

Jonathan Clayden

University of Manchester

Nick Greeves

University of Liverpool

Stuart Warren

University of Cambridge

Chimica organica

Edizione italiana sulla seconda in lingua inglese

PICCIN

Titolo originale:
Organic Chemistry, Second Edition
by Jonathan Clayden, Nick Greeves, and Stuart Warren
© Jonathan Clayden, Nick Greeves, and Stuart Warren 2012
Published in the United States
by Oxford University Press Inc., New York

Organic Chemistry, Second Edition was originally published in English in 2012. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

L'edizione originale in lingua inglese di *Organic Chemistry*, Second Edition è stata pubblicata nel 2012. Questa traduzione è stata pubblicata su licenza di Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. è responsabile della traduzione dell'opera originale e Oxford University Press non è responsabile per eventuali errori, omissioni, sviste o ambiguità della traduzione o per eventuali danni da essa derivanti.

Opera coperta dal diritto d'autore - Tutti i diritti sono riservati

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Molte delle sostanze e delle reazioni chimiche descritte o rappresentate in questo libro sono pericolose. Non tentate alcun esperimento illustrato nel testo, a meno che non vi troviate in un laboratorio adeguato e sotto supervisione di un esperto.

Poiché le scienze sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuto in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma della diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nel foglietto illustrativo.

In copertina: foto di Lucy Kral (<https://unsplash.com/it/foto/IgpRtRx1i18>)

ISBN 978-88-299-3233-7

Stampato in Italia

© 2023, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

Prefazione alla seconda edizione

Gli studenti di chimica non hanno l'assillo della ricerca di un testo di supporto all'apprendimento della chimica organica durante tutto il corso di studi universitari. Gli scaffali delle librerie universitarie offrono generalmente la scelta tra almeno una mezza dozzina di testi — tutti dal titolo “Chimica Organica” e tutti con il ragguardevole numero di più di mille pagine. Un più attento esame di questi volumi ben presto delude le aspettative di varietà dei contenuti. Pressoché senza eccezioni, i testi di chimica organica generale sono stati scritti per essere di supporto ai tradizionali corsi del secondo anno delle università americane, precisamente allineati con quelle che sono le relative esigenze. Ben poca libertà è lasciata agli autori di questi testi di rinviare la trattazione della chimica con nuove idee.

Noi abbiamo voluto scrivere un libro la cui organizzazione prende origine dallo sviluppo di idee piuttosto che essere dettata da una presentazione sequenziale di fatti. Noi crediamo soprattutto che gli studenti possano trarre beneficio da un libro che li guidi da concetti a loro familiari ad altri che non lo sono non soltanto incoraggiandoli a *conoscere*, ma piuttosto a *capire* e a *capire perché*. Siamo stati spronati a questo dalla organizzazione dei corsi di chimica delle migliori moderne università, che seguono tale percorso: dopotutto questo è come la stessa scienza si sviluppa. Ci siamo anche resi conto che così facendo avremmo potuto sin dall'inizio mettere in relazione la chimica che trattiamo con i suoi due principali aspetti: quello che è noto come chimica della vita e la chimica che viene praticata dai chimici per risolvere i problemi reali in laboratorio.

Abbiamo mirato ad un approccio che possa avere un senso e una attrattiva per gli studenti di oggi. Questo, tuttavia, richiede di dare un taglio alle tradizioni di lunga data per i libri di testo. La via migliore per scoprire come qualcosa funziona è smontarla e poi rimetterla di nuovo insieme, e così il punto di partenza sono gli strumenti per esprimere le idee chimiche: diagrammi strutturali e frecce ricurve. La chimica organica è un campo assai vasto per un apprendimento, anche in piccola parte, mnemonico; con questi strumenti gli studenti possono rapidamente comprendere il senso di quella chimica che potrebbe per loro risultare non familiare nei particolari mettendola in relazione con quello che conoscono e comprendono. Il ricorso alle frecce ricurve e l'esposizione della chimica organica sulla base dei meccanismi di reazione consentono di discutere gli aspetti meccanicistici (e degli orbitali) di semplici reazioni (per esempio l'addizione al gruppo carbonilico $C=O$) prima di passare a quelle più complesse e articolate (come le reazioni S_N1 e S_N2).

Gli argomenti più complessi vengono affrontati secondo l'opportuna tempistica, ma abbiamo deciso di omettere deliberatamente dettagliate discussioni di reazioni poco note e di limitato interesse o di varianti di reazioni che consistono semplicemente in uno stadio della logica del meccanismo di reazione rispetto alla trattazione generale. In maniera simile abbiamo evitato di esumere principi e regole (dal principio di Le Châtelier passando alle regole di Markovnikov e Saytseff, al principio del minimo movimento e simili) per spiegare aspetti che possono essere meglio compresi sulla base dei concetti unificanti e fondamentali della termodinamica e dei meccanismi di reazione.

Tutta la scienza deve essere sostenuta dall'evidenza, ed il supporto alle affermazioni della chimica organica è fornito dalla spettroscopia. Per questo motivo descriviamo allo studente i fatti che la spettroscopia ci racconta (Capitolo 3) prima di cercare di spiegarli (Capitolo 4) e di utilizzarli per dedurre i meccanismi di reazione (Capitolo 5). In modo particolare l'NMR costituisce una parte significativa di quattro capitoli del libro e le evidenze ricavate dall'NMR sostengono la correttezza di molte delle discussioni attraverso tutto il testo. Analogamente, i principi meccanicistici esposti nel Capitolo 5, fermamente fondati sulle teorie degli orbitali del Capitolo 4, sono di sostegno a tutte le discussioni sulle nuove reazioni trattate nel testo.

Abbiamo presentato la chimica come qualcosa la cui essenza è il vero, di esattezza comprovata, ma che può essere abbellita con opinioni e suggerimenti che non tutti i chimici approvano. Il nostro scopo è evitare dogmi e promuovere una salutare valutazione delle evidenze, e, quando se ne presenta l'occasione, siamo lieti di lasciare che i lettori traggano le proprie conclusioni. La Scienza è importante non solo per gli scienziati, ma anche per la società. Il nostro scopo è stato quello di scrivere un libro che mantenga esso stesso dal punto di vista scientifico "un piede all'interno dei limiti di ciò che è noto e l'altro proprio all'esterno"¹ e incoraggi il lettore a fare lo stesso.

Gli autori sono in debito verso i molti lettori critici e di sostegno alla prima edizione di questo libro, che ci hanno fornito negli ultimi dieci anni un flusso di commenti e correzioni, cordiali incoraggiamenti e severe critiche. Tutto è stato accuratamente annotato e nulla è stato tralasciato nel corso della scrittura di questa edizione. In molti casi questi contributi ci hanno aiutato a correggere errori o apportare miglioramenti al testo. Vogliamo anche ringraziare il supporto e la guida dell'organizzazione editoriale della UOP, e ancora una volta riconoscere il rilevante contributo di colui che per primo coltivò la visione che la chimica organica potesse essere insegnata con un libro come questo, Michael Rodgers. Il tempo speso nell'allestimento di questa edizione è stato reso disponibile unicamente dalla sopportazione delle nostre famiglie, degli amici e del gruppo di ricerca e vogliamo ringraziare tutti per la loro pazienza e la loro comprensione.

Modifiche di questa edizione

Nei dieci anni trascorsi dalla pubblicazione della prima edizione di questo libro è risultato evidente come alcuni aspetti del nostro approccio originale richiedessero una revisione e alcuni capitoli un aggiornamento con l'introduzione di argomenti che hanno assunto importanza nel corso di questi anni, mentre altri sono stati ridotti. Abbiamo tenuto in considerazione le critiche espresse da molti lettori relative alla trattazione eccessivamente dettagliata per studenti novizi dei primi capitoli della prima edizione e abbiamo apportato consistenti modifiche agli argomenti dei Capitoli 4, 8 e 12, enfatizzando la spiegazione e tralasciando dettagli che possono essere più convenientemente trovati in testi specializzati. Ciascun capitolo è stato riscritto per migliorarne la chiarezza di esposizione e sono stati introdotti nuove spiegazioni ed esempi. Lo stile, la collocazione ed il contenuto dei capitoli dedicati alla spettroscopia (3, 13, 18 e 31) sono stati rivisti per rafforzare i collegamenti con gli argomenti trattati nei capitoli contigui nel libro. Concetti quali l'addizione coniugata e la regioselettività, che nella precedente edizione difettavano di una presentazione coerente, ora hanno propri capitoli (22 e 24). In alcune parti della prima edizione gruppi di capitoli presentavano argomenti correlati: questi sono stati ora accorpati – ad esempio, i Capitoli 25 e 26 sulla chimica degli enolati sostituiscono quattro capitoli della precedente edizione, i Capitoli 31 e 32 sulle molecole cicliche sostituiscono tre capitoli, il Capitolo 36 sui riarrangiamenti e le frammentazioni sostituisce due capitoli ed il Capitolo 42 sulla chimica organica della vita sostituisce tre capitoli. Tre capitoli collocati nella parte finale della precedente edizione sono stati spostati più avanti e rivisti per evidenziare i collegamenti degli argomenti trattati con la chimica degli enolati dei Capitoli 25 e 26. Inoltre, il Capitolo 27 tratta dello stereocontrollo nella formazione del doppio legame nel contesto della chimica dei composti elemento-organici del gruppo principale della tabella periodica e i Capitoli 29 e 30, dedicati ai composti eterociclici aromatici, ora rinforzano i collegamenti tra i meccanismi di molte delle reazioni caratteristiche di questi composti e quelli delle reazioni di addizione e condensazione dei derivati carbonilici, discusse nei capitoli precedenti. La preliminare trattazione sugli eterocicli consente anche di sviluppare attraverso i Capitoli 29-36 il tema delle molecole cicliche e degli stati di transizione e meglio si accorda con il tipico ordine di esposizione degli argomenti nei corsi di base.

Alcuni campi sono considerevolmente avanzati negli ultimi dieci anni: i capitoli sulla chimica organometallica (40) e la sintesi asimmetrica (41) sono stati oggetto di un'ampia revisione, e sono ora collocati consecutivamente per mettere in luce il ruolo essenziale della catalisi organometallica nella sintesi asimmetrica. Per illustrare le reazioni in argomento, nel libro sono stati utilizzati nuovi esempi tratti in particolare dalla recente letteratura sulla sintesi dei farmaci.

¹ McEvedy, C. *The Penguin Atlas of Ancient History*, Penguin Books, 1967.

Traduttori

Francesco Babudri

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica
Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Capitoli 1 e 25 e pp. iii-ix, xv-xxii

Alessandro Barge

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino
Capitolo 21 e collaborazione alla traduzione del Capitolo 15

Lucia Battistini

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco
Università di Parma
Capitoli 5 e 26

Giorgio Bencivenni

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Capitolo 36

Vito Capriati

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco
Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Capitoli 11 e 12

Mauro Comes Franchini

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Capitoli 23 e 24

Federico Cuccu

Dottorando di Ricerca in Chimica Organica
Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche
Università degli Studi di Cagliari
Capitolo 39 e collaborazione alla traduzione dei Capitoli 37 e 38

Claudio Curti

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco
Università di Parma
Capitoli 16 e 20

Annamaria Deagostino

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica
Università di Torino
Capitoli 19 e 27

Mariafrancesca Fochi

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Capitolo 3

Andrea Goti

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff"
Università degli Studi di Firenze
Capitoli 34 e 35

Irene Izzo

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica e Biologia "A. Zambelli"
Università degli Studi di Salerno
Capitoli 28 e 43

Andrea Mazzanti

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Capitoli 13 e 14

Alberto Minassi

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
Capitoli 18 e 42

Rita Mocchi

Ricercatore in Chimica Organica
Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche
Università degli Studi di Cagliari
Capitolo 37 e collaborazione alla traduzione dei Capitoli 38 e 39

Vittorio Pace

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica
Università di Torino
Capitoli 6, 7, 8 e 9

Elena Petricci

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia
Università degli Studi di Siena
Capitoli 2 e 4

Daniele Passarella

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica
Università degli Studi di Milano La Statale
Capitoli 10 e 22

Andrea Porcheddu

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche
Università degli Studi di Cagliari
Capitoli 37, 38 e 39

Cristina Prandi

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Chimica
Università di Torino
Capitoli 31 e 32

Antonio Rescifina

Professore Associato di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze del Farmaco e della Salute
Università degli Studi di Catania
Capitoli 17 e 33

Anna Laura Sanna

Dottoranda di Ricerca in Chimica Organica
Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche
Università degli Studi di Cagliari
Capitolo 38 e collaborazione alla traduzione dei Capitoli 37 e 39

Silvia Maria Tagliapietra

Ricercatore in Chimica Organica
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino
Capitolo 15 e collaborazione alla traduzione del Capitolo 21

Lorenzo Tei

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica
Università del Piemonte Orientale
Capitoli 40 e 41

Franca Zanardi

Professore Ordinario di Chimica Organica
Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco
Università di Parma
Capitoli 29 e 30

Indice generale

La chimica organica e questo libro	xv	Bibliografia consigliata	80
Abbreviazioni	xxi	Problemi	81
1 Cos'è la chimica organica?	1	4 La struttura delle molecole	84
La chimica organica e noi	1	Introduzione	84
Composti organici	2	Gli elettroni si trovano negli orbitali atomici	87
Chimica organica e industria	6	Gli orbitali molecolari – le molecole diatomiche	92
La chimica organica e la tavola periodica	11	Legami fra atomi diversi	99
La chimica organica e questo libro	13	L'ibridazione degli orbitali atomici	103
Bibliografia consigliata	13	Rotazione e rigidità	109
		Conclusioni	110
		Guardando oltre	110
2 Le strutture organiche	14	Bibliografia consigliata	110
Le strutture idrocarburiche e i gruppi funzionali	15	Problemi	110
Disegnando le molecole	16		
Strutture idrocarburiche	21	5 Le reazioni organiche	112
I gruppi funzionali	26	Le reazioni chimiche	112
Gli atomi di carbonio che portano dei gruppi funzionali possono essere classificati in base al loro grado di ossidazione	31	Nucleofili ed elettrofili	116
Dare un nome ai composti	32	Le frecce curve illustrano i meccanismi di reazione	121
Come vengono chiamati realmente i composti dai chimici?	35	Disegniamo il nostro meccanismo con le frecce curve	125
Che nome diamo ai composti?	39	Bibliografia consigliata	129
Bibliografia consigliata	41	Problemi	129
Problemi	41		
		6 Addizione nucleofila al gruppo carbonilico	132
3 Identificazione delle strutture organiche	44	Gli orbitali molecolari spiegano la reattività del gruppo carbonilico	132
Introduzione	44	Attacco del cianuro su aldeidi e chetoni	134
Spettrometria di massa	47	L'angolo dell'attacco nucleofilo su aldeidi e chetoni	136
La spettrometria di massa individua gli isotopi	49	Attacco nucleofilo di un "idruro" ad aldeidi e chetoni	137
La composizione atomica può essere determinata mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione	51	Addizione di reagenti organometallici ad aldeidi e chetoni	139
Risonanza magnetica nucleare	53	Addizione di acqua ad aldeidi e chetoni	140
Regioni dello spettro ^{13}C NMR	57	Emiacetali ottenuti dalla reazione di alcoli con aldeidi e chetoni	142
Modi differenti per descrivere il chemical shift	58	Anche i chetoni formano emiacetali	144
Guida all'analisi degli spettri ^{13}C NMR di alcune semplici molecole	58	Acidi e basi catalizzano la formazione di idrati ed emiacetali	144
Lo spettro ^1H NMR	60	Composti di addizione con bisolfito	145
Spettri infrarossi	65	Bibliografia consigliata	147
L'uso combinato di spettri di massa, NMR e IR rende possibile una rapida identificazione strutturale	74	Problemi	147
Il grado di insaturazione (GI) aiuta nella ricerca di una struttura	76		
Con uno sguardo ai Capitoli 13 e 18	80	7 Delocalizzazione e coniugazione	150
		Introduzione	150
		La struttura dell'etene (etilene, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	151

Molecole con più di un doppio legame C=C	152		
La coniugazione di due legami π	155		
UV e spettro visibile	157		
Il sistema allilico	159		
La delocalizzazione su più di tre atomi è una comune caratteristica strutturale	163		
Aromaticità	165		
Bibliografia consigliata	171		
Problemi	171		
8 Acidità, basicità e pK_a	174		
I composti organici sono più solubili in acqua come ioni	174		
Acidi, basi e pK_a	176		
Acidità	176		
La definizione del pK_a	179		
Costruzione di una scala di pK_a	182		
Composti azotati come acidi e basi	185		
I sostituenti influenzano il pK_a	187		
Atomi di carbonio acidi	187		
Il pK_a in azione – lo sviluppo del farmaco cimetidina	189		
Basi e acidi di Lewis	191		
Bibliografia consigliata	192		
Problemi	192		
9 Utilizzo di reagenti organometallici per formare legami C-C	195		
Introduzione	195		
I composti organometallici contengono un legame carbonio-metallo	196		
Generare gli organometalli	197		
L'utilizzo di organometalli per preparare molecole organiche	202		
Ossidazione di alcoli	207		
Guardando oltre	209		
Bibliografia consigliata	209		
Problemi	209		
10 Sostituzioni nucleofile al gruppo carbonilico	212		
Il prodotto di addizione nucleofila ad un gruppo carbonilico non è sempre un composto stabile	212		
Acidi carbossilici e derivati	213		
Perché gli intermedi tetraedrici sono instabili?	215		
Non tutti i derivati degli acidi carbossilici sono ugualmente reattivi	220		
I catalizzatori acidi aumentano la reattività del gruppo carbonilico	222		
I cloruri degli acidi possono essere fatti da acidi carbossilici usando SOCl_2 o PCl_5	229		
Ottenere altri composti per reazioni di sostituzione dei derivati degli acidi	231		
Ottenere chetoni dagli esteri: il problema	231		
Ottenere chetoni dagli esteri: la soluzione	233		
Per riassumere...	235		
Per concludere...	235		
Bibliografia consigliata	235		
Problemi	236		
11 Sostituzioni nucleofile al C=O con perdita dell'ossigeno carbonilico			239
Introduzione			239
Le aldeidi reagiscono con gli alcoli formando emiacetali			240
Gli acetali si formano dall'addizione di alcoli ad aldeidi o chetoni in ambiente acido			241
Le ammine reagiscono con i composti carbonilici			246
Le immine sono gli analoghi azotati dei composti carbonilici			247
Riassunto			255
Bibliografia consigliata			255
Problemi			256
12 Equilibri, velocità e meccanismi			259
Quanto completa e veloce è una reazione?			259
Come favorire all'equilibrio il prodotto desiderato			263
L'entropia è importante nella determinazione delle costanti di equilibrio			265
Le costanti di equilibrio variano con la temperatura			267
Introduzione alla cinetica: come rendere una reazione più veloce ed efficiente			269
Equazioni di velocità			276
Catalisi nelle reazioni di sostituzione al gruppo carbonilico			281
Prodotti cinetici e termodinamici			283
Riassunto dei meccanismi descritti nei Capitoli 6-12			285
Bibliografia consigliata			286
Problemi			287
13 Risonanza Magnetica Nucleare ^1H			288
Differenze tra carbonio e protone NMR			288
L'integrazione fornisce il numero di idrogeni in ciascun segnale			289
Regioni di chemical shift dello spettro NMR al protone			291
Protoni su atomi di carbonio saturi			291
La regione degli alcheni e del benzene			296
La regione aldeidica: carbonio insaturo legato all'ossigeno			300
I protoni sugli eteroatomi hanno chemical shift più variabili dei protoni sul carbonio			301
Accoppiamento negli spettri NMR al protone			303
Per concludere...			318
Bibliografia consigliata			318
Problemi			319
14 Stereochimica			323
Alcuni composti possono esistere come coppia di immagini speculari			323
I diastereoisomeri sono stereoisomeri che non sono enantiomeri			332
Composti chirali senza centri stereogenici			340
Assi e centri di simmetria			341
La separazione degli enantiomeri si chiama "risoluzione"			343
Bibliografia consigliata			348
Problemi			348

15	Sostituzione nucleofila al carbonio saturo	350	Cicli piccoli introducono tensione anulare nel ciclo e aumentano il carattere s fuori da esso	437	
	Meccanismo della sostituzione nucleofila	350	Semplici calcoli della frequenza di stiramento del C=O negli spettri IR	438	
	Come si può decidere quale meccanismo (S_N2 o S_N1) applicare ad un dato composto organico?	354	Spettri NMR di alchini e cicli di piccole dimensioni	439	
	Un esame più approfondito della reazione S_N1	355	NMR protonico distingue protoni assiali ed equatoriali nei cicloesani	440	
	Un esame più approfondito della reazione S_N2	362	L'interazione tra nuclei differenti può dare costanti di accoppiamento enormi	440	
	Contrasti tra S_N2 e S_N1	364	Identificazione spettroscopica dei prodotti	443	
	Il gruppo uscente nelle reazioni di $SN1$ e S_N2	369	Tabelle	447	
	Il nucleofilo nelle reazioni di S_N1	374	Il calcolo degli spostamenti nel NMR protonico è più semplice e più utile rispetto a quello del NMR al carbonio	450	
	Il nucleofilo nelle reazioni di S_N2	375	Bibliografia consigliata	451	
	Nucleofili e gruppi uscenti a confronto	379	Problemi	452	
	Guardando oltre: reazioni di eliminazione e di riarrangiamento	380			
	Bibliografia consigliata	381			
	Problemi	381			
16	Analisi conformazionale	384	19	Addizione elettrofila agli alcheni	457
	La rotazione dei legami permette alle catene di atomi di adottare un certo numero di conformazioni	384		Gli alcheni reagiscono con il bromo	457
	Conformazione e configurazione	385		Ossidazione di alcheni a epossidi	459
	Barriere che si oppongono alla rotazione	386		L'addizione elettrofila di alcheni asimmetrici è regioselettiva	462
	Le conformazioni dell'etano	387		Addizione elettrofila ai dieni	464
	Le conformazioni del propano	388		Gli ioni bromonio asimmetrici si aprono in maniera regioselettiva	465
	Le conformazioni del butano	389		L'addizione elettrofila agli alcheni può essere stereospecifica	468
	La tensione di anello	390		Addizione di due gruppi ossidrilici: diidrossilazione	470
	Uno sguardo ravvicinato al cicloesano	394		Romperlo completamente un doppio legame: scissione con il periodato e ozonolisi	471
	I cicloesani sostituiti	398		Aggiungere un gruppo ossidrilico: come aggiungere una molecola d'acqua ad un doppio legame	472
	Per concludere...	405		Per concludere... un riepilogo delle reazioni di addizione elettrofila	475
	Bibliografia consigliata	405		Bibliografia consigliata	476
	Problemi	405		Problemi	476
17	Reazioni di eliminazione	407	20	Preparazione e reattività di enoli ed enolati	478
	Sostituzione ed eliminazione	407		Accettereste una miscela di composti come una sostanza pura?	478
	Come il nucleofilo influenza l'eliminazione rispetto alla sostituzione	409		Tautomeria: formazione degli enoli per trasferimento di un protone	479
	Meccanismi E1 ed E2	411		Perché le aldeidi e i chetoni semplici non esistono come enoli?	480
	La struttura del substrato può consentire la E1	412		Evidenze sperimentali dell'equilibrio tra composti carbonilici ed enoli	480
	La regola del gruppo uscente	414		L'enolizzazione è catalizzata dagli acidi e dalle basi	481
	Le reazioni E1 possono essere stereoselettive	416		Nella reazione base-catalizzata l'intermedio è uno ione enolato	481
	Le eliminazioni E2 hanno stati di transizione anti-periplanari	419		Compendio delle tipologie di enoli ed enolati	483
	La regioselettività delle eliminazioni E2	422		Enoli stabili	485
	I gruppi che stabilizzano gli anioni permettono un altro meccanismo – l'E1cB	423		Conseguenze dell'enolizzazione	488
	Per concludere...	427		Reazioni che prevedono enoli ed enolati come intermedi	489
	Bibliografia consigliata	429		Equivalenti stabili degli anioni enolato	494
	Problemi	429		Reazioni di enoli ed enolati all'ossigeno: preparazione degli enol eteri	496
18	Revisione dei metodi spettroscopici	432		Reazioni degli enol eteri	496
	I tre obiettivi di questo capitolo	432		Per concludere...	499
	Spettroscopia e chimica del gruppo carbonilico	433		Bibliografia consigliata	499
	I derivati degli acidi carbossilici si possono distinguere efficientemente con l'infrarosso	436		Problemi	499
			21	Sostituzioni elettrofile aromatiche	501
				Introduzione: enoli e fenoli	501
				Il benzene e le sue reazioni con gli elettrofili	503

Sostituzione elettrofila sul fenolo	508	Regioselettività in azione	617
Il doppietto elettronico dell'azoto attiva ancora più fortemente	511	Bibliografia consigliata	618
Anche gli alchil benzeni reagiscono in posizione <i>orto</i> e <i>para</i>	513	Problemi	618
Sostituenti elettronattrattori originano prodotti <i>meta</i>	516		
Gli alogeni mostrano evidenze degli effetti elettronici attrattore e donatore	518	25 Alchilazione di enolati	621
Due o più sostituenti possono cooperare o competere	520	I gruppi carbonilici mostrano diverse reattività	621
Alcuni svantaggi e vantaggi	521	Alcune importanti considerazioni che influiscono su tutte le alchilazioni	621
Uno sguardo ravvicinato alle reazioni di Friedel-Crafts	521	Nitrili e nitroalcani possono essere alchilati	622
Sfruttare la chimica del nitro gruppo	523	Scelta dell'elettrofilo per l'alchilazione	624
Riassunto	524	Enolati di litio di composti carbonilici	624
Bibliografia consigliata	526	Alchilazione degli enolati di litio	625
Problemi	526	Equivalenti specifici di enolati per l'alchilazione di aldeidi e chetoni	628
		Alchilazione di composti β -dicarbonilici	632
22 Addizioni coniugate e sostituzioni nucleofile aromatiche	530	L'alchilazione di chetoni pone problemi di regioselettività	635
Alcheni coniugati con gruppi carbonilici	530	Gli enoni forniscono la soluzione a problemi di regioselettività	638
Gli alcheni coniugati possono essere elettrofili	531	Accettori di tipo Michael come elettrofili	642
Sommario: fattori che controllano l'addizione coniugata	541	Per concludere . . .	649
Estendiamo la reazione ad altri alcheni elettron-poveri	542	Bibliografia consigliata	650
Reazioni di sostituzione coniugata	543	Problemi	650
Epossidazione nucleofila	545		
Sostituzione nucleofila aromatica	546	26 Le reazioni degli enolati con i composti carbonilici: la reazione aldolica e la reazione di Claisen	653
Il meccanismo di addizione-eliminazione	547	Introduzione	653
Il meccanismo S_N1 per la sostituzione nucleofila aromatica: sali di diazonio	552	La reazione aldolica	654
Il meccanismo via benzino	555	Per controllare le reazioni aldoliche si possono usare speciali equivalenti di enoli	663
Per concludere . . .	558	Come controllare le reazioni aldoliche di esteri	670
Bibliografia consigliata	558	Come controllare le reazioni aldoliche delle aldeidi	671
Problemi	559	Come controllare le reazioni aldoliche dei chetoni	673
		Reazioni aldoliche intramolecolari	675
23 Chemoselettività e gruppi protettori	562	Acilazione al carbonio	679
Selettività	562	Condensazioni di esteri incrociate	682
Agenti riducenti	564	Riepilogo delle preparazioni di chetoesteri mediante reazione di Claisen	686
Riduzione di gruppi carbonilici	564	Controllare l'acilazione con specifici equivalenti enolici	687
Idrogeno come agente di riduzione: l'idrogenazione catalitica	568	Le condensazioni di Claisen incrociate intramolecolari	691
Rimozione di gruppi funzionali	573	La chimica dei carbonili — il prossimo passo?	693
Riduzione a dissoluzione di metalli	575	Bibliografia consigliata	693
Selettività nelle reazioni di ossidazione	578	Problemi	694
Reattività competitiva: scegliere quale gruppo reagisce	580		
Una rassegna dei gruppi protettori	583	27 Zolfo, silicio e fosforo in chimica organica	697
Bibliografia consigliata	594	Elementi utili dei gruppi principali	697
Problemi	595	Lo zolfo: un elemento contraddittorio	697
		Anioni stabilizzati dallo zolfo	701
24 Regioselettività	597	I sali di solfonio	705
Introduzione	597	Le ilidi di solfonio	706
Regioselettività nelle sostituzioni elettrofile aromatiche	598	Confronto tra silicio e carbonio	709
Attacco elettrofilico su alcheni	605	I silani allilici sono nucleofili	716
Regioselettività nelle reazioni radicaliche	606	La sintesi selettiva degli alcheni	718
Attacco nucleofilo su composti allilici	609	Le proprietà degli alcheni dipendono dalla loro geometria	718
Attacco elettrofilico su dieni coniugati	614		
Addizioni coniugate	616		

Sfruttare i composti ciclici	719	30 Eterocidi aromatici 2: sintesi	805
L'equilibrio degli alcheni	720	La termodinamica è dalla nostra parte	806
Gli alcheni <i>E</i> e <i>Z</i> possono essere prodotti per addizione stereoselettiva agli alchini	722	Disconnettiamo dapprima i legami carbonio-eteroatomo	806
Gli alcheni <i>E</i> possono essere formati in modo predominante attraverso reazioni di eliminazione stereoselettive	725	Pirroli, tiofeni e furani da composti 1,4-dicarbonilici	808
L'olefinazione di Julia è regiospecifica e connettiva	727	Come preparare le piridine: sintesi di Hantzsch della piridina	811
L'eliminazione stereospecifica può dare isomeri puri di alcheni	729	Pirazoli e piridazine da idrazina e composti dicarbonilici	815
Forse il modo più importante di fare alcheni: la reazione di Wittig	730	Le pirimidine si possono preparare da composti 1,3-dicarbonilici e ammidine	818
Per concludere...	734	I nucleofili non simmetrici pongono problemi di selettività	819
Bibliografia consigliata	734	Gli isossazoli si preparano da idrossilammina o mediante cicloaddizione	820
Problemi	734	I tetrazoli e i triazoli si preparano anch'essi mediante reazioni di cicloaddizione	822
28 Analisi retrosintetica	738	La sintesi di Fischer degli indoli	823
Chimica creativa	738	Chinoline e isochinoline	828
Le disconnessioni devono corrispondere a reazioni note e affidabili	739	Più eteroatomi negli anelli fusi significa scelta più ampia nella sintesi	832
I sintoni sono dei reagenti ideali	739	Riassunto: i tre approcci principali per la sintesi degli eterocicli aromatici	833
Sintesi multistadio: evitare i problemi di chemoselettività	742	Bibliografia consigliata	836
Interconversione del gruppo funzionale	743	Problemi	836
Le disconnessioni su due gruppi funzionali sono preferibili rispetto a quelle prossime a un unico gruppo	746	31 Eterocidi saturi ed effetti stereoelettronici	839
Le disconnessioni C—C	750	Introduzione	839
Materiali di partenza a disposizione	755	Reazioni degli eterocicli saturi	840
Sintoni donatori e accettori	756	Conformazione degli eterocicli saturi	846
Disconnessioni C—C di due gruppi	756	Determinare la stereochimica quando le costanti di accoppiamento non sono di aiuto: l'effetto nucleare Overhauser	849
Gruppi funzionali con una relazione 1,5	763	Sintetizzare gli eterocicli: le reazioni di chiusura di anello	855
"Reattività naturale" e "umpolung"	763	Dimensioni di anello e NMR	864
Per concludere...	766	Accoppiamento geminale (² J)	867
Bibliografia consigliata	766	Gruppi diastereotopici	870
Problemi	766	Per riassumere...	874
29 Eterocidi aromatici 1: reazioni	769	Bibliografia consigliata	874
Introduzione	769	Problemi	874
L'aromaticità persiste quando parti dell'anello del benzene sono sostituite con atomi di azoto	770	32 Stereoselettività nelle molecole cicliche	878
La piridina è una immina aromatica poco reattiva	771	Introduzione	878
Gli eterocicli aromatici a sei termini possono contenere ossigeno nell'anello	778	Controllo stereochimico negli anelli a sei termini	879
Gli eterocicli aromatici a cinque termini sono validi substrati per la sostituzione elettrofila	779	Reazioni di anelli piccoli	885
Furano e tiofene sono gli analoghi ossigenato e solforato del pirrolo	781	Controllo regiochimico negli epossidi del cicloesene	889
Altre reazioni degli eterocicli a cinque termini	784	Stereoselettività nei composti biciclici	892
Anelli a cinque termini con due o più atomi di azoto	786	Composti biciclici fusi	894
Eterocicli benzo-fusi	791	Composti spirociclici	899
Inserimento di più atomi di azoto in un anello a sei termini	794	Reazioni con intermedi ciclici o stati di transizione ciclici	900
Anelli fusi con la piridina: chinoline e isochinoline	795	Per riassumere...	904
Gli eterocicli aromatici possono avere in ciascun anello molti atomi di azoto ma un solo atomo di zolfo o di ossigeno	797	Bibliografia consigliata	904
Esistono migliaia di altri eterocicli	799	Problemi	905
Quali strutture eterocicliche bisogna imparare?	800	33 Diastereoselettività	908
Bibliografia consigliata	801	Uno sguardo a quanto fatto	908
Problemi	802	Prochiralità	912

Le addizioni ai gruppi carbonilici possono essere diastereoselettive anche senza anelli	914	La polarizzazione dei legami C–C favorisce la frammentazione	1023
Reazioni stereoselettive di alcheni acidici	921	Le reazioni di frammentazione sono controllate dalla stereochimica	1025
Le reazioni aldoliche possono essere stereoselettive	924	Espansione d'anello via frammentazione	1026
Singoli enantiomeri da reazioni diastereoselettive	927	Il controllo dei doppi legami usando la frammentazione	1028
Guardando oltre	932	La sintesi del nootkatone: un caso esemplare di frammentazione	1029
Bibliografia consigliata	932	Guardando oltre	1032
Problemi	932	Bibliografia consigliata	1032
		Problemi	1032
34 Reazioni pericicliche 1: cicloaddizioni	935	37 Reazioni radicaliche	1037
Un nuovo tipo di reazione	935	I radicali possiedono elettroni spaiati	1037
Descrizione generale della reazione di Diels-Alder	937	I radicali si formano per omolisi di legami deboli	1038
Il diene	937	La maggior parte dei radicali è estremamente reattiva...	1041
Descrizione delle cicloaddizioni con gli orbitali di frontiera	944	Come analizzare le strutture dei radicali: spettroscopia di risonanza di spin elettronico	1042
La regioselettività nelle reazioni di Diels-Alder	947	Stabilità dei radicali	1044
La descrizione di Woodward-Hoffmann della reazione di Diels-Alder	950	Come reagiscono i radicali?	1047
L'intrappolamento di intermedi reattivi per mezzo di cicloaddizioni	951	Reazioni radicale-radicali	1047
Altre cicloaddizioni termiche	952	Le reazioni radicaliche a catena	1051
Cicloaddizioni fotochimiche [2 + 2]	954	Clorurazione di alcani	1053
Cicloaddizioni termiche [2 + 2]	956	Bromurazione allilica	1056
Come ottenere anelli a cinque termini: le cicloaddizioni 1,3-dipolari	959	Invertire la selettività: sostituzione radicalica di Br con H	1057
Due reazioni molto importanti sotto l'aspetto sintetico: le cicloaddizioni degli alcheni con tetrossido di osmio e con ozono	963	La formazione del legame carbonio-carbonio con i radicali	1059
Riassunto delle reazioni di cicloaddizione	965	L'andamento di reattività dei radicali è abbastanza diverso da quello dei reagenti polari	1064
Bibliografia consigliata	966	Radicali alchilici da borani e ossigeno	1065
Problemi	966	Le reazioni radicaliche intramolecolari sono più efficienti di quelle intermolecolari	1066
		Guardando oltre	1069
		Bibliografia consigliata	1069
		Problemi	1069
35 Reazioni pericicliche 2: reazioni sigmatropiche ed elettrocicliche	969	38 Sintesi e reazioni dei carbeni	1073
Trasposizioni sigmatropiche	969	Il diazometano promuove la sintesi di esteri metilici a partire da acidi carbossilici	1073
Descrizione orbitalica delle trasposizioni [3,3]-sigmatropiche	972	La fotolisi del diazometano produce un carbene	1075
La direzione delle trasposizioni [3,3]-sigmatropiche	973	Come sappiamo che i carbeni esistono?	1076
Trasposizioni [2,3]-sigmatropiche	977	Strategie per sintetizzare i carbeni	1076
Shift [1,5]-sigmatropici di idrogeno	979	I carbeni possono essere suddivisi in due categorie	1080
Reazioni elettrocicliche	982	In che modo reagiscono i carbeni?	1083
Bibliografia consigliata	990	I carbeni reagiscono con gli alcheni per produrre ciclopropani	1083
Problemi	990	Inserzione in un legame C–H	1088
		Reazioni di riarrangiamento	1090
		I nitreni sono analoghi azotati dei carbeni	1092
		Metatesi di alcheni	1093
		Riassunto	1097
		Bibliografia consigliata	1097
		Problemi	1098
36 Reazioni di partecipazione, riarrangiamento e frammentazione	994	39 Determinare il meccanismo di reazione	1101
I gruppi vicinali possono accelerare le reazioni di sostituzione	994	Ci sono meccanismi e meccanismi	1101
I riarrangiamenti si verificano quando un gruppo partecipante migra da un atomo di carbonio ad un altro	1000		
I carbocationi riarrangiano rapidamente	1003		
Il riarrangiamento pinacolo	1008		
Il riarrangiamento dienone-fenolo	1012		
Il riarrangiamento dell'acido benzilico	1013		
Il riarrangiamento di Favorskii	1013		
La migrazione verso l'ossigeno: la reazione di Baeyer–Villiger	1016		
Il riarrangiamento di Beckmann	1021		

Determinare il meccanismo di reazione: la reazione di Cannizzaro	1103	Ausiliari chirali	1184
Accertarsi della struttura del prodotto	1107	Reagenti chirali	1190
Variazione sistematica della struttura	1112	Catalisi asimmetrica	1191
La relazione di Hammett	1113	Formazione asimmetrica di legami carbonio-carbonio	1203
Altre evidenze cinetiche per i meccanismi di reazione	1122	Reazioni aldoliche asimmetriche	1206
Catalisi acida e basica	1125	Enzimi come catalizzatori	1209
La rilevazione degli intermedi	1132	Bibliografia consigliata	1210
Stereochimica e meccanismo	1135	Problemi	1211
Riassunto dei metodi per l'indagine del meccanismo	1139		
Bibliografia consigliata	1140	42 La chimica organica della vita	1215
Problemi	1140	Metabolismo primario	1215
		La vita inizia con gli acidi nucleici	1216
40 Chimica organometallica	1144	Le proteine sono costituite da amminoacidi	1220
I metalli di transizione estendono la gamma delle reazioni organiche	1144	Gli zuccheri: solo una fonte di energia?	1223
La regola dei 18 elettroni	1145	Lipidi	1228
Legame e reazioni nei complessi di metalli di transizione	1148	I meccanismi della chimica biologica	1230
Il palladio è il metallo più utilizzato in catalisi omogenea	1153	Prodotti naturali	1237
La reazione di Heck accoppia un alogenuro organico o triflato e un alchene	1154	Acidi grassi e altri polichetidi derivano dall'acetil CoA	1242
Cross-coupling di composti organometallici e alogenuri	1157	I terpeni sono i costituenti volatili delle piante	1245
I composti elettrofili allilici sono attivati dal palladio(0)	1163	Bibliografia consigliata	1248
L'amminazione di anelli aromatici può essere catalizzata da palladio	1167	Problemi	1249
Gli alcheni coordinati al palladio(II) vengono attaccati dai nucleofili	1171		
Catalisi del palladio nella sintesi totale di un alcaloide naturale	1173	43 La chimica organica ai giorni nostri	1253
Una panoramica su altri metalli di transizione	1174	I progressi della scienza attraverso l'interazione tra le discipline	1253
Bibliografia consigliata	1176	La chimica contro i virus	1254
Problemi	1176	Il futuro della chimica organica	1263
		Bibliografia consigliata	1265
		Fonti delle illustrazioni	1266
41 Sintesi asimmetrica	1179	Tavola periodica degli elementi	1268
La natura è asimmetrica	1179	Indice analitico	1271
La riserva chirale: i centri stereogenici naturali "pronti all'uso"	1181		
La risoluzione di una miscela racemica può essere utilizzata per separare gli enantiomeri	1183		

La chimica organica e questo libro

Si potrebbe dire dal titolo che questo libro narra di chimica organica. Ma esso dice di più: dice anche come noi apprendiamo la chimica organica. Narra fatti, ma insegna anche come scoprire i fatti. Narra di reazioni e insegna a prevedere quali reazioni possono avvenire. Narra di molecole e insegna come elaborare delle vie per poterle costruire.

Noi diciamo “esso narra”; forse si potrebbe dire “noi narriamo”, poiché noi desideriamo parlare al lettore affinché attraverso le nostre parole si possa fare un’idea di quello che noi pensiamo sulla chimica organica e come cerchiamo di incoraggiarlo a sviluppare sue proprie idee. Ci aspettiamo che egli si renda conto che tre persone hanno scritto questo libro e che esse non pensano o scrivono affatto allo stesso modo. La chimica organica è un soggetto così ampio ed importante da non poter essere ristretto da regole dogmatiche. Diversi chimici la pensano in modo differente su molti aspetti della chimica organica ed in molti casi non è ancora possibile, e potrebbe non esserlo mai, avere la sicurezza su chi è nel giusto. In molti casi questo non ha comunque importanza.

Di quando in quando faremo riferimento alla storia della chimica, ma normalmente tratteremo della chimica organica quale essa è ora. Svilupperemo le idee gradatamente, da quelle semplici e fondamentali usando piccole molecole a quelle più complesse con grandi molecole. Non cercheremo di rendere le cose artificialmente semplici ed evitare domande imbarazzanti. Il nostro scopo è essere onesti e condividere con il lettore sia il piacere di complete ed esaurienti spiegazioni sia le nostre perplessità di fronte a quelle inadeguate.

I capitoli

Come intendiamo fare questo? Il libro ha inizio con una serie di capitoli sulle strutture e reazioni di molecole semplici. Vedremo come le strutture di queste molecole vengono determinate e la teoria che razionalizza queste strutture. È di estrema importanza rendersi conto che la teoria è utilizzata per interpretare ciò che è noto tramite la sperimentazione e solo allora formulare previsioni su quello che non è noto. Verranno trattati i meccanismi - un linguaggio dinamico utilizzato dai chimici per discutere delle reazioni - e naturalmente alcune reazioni.

Il libro inizia con una parte introduttiva di quattro capitoli:

1. Cos’è la chimica organica?
2. Le strutture organiche
3. Identificazione delle strutture organiche
4. La struttura delle molecole

Il Capitolo 1 è una “guida di base” al soggetto: introduce le principali aree dove la chimica organica gioca un ruolo e ne descrive la scena mostrando qualche istantanea degli eventi più rilevanti. Nel Capitolo 2 esamineremo come le molecole possono essere disegnate sulla pagina stampata. La chimica organica è un soggetto visuale tridimensionale ed il modo in cui vengono disegnate le molecole mostra come si ragiona su di esse. Desideriamo che i lettori disegnano le molecole nel miglior modo possibile. Infatti è altrettanto facile disegnarle in maniera corretta che disegnarle in maniera antiquata o inaccurata.

Nel Capitolo 3, prima di esaminare la teoria che razionalizza la struttura molecolare, introduciamo le tecniche sperimentali che ci consentono di determinarla. Questo comporta lo studio delle interazioni tra le molecole e la radiazione elettromagnetica tramite la spettroscopia, utilizzando l’intero spettro dai raggi-X alle onde radio. Solo dopo, nel Capitolo 4, entreremo nel vivo dell’argomento esaminando le teorie sul perché gli atomi si combinano tra di loro e in che modo lo fanno. L’esperimento viene prima della spiegazione. I metodi spettroscopici del

Capitolo 3 potranno darci informazioni per un centinaio di anni ancora, ma a quel tempo le teorie del Capitolo 4 appariranno del tutto obsolete.

Avremmo potuto intitolare questi tre capitoli come:

2. Quali forme hanno le molecole organiche?
3. Come sappiamo che esse hanno quelle forme?
4. Perché hanno quelle forme?

È necessario avere una conoscenza approfondita delle risposte a queste tre domande prima di iniziare lo studio delle reazioni organiche. E questo è esattamente quello che segue. Nel Capitolo 5 presentiamo i meccanismi delle reazioni organiche. Ogni branca della chimica studia reazioni – trasformazioni di molecole in altre molecole. Il processo dinamico attraverso il quale tale trasformazione avviene è chiamato *meccanismo* e costituisce la grammatica della chimica organica, cioè la via con cui una molecola si trasforma in un'altra. È necessario iniziare subito ad imparare a usare questo linguaggio, e così nel Capitolo 6 lo applicheremo ad una importante classe di reazioni. Pertanto, abbiamo:

5. Le reazioni organiche
6. Addizione nucleofila al gruppo carbonilico

Il Capitolo 6 ci mostra come andiamo a suddividere la chimica organica. Useremo la classificazione meccanicistica invece che quella strutturale e spiegheremo ogni tipo di *reazione* piuttosto che ogni tipo di *composto* in ciascun capitolo. Per il resto del libro la maggior parte dei capitoli descrive le tipologie di reazioni dal punto di vista meccanicistico. Segue una selezione di capitoli della prima metà del libro:

9. Utilizzo di reagenti organometallici per formare legami C-C
10. Sostituzioni nucleofile al gruppo carbonilico
11. Sostituzioni nucleofile al C=O con perdita dell'ossigeno carbonilico
15. Sostituzione nucleofila al carbonio saturo
17. Reazioni di eliminazione
19. Addizione elettrofila agli alcheni
20. Preparazione e reattività di enoli ed enolati
21. Sostituzioni elettrofile aromatiche
22. Addizioni coniugate e sostituzioni nucleofile aromatiche

Inframmezzati con questi capitoli ve ne sono altri su aspetti fisici della struttura molecolare e sulla reattività, sulla stereochimica e sulla determinazione strutturale, che ci consentono di mostrare come verifichiamo che tutto ciò che esponiamo sia vero e di razionalizzare intelligentemente le reazioni.

7. Delocalizzazione e coniugazione
8. Acidità, basicità e pK_a
12. Equilibri, velocità e meccanismi
13. Risonanza Magnetica Nucleare 1H
14. Stereochimica
16. Analisi conformazionale
18. Revisione dei metodi spettroscopici

Quando raggiungeremo la fine del Capitolo 22 avremo esaminato la maggior parte delle vie attraverso le quali le molecole organiche reagiscono le une con le altre e dedicheremo due capitoli alla rivisitazione di alcune delle reazioni che abbiamo in precedenza trattato nei due capitoli dedicati alla stereoselettività: come possiamo fare perché la reazione desiderata avvenga evitando quella indesiderata.

23. Chemoselettività e gruppi protettori
24. Regioselettività

Gli argomenti trattati sono ora disponibili per mostrare quale uso fare dei meccanismi di reazione esaminati. Quattro capitoli sono dedicati all'utilizzo della chimica dei composti carbonilici e alla chimica di Si, S e P per formare il legame C-C e C=C. Mettiamo quindi tutto

questo insieme in un capitolo che fornisce gli strumenti per elaborare la migliore strategia di sintesi di una specifica molecola.

- 25. Alchilazione di enolati
- 26. Le reazioni degli enolati con i composti carbonilici: la reazione aldolica e la reazione di Claisen
- 27. Zolfo, silicio e fosforo in chimica organica
- 28. Analisi retrosintetica

Un gran numero di composti organici contiene anelli e molte strutture cicliche racchiudono uno o due aspetti che sono specifici: aromaticità e conformazioni ben definite. Nel successivo gruppo di capitoli, attraverso la chimica dei composti ciclici, acquisiremo gli strumenti necessari per capire perché anche molecole acicliche possono reagire per dare prodotti con specifiche caratteristiche spaziali.

- 29. Eterocicli aromatici 1: reazioni
- 30. Eterocicli aromatici 2: sintesi
- 31. Eterocicli saturi ed effetti stereoelettronici
- 32. Stereoselettività nelle molecole cicliche
- 33. Diastereoselettività

Abbiamo in precedenza rimarcato che il Capitolo 22 rappresenta il punto in cui è stata esaminata la maggior parte – ma non tutte – delle più importanti modalità attraverso le quali le molecole reagiscono tra di loro. Nella parte successiva del libro passeremo in rassegna meccanismi alternativi, alquanto meno comuni, ma estremamente importanti, terminando con un capitolo su come può essere determinato il meccanismo attraverso il quale una reazione decorre.

- 34. Reazioni pericicliche 1: cicloaddizioni
- 35. Reazioni pericicliche 2: reazioni sigmatropiche ed elettrocicliche
- 36. Reazioni di partecipazione, riarrangiamento e frammentazione
- 37. Reazioni radicaliche
- 38. Sintesi e reazioni dei carbeni
- 39. Determinare il meccanismo di reazione

Negli ultimi capitoli del libro introdurremo alcuni dei ruoli più stimolanti che la chimica organica è stata chiamata a giocare e in molti casi tratteremo di chimica scoperta soltanto in questi ultimi anni. Le reazioni di questi capitoli sono state impiegate per ottenere delle molecole molto complesse mai sintetizzate e per gettare una luce su come la chimica organica sostenga la vita stessa.

- 40. Chimica organometallica
- 41. Sintesi asimmetrica
- 42. La chimica organica della vita
- 43. La chimica organica ai giorni nostri

“Collegamenti”

Quella della precedente sezione è una lista lineare dei 43 capitoli; tuttavia, la chimica non è un soggetto lineare! È impossibile lavorare per tutto l'intero campo della chimica organica semplicemente partendo dall'inizio e proseguendo sino alla fine ed esaminando un argomento alla volta, poiché la chimica è una rete di idee interconnesse tra loro. Sfortunatamente, un libro è, per sua natura, un oggetto con una struttura inizio-fine. Abbiamo disposto i capitoli in una progressione per quanto possibile a difficoltà crescente e, come aiuto al lettore per costruire un proprio percorso, abbiamo incluso all'inizio di ogni capitolo una sezione denominata “Collegamenti”, divisa in tre colonne, ciascuna delle quali contiene tre informazioni:

- (a) La colonna “Prerequisiti”: tutto quello che dovrebbe essere familiare prima di leggere il capitolo; in altri termini quali capitoli precedenti sono in relazione diretta con l'argomento del capitolo.
- (b) La colonna “Obiettivi”: una guida di quello che viene trattato nel capitolo.

(c) La colonna “Con uno sguardo a”: indicazione dei capitoli successivi in cui gli argomenti del capitolo verranno completati e trattati più diffusamente.

Prima della lettura di ogni capitolo, è opportuno aver letto tutti quelli citati in (a). Una volta acquisita maggiore familiarità con il libro, i rimandi evidenziati in (a) e in (c) saranno di aiuto per comprendere come la chimica si interconnette con sé stessa.

► Questo tipo di nota a margine conterrà riferimenti incrociati con altre parti del libro come ulteriore aiuto alla navigazione al suo interno. Un esempio di tale nota è presente a pagina 10.

■ Talvolta il testo del libro richiede un chiarimento o una espansione e questo tipo di nota a margine contiene dei piccoli supplementi di informazione per aiutare la comprensione dei punti più difficili. Inoltre, costituisce un richiamo ad altri argomenti presenti altrove nel libro che possono chiarire quello di cui si sta trattando. È opportuno includere anche queste note in una prima lettura del capitolo, ma è possibile anche rimandarle ad un momento successivo quando l'argomento trattato sarà più familiare.

Riquadri e note a margine

Altri oggetti a cui prestare attenzione sono i riquadri e le note a margine. Ve ne sono di quattro tipi:

- **Il riquadro più importante appare come questo. Quello che è contenuto in questo tipo di riquadro è un concetto chiave o un riassunto. Questo è il tipo di riquadro da tenere bene a mente nella lettura del capitolo o di cui prendere nota nell'apprendimento.**

Riquadri come questo contengono ulteriori esempi, informazioni di base anche divertenti e analogo materiale interessante ma forse non essenziale. Ad una prima lettura del capitolo si può tralasciare questo tipo di riquadro e leggerne il contenuto in un secondo momento per rafforzare alcuni dei temi principali del capitolo.

Bibliografia consigliata

Alla fine di ogni capitolo, per una conoscenza più approfondita degli argomenti trattati, è presente una raccolta di riferimenti — libri, rassegne nella letteratura chimica o anche pubblicazioni originali di ricerca. Vi sono moltissimi esempi in questo libro e per la maggior parte di essi non sono presenti riferimenti diretti alla pubblicazione originale, che di solito può essere reperita da una ricerca in database elettronici. Abbiamo, invece, selezionato le pubblicazioni che ci sono sembrate le più interessanti o le più pertinenti. Questo libro non è una enciclopedia della chimica organica; un testo con queste caratteristiche è il *March's Advanced Organic Chemistry* (M.B. Smith and J. March, 6th edn, Wiley, 2007), che contiene migliaia di riferimenti.

Problemi

Non si può imparare tutto della chimica organica. Si possono imparare cose banali come i nomi dei composti organici, ma questo non aiuta a comprendere i principi alla base del soggetto. È necessario *comprendere* i principi poiché l'unica via per affrontare la chimica organica è imparare a lavorare con essa. Per questo alla fine di ogni capitolo abbiamo proposto dei problemi. Essi sono di aiuto per verificare la comprensione degli argomenti presentati in ciascun capitolo.

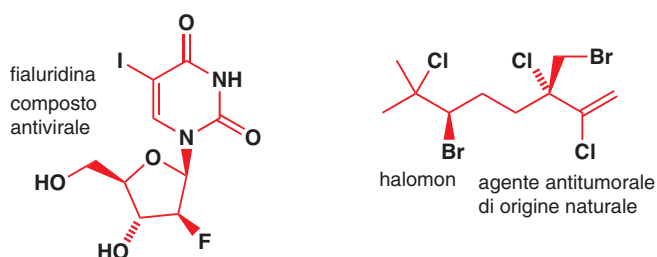
Se il capitolo tratta un particolare tipo di reazione, ad esempio le reazioni di eliminazione (Capitolo 19), sono descritte le diverse vie (“meccanismi”) attraverso le quali la reazione può decorrere e sono riportati esempi che definiscono ciascun meccanismo. Nel Capitolo 19 sono descritti tre meccanismi e circa 60 esempi in totale. Potrebbe sembrare un gran numero, ma in realtà vi sono milioni di esempi noti di questi meccanismi ed il Capitolo 19 scalfisce semplicemente la superficie. I problemi aiutano a verificare che la vostra comprensione sia completa e che possa resistere alle difficoltà di interpretare la chimica della vita reale.

In generale, i 10-15 problemi alla fine di ogni capitolo partono da un livello di difficoltà basso che via via aumenta. Essi sono di due o tre tipi. I problemi del primo tipo, in genere più brevi e più facili, consistono in una revisione degli argomenti del capitolo. Essi possono riprendere esempi dal capitolo per verificare la capacità di applicare le idee in situazioni familiari. I problemi successivi possono sviluppare idee specifiche da differenti parti del capitolo, chiedendo per esempio perché un composto reagisce in un certo modo ed un altro simile si comporta in maniera completamente diversa. Infine, vi sono alcuni problemi più stimolanti che richiedono di estendere le idee a molecole non familiari e, in particolare verso la fine del libro, a situazioni che richiamano argomenti da più di un capitolo.

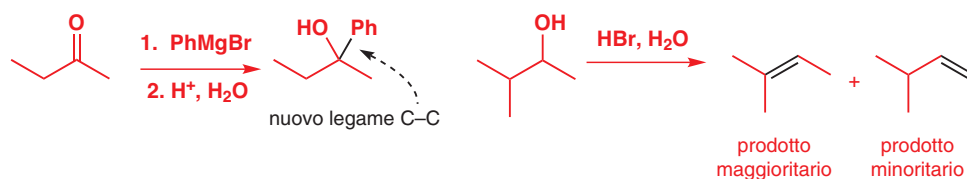
I problemi a fine capitolo dovrebbero aiutare a intraprendere la giusta via, ma non costituiscono la fine del viaggio di apprendimento. Se il lettore utilizza questo testo come parte di un corso universitario, dovrebbe reperire il tipo di problemi di esame adottato dalla propria università e prendere pratica con essi. Il tutor del corso sarà in grado di dare suggerimenti sui problemi più idonei per ciascuna fase del percorso di apprendimento.

Colore

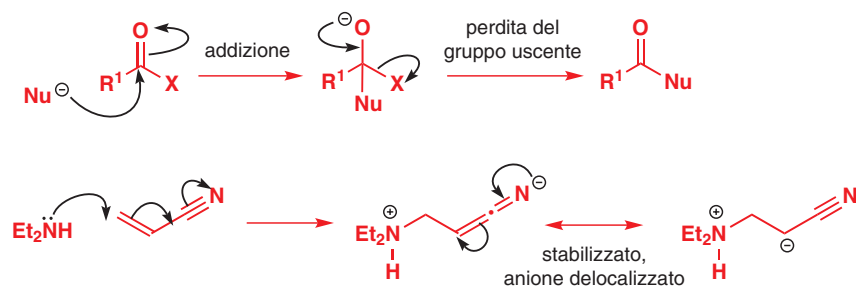
Sfogliando le pagine di questo libro, certamente si nota un aspetto insolito: quasi tutte le strutture chimiche sono disegnate in rosso. Questo è intenzionalmente voluto: un rosso vivace fa risaltare il messaggio che, in chimica organica, le strutture sono più importanti delle parole. Talvolta piccole parti della struttura sono riprodotte in altro colore: di seguito due esempi tratti dalla p. 12, dove discutiamo di composti organici contenenti altri elementi oltre a C e H.



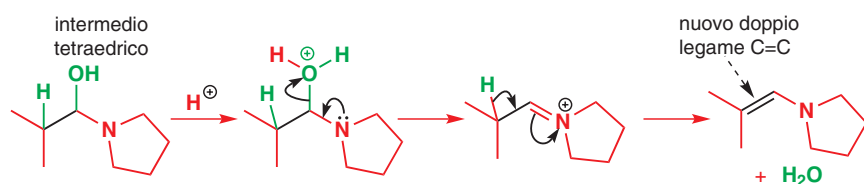
Perché i simboli degli atomi sono in nero? Perché vogliamo evidenziare che questi sono esterni alla struttura della molecola. In generale noterete come il nero sia utilizzato per evidenziare particolari importanti della molecola: i gruppi che prendono parte alla reazione o modificazioni della struttura come risultato della reazione, come negli esempi tratti dai Capitoli 9 e 17.



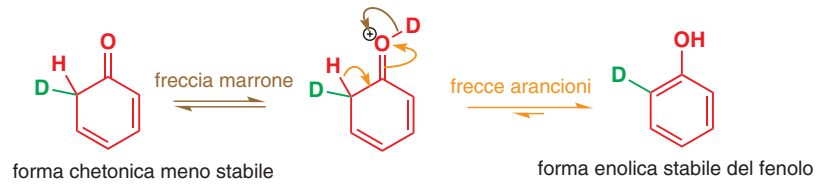
Spesso useremo il nero per meglio evidenziare le “frecce curve”, simboli che mostrano il movimento degli elettroni ed il cui uso impareremo nel Capitolo 5. Di seguito esempi tratti dai Capitoli 11 e 22: si noti che il nero evidenzia anche le cariche “+” e “-”.



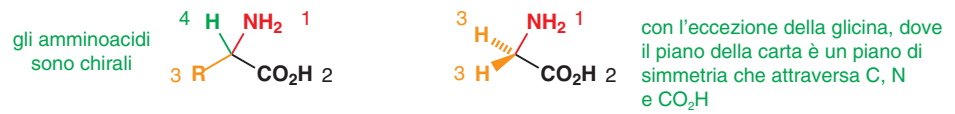
In qualche occasione utilizzeremo altri colori quali verde, arancione, marrone, per evidenziare punti della molecola di importanza secondaria. L'esempio successivo è parte di uno schema di reazione tratto dal Capitolo 17: vogliamo mettere in risalto che si forma una molecola di acqua (H_2O). Gli atomi in verde individuano quelli da cui si origina la molecola di acqua. Si notino anche le frecce curve ed il nuovo legame rappresentati in nero.



Altri colori intervengono in situazioni più complesse. Nell'esempio dal Capitolo 21 vogliamo evidenziare due possibili decorsi della reazione: le frecce in marrone e in arancione mostrano le due alternative, l'atomo di deuterio rimane verde nei due casi.



Infine, nel Capitolo 14 il colore ci aiuta a sottolineare le differenze tra l'atomo di carbonio con quattro gruppi differenti legati e quello con solo tre gruppi differenti. Il messaggio conclusivo è: se è presente qualcosa in un colore diverso dal rosso, è necessario prestare particolare attenzione: il cambio di colore ha un motivo ben preciso.



Abbreviazioni

Ac	Acetile	E1	Eliminazione unimolecolare
Acac	Acetilacetato	E2	Eliminazione bimolecolare
AD	Diidrossilazione asimmetrica	E_a	Energia di attivazione
ADP	Adenosina 5-difosfato	EDTA	Acido etilendiamminotetracetico
AE	Epossidazione asimmetrica	EPR	Risonanza elettronica paramagnetica
AIBN	Azobisisobutirronitrile	ESR	Risonanza elettronica di spin
Ar	Arile	Et	Etile
ATP	Adenosina trifosfato	FGI	Interconversione di gruppo funzionale
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano	Fmoc	Fluorenilmetilossicarbonile
BHT	Idrossi toluene butilato (2,6-di- <i>t</i> -butil-4-metilfenolo)	GAC	Catalisi acida generale
BINAP	Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile	GBC	Catalisi basica generale
Bn	Benzile	HMPA	Esametilfosforamide
Boc, BOC	<i>tert</i> -Butilossicarbonile	HMPT	Triammide esametilfosforosa
Bu	Butile	HOBt	1-Idrossibenzotriazolo
<i>s</i>-Bu	<i>sec</i> -Butile	HOMO	Orbitale molecolare a più alta energia occupato
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butile	HPLC	Cromatografia liquida ad alte prestazioni
Bz	Benzoile	HIV	Virus dell'immunodeficienza umana
Cbz	Carbossibenzile	IR	Infrarosso
CDI	Carbonildiimidazolo	KHDMS	Potassio esametildisilazide
CI	Ionizzazione chimica	LCAO	Combinazione lineare di orbitali atomici
CoA	Coenzima A	LDA	Litio diisopropilammide
COT	Cicloottatetraene	LHDMS	Litio esametildisilazide
Cp	Ciclopentadienile	LICA	Litio isopropilcicloesilammide
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]ottano	LMTP, LiMTP	Litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidide
DBE	Equivalente di doppio legame	LUMO	Orbitale molecolare a più bassa energia non occupato
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene	<i>m</i>-CPBA	Acido <i>meta</i> -cloroperossibenzoico
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	Me	Metile
DCC	<i>N,N'</i> -dicicloesilcarbodimide	MO	Orbitale molecolare
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinone	MOM	Metossimetile
DEAD	Dietil azodicarbossilato	Ms	Metansolfonile (mesile)
DIBAL	Disobutilalluminio idruro	NAD	Nicotinammide adenin dinucleotide
DMAP	4-Dimetilamminopiridina	NADH	NAD ridotto
DME	1,2-Dimetossietano	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformammide	NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro- 2 (1H)-pirimidinone	NMO	<i>N</i> -Metilmorfolina- <i>N</i> -ossido
DMS	Dimetil solfuro	NMR	Risonanza magnetica nucleare
DMSO	Dimetil solfossido	NOE	Effetto nucleare Overhauser
DNA	Acido deossiribonucleico	OA	Orbitale atomico

PCC	Piridinio clorocromato	STM	Microscopia ad effetto tunnel
PDC	Piridinio dicromato	TBDMS	<i>Terz</i> -butildimetilsilile
Ph	Fenile	TBDPS	<i>Terz</i> -butildifenilsilile
PPA	Acido polifosforico	Tf	Trifluorometansolfonile (trifile)
Pr	Propile	THF	Tetraidrofurano
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -Propile	THP	Tetraidropirano
PTC	Catalisi a trasferimento di fase	TIPS	Triisopropilsilile
PTSA	Acido <i>p</i> -toluensolfonico	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-1,2-etilendiammina
Py	Piridina	TMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
Red Al	Sodio <i>bis</i> (2-metossietossi) alluminio idruro	TMS	Trimetilsilile, tetrametilsilano
RNA	Acido Ribonucleico	TMSOTf	Trimetilsilil triflato
SAC	Catalisi acida specifica	TPAP	Tetra- <i>N</i> -propilammonio perrutenato
SAM	<i>S</i> -Adenosil metionina	Tr	Trifenilmetile (trifile)
SBC	Catalisi basica specifica	TS	Stato di transizione
S_N1	Sostituzione nucleofila unimolecolare	Ts	<i>p</i> -Toluensolfonile, tostile
S_N2	Sostituzione nucleofila bimolecolare	UV	Ultravioletto
SOMO	Orbitale molecolare singolarmente occupato	VSEPR	Repulsione tra le coppie di elettroni nel guscio di valenza