiletere dell'L-gulosio. Identificate A.
- 22.57 Il disaccaride *linustatina* ($C_{16}H_{27}NO_{11}$) è presente nella farina sgrassata dei semi di lino (*L. usitatissimum*). Esso protegge il bestiame dagli effetti tossici dei composti del selenio presenti nei foraggi. L'idrolisi acida della *linustatina* dà D-glucosio come unico monosaccaride; l'idrolisi enzimatica con β -glucosidasi dà D-glucosio e un glucoside. Lo spettro di rmn del ^{13}C della *linustatina*, confrontato con quello di composti noti, indica la presenza di due gruppi CH_3 , di un C quaternario (non legato a H), di un gruppo $-CH_2OH$, e di altri atomi di carbonio. Lo spettro infrarosso presenta un forte assorbimento a 3400 cm^{-1} ($2,94\ \mu\text{m}$) e un debole assorbimento a 2240 cm^{-1} ($4,46\ \mu\text{m}$); non si nota la presenza di carbonili. Identificate il disaccaride.