

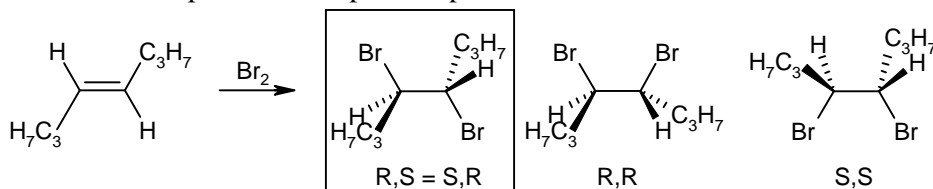
Proposte di soluzioni ai Preparatory Problems IChO 2024

Problema 20

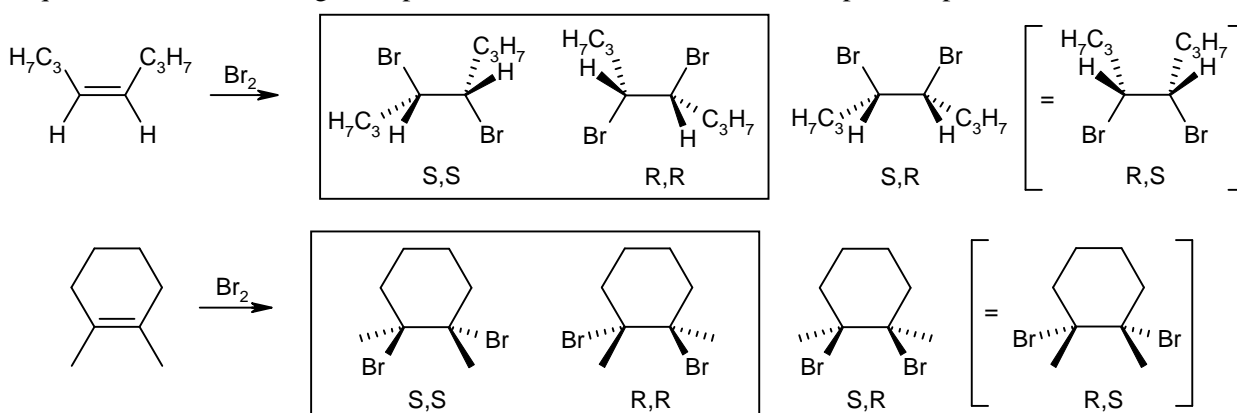
In the following question, the bromine addition to hydrocarbon molecules with eight carbon atoms and only one double bond is investigated.

Quesito 20.1 Give the structure of one alkene molecule that doesn't contain a ring and one alkene molecule that does contain a ring for which the particular statement is true if such a molecule exists. If no such molecule exists, write an X.

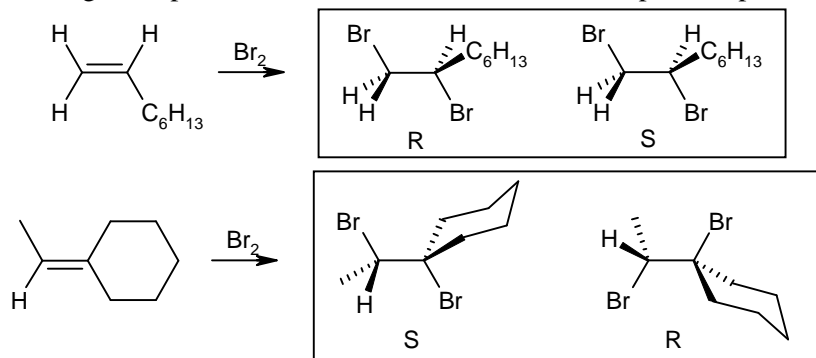
a) Da quali molecole si ottiene 1 prodotto su 3 prodotti possibili?



b) Da quali molecole si ottengono 2 prodotti enantiomeri su un totale di 3 prodotti possibili?



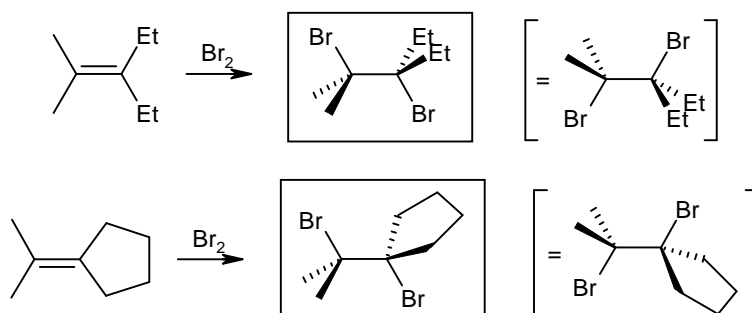
c) Da quali molecole si ottengono 2 prodotti enantiomeri su un totale di due prodotti possibili?



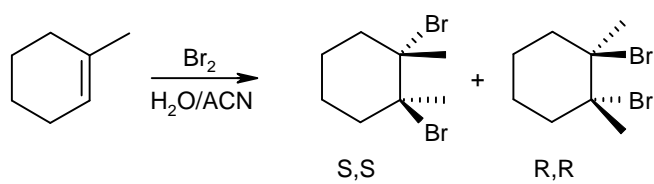
c) Da quali molecole si ottengono 2 prodotti diastereoisomeri su un totale di due prodotti possibili?

X, X

e) Da quali molecole si ottiene un solo prodotto senza stereoisomeri?



Quesito 20.2 Which main product(s) do you expect to be formed during the bromination of 1-methylcyclohex-1-ene in an aqueous solution? Show the stereostructure using wedge-dash notation



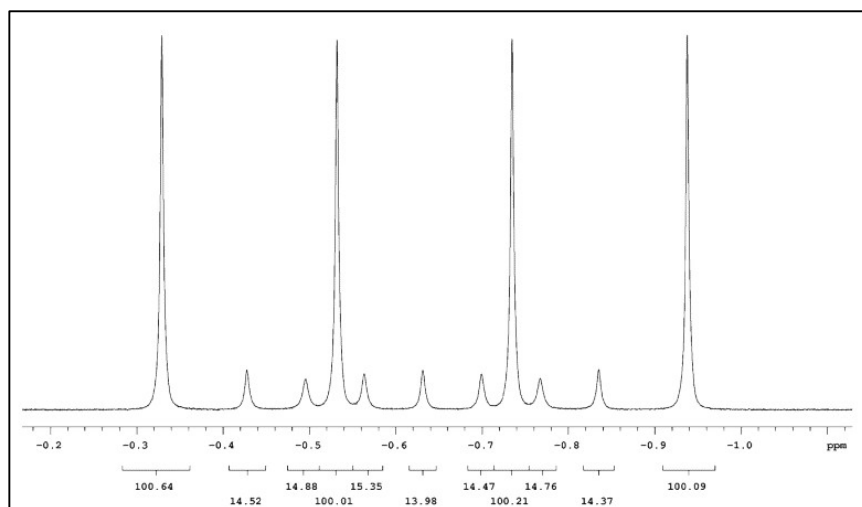
Problema 21

Quesito 21.1 Suggest a formula for the unknown compound X. (Give your explanation!)

Il composto X è NaBH_4 che fa da riducente nella riduzione di un'immina ad ammina.

In acqua e in alcol (leggermente acidi) reagisce producendo H_2 : $\text{NaBH}_4 + 4 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{H}_2 + \text{B(OH)}_3 + \text{NaOH}$

Nello spettro $^1\text{H-NMR}$ del problema 21 si riconoscono 4 segnali intensi dovuti al $\text{Na}^{11}\text{BH}_4$ (80% di abbondanza) e 7 segnali deboli dovuti al $\text{Na}^{10}\text{BH}_4$ (20% di abbondanza).



Il NaBH_4 ha 4 idrogeni identici che risuonano a frequenze molto basse perchè sono molto schermati, infatti sono ricchi di elettroni dato che il boro è meno elettronegativo dell'idrogeno. Questi 4 idrogeni dovrebbero dare un unico segnale $^1\text{H-NMR}$ (un singoletto), invece qui osserviamo segnali multipli.

Nelle normali molecole organiche gli atomi di idrogeno sono legati al carbonio ^{12}C il cui nucleo è privo di spin e quindi gli spettri $^1\text{H-NMR}$ di queste molecole non mostrano accoppiamento di spin tra idrogeno e carbonio.

Nel NaBH_4 , invece, gli atomi di idrogeno sono legati al boro il cui nucleo è dotato di spin e quindi osserviamo accoppiamento di spin sia nello spettro NMR dell'idrogeno, sia in quello del boro.

I 4 segnali intensi dello spettro $^1\text{H-NMR}$ sono dovuti al segnale dell' ^1H del $\text{Na}^{11}\text{BH}_4$ che viene trasformato in un quadrupletto dal piccolo campo magnetico generato dal nucleo del ^{11}B che ha spin $I = 3/2$.

Quando un nucleo dotato di spin viene immerso in un campo magnetico B_0 , si comporta come l'ago di una bussola e tende ad allinearsi al campo magnetico B_0 . Dato però che il nucleo oscilla come una trottola, il suo momento magnetico ha un moto di precessione e non può essere veramente allineato a B_0 , ma è allineata la sua proiezione lungo la direzione di B_0 il cui valore è governato dal numero quantico m_s che può assumere i valori da $-I$ a $+I$ con incrementi di un'unità e quindi può assumere $2I + 1$ valori diversi.

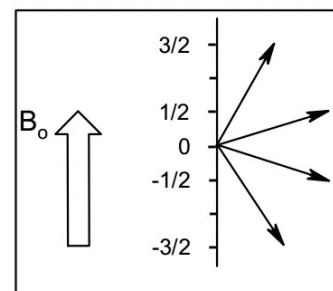
Il nucleo di ^{11}B ha spin $I = 3/2$ e può avere $(2 \cdot 3/2) + 1 = 4$ orientazioni diverse con $m_s = -3/2, -1/2, +1/2, +3/2$.

Tra queste 4 orientazioni di spin, la più stabile è quella con $m_s = +3/2$, cioè quella maggiormente allineata con il campo B_0 , ma la differenza di energia tra le diverse orientazioni è così piccola che le possiamo considerare tutte ugualmente probabili. Il campo magnetico effettivo sentito dagli idrogeni del $^{11}\text{BH}_4^-$ può assumere, nelle varie molecole, quattro valori diversi a seconda dall'allineamento di spin di ^{11}B .

Usando unità β per il campo magnetico del nucleo, i valori sono:

$$B_0 - 3/2\beta, \quad B_0 - 1/2\beta, \quad B_0 + 1/2\beta, \quad B_0 + 3/2\beta.$$

Il segnale HNMR dell'idrogeno del $^{11}\text{BH}_4^-$, quindi, viene suddiviso in quattro picchi identici di area 1:1:1:1.



I 7 segnali deboli sono dovuti al segnale dell' ^1H del $^{10}\text{BH}_4^-$ trasformato in un eptetto dal piccolo campo magnetico generato dal nucleo del ^{10}B che ha spin $I = 3$ e quindi può orientarsi in $(2 \cdot 3) + 1 = 7$ modi diversi nel campo magnetico applicato B_0 , con $m_s = -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3$

Il campo magnetico effettivo sentito dagli idrogeni del $^{10}\text{BH}_4^-$ può assumere, nelle varie molecole, sette valori diversi a seconda dall'allineamento di spin di ^{10}B . Usando unità β questi valori possono essere:

$$B_0 - 3\beta, \quad B_0 - 2\beta, \quad B_0 - \beta, \quad B_0, \quad B_0 + \beta, \quad B_0 + 2\beta, \quad B_0 + 3\beta$$

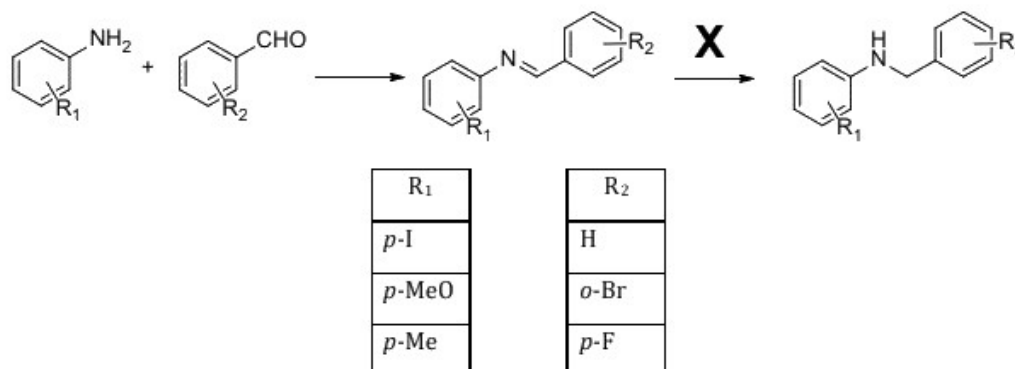
Il segnale HNMR dell'idrogeno del $^{10}\text{BH}_4^-$ viene trasformato in sette picchi identici.

Ognuno dei 4 picchi del $^{11}\text{BH}_4^-$ (80% di abbondanza isotopica) ha un'area proporzionale a: $0,8/4 = 0,2$

Ognuno dei 7 picchi del $^{10}\text{BH}_4^-$ (20% di abbondanza isotopica) ha un'area proporzionale a: $0,2/7 = 0,029$.

I picchi del $^{10}\text{BH}_4^-$ sono 7 volte più piccoli di quelli del $^{11}\text{BH}_4^-$.

When carrying out the reactions, Dr. Preping was again absentminded a bit and could not remember which reactants he used for which flask. He knew only that he used all the amines and aldehydes once (see table). Prof. Speclock helped again. Based on the ^1H NMR spectra of the amine products (A, B, C) it was obvious which flask contained which compound.



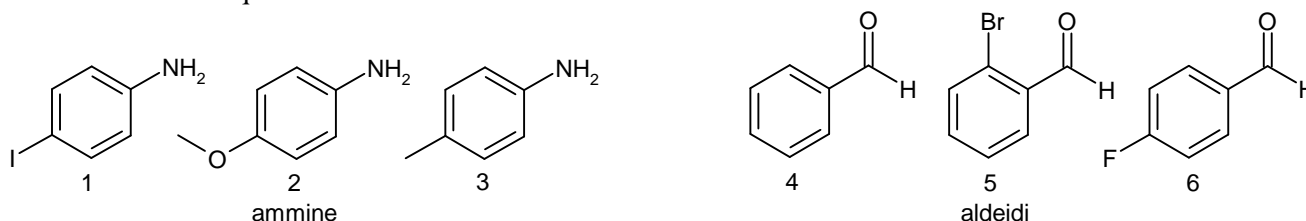
A: ^1H NMR δ 2.19 (3H, s), 3.7 (1H, br. s), 4.32 (2H, s), 6.86 (2H, d), 6.92 (1H, t), 7.05 (2H, d), 7.23 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.45 (1H, d) ppm.

B: ^1H NMR δ 3.6 (1H, br. s), 3.71 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.59 (2H, d), 6.74 (2H, d), 7.32 (5H, m) ppm.

C: ^1H NMR δ 4.31 (2H, s), 4.8 (1H, br. s), 6.41 (2H, d), 7.02 (2H, t), 7.29 (2H, dd), 7.52 (2H, d) ppm.

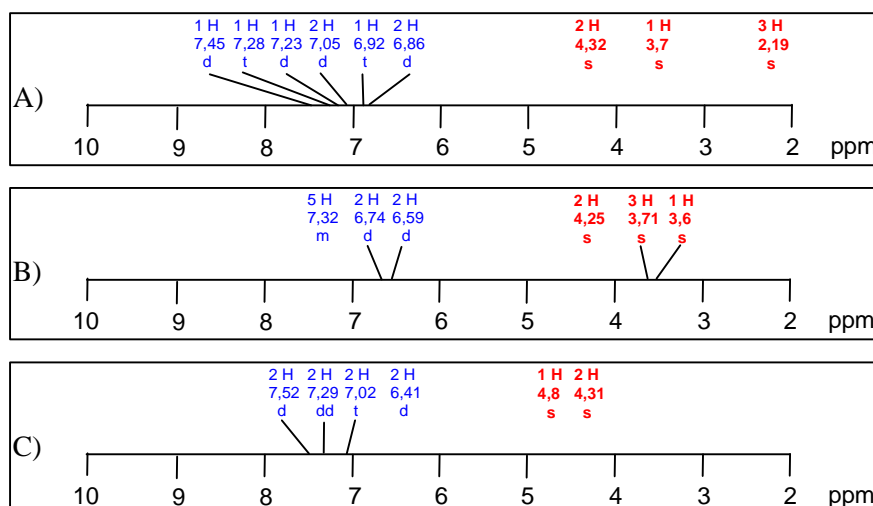
Quesito 21.2 Give the structures for spectra A, B, C.

Si tratta di individuare le tre ammine complesse A, B, C che il Dr. Preping ha ottenuto dalla reazione tra una delle tre ammine mostrate qui sotto con una delle tre aldeidi.

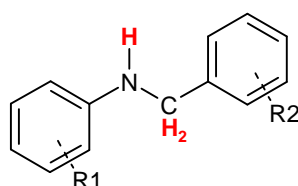


Qui sotto sono riportati i tre spettri HNMR delle tre ammine A, B e C.

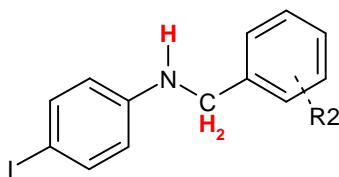
Consideriamo per primi gli idrogeni non aromatici mostrati in rosso nei diagrammi seguenti.



Negli spettri A e B ci sono tre segnali di idrogeni non aromatici che indicano la presenza di 5H (1H, 2H, 3H). Nello spettro C ci sono solo due segnali di idrogeni non aromatici che indicano la presenza di 3H (1H, 2H).



Questa semplice osservazione ci permette di capire che la molecola C non deve avere sostituenti $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$ sugli anelli, quindi la molecola C è stata ottenuta con l'ammina 1.

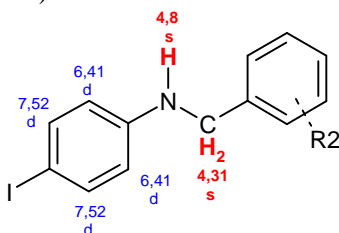


Esaminando ora i segnali degli idrogeni aromatici dello spettro C si vedono 4 segnali di 2H ciascuno.

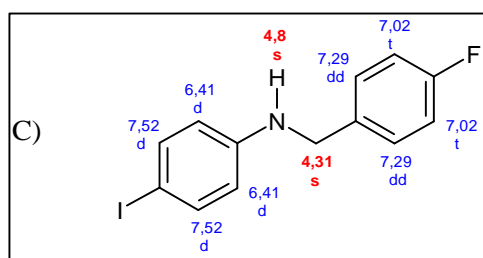
Sull'anello di sinistra avremo due doppietti di 2H.

Il doppietto a 6,41 ppm si riferisce ai due idrogeni in orto rispetto al gruppo amminico (forte attivante) che sono ricchi di elettroni (più schermati) a causa della donazione di elettroni per risonanza dall'azoto.

Il doppietto a 7,52 ppm è dovuto ai due idrogeni in orto rispetto allo iodio (disattivante) che li impoverisce di elettroni per effetto induttivo (meno schermati).



Sull'anello di destra ci devono essere 4 idrogeni. L'aldeide 4 è esclusa perchè ha 5H, anche l'aldeide 5 è esclusa perchè ha 4H tutti diversi, mentre qui ci sono 4H uguali a due a due e quindi resta solo l'aldeide 6 para disostituita

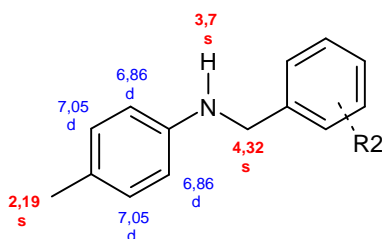


Notiamo che i due idrogeni in orto rispetto al fluoro non sono doppietti, ma tripletti, infatti non si accoppiano solo con l'idrogeno adiacente, ma anche col fluoro che ha un nucleo con spin 1/2.

La molecola A, oltre ai tre idrogeni non aromatici presenti anche in C ha un CH_3 singoletto a 2,19 ppm che è attribuibile ad un CH_3 legato all'anello benzenico.

Infatti, un tale CH_3 assorbirebbe circa a: $0,9 (\text{CH}_3) + 1,5 (\text{Ph}) = 2,4 \text{ ppm}$ (vedi tabella B NMR)

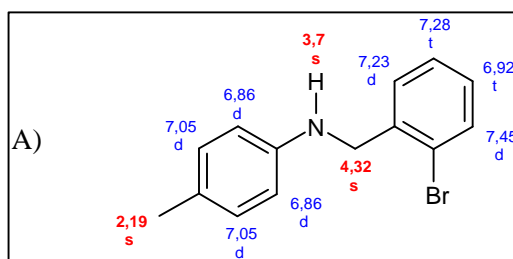
Quindi la molecola A è stata formata con l'ammina 3.



Sull'anello di sinistra abbiamo quindi due doppietti di 2H tipici di un anello para disostituito.

L'anello di destra non è para-disostituito perchè ha 4 idrogeni diversi (d, t, t, d) che indicano un sostituito in orto.

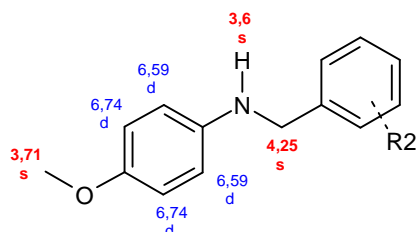
La molecola A, quindi, è stata formata con l'aldeide 5:



La molecola B, oltre ai tre idrogeni non aromatici presenti anche in C ha un CH₃ singoletto a 3,71 ppm che è attribuibile ad un CH₃ legato all'ossigeno di un etere aromatico.

Infatti, un tale CH₃ assorbirebbe circa a: $0,9 (\text{CH}_3) + 2,5 (\text{OPh}) = 3,4 \text{ ppm}$. (vedi tabella B NMR)

Quindi la molecola B è stata formata con l'ammina 2.

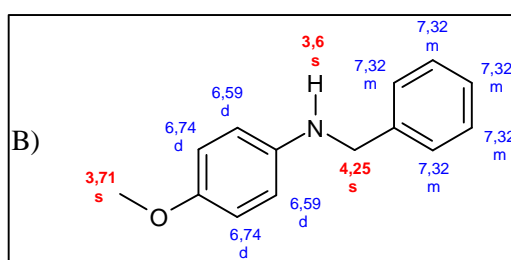


Sull'anello di sinistra abbiamo quindi due doppietti di 2H tipici di un anello para disostituito.

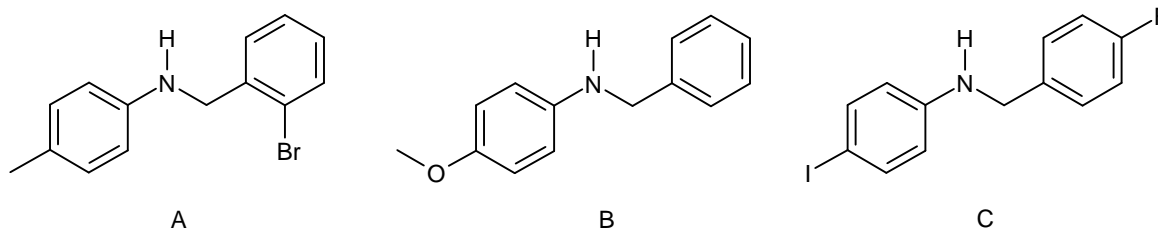
Entrambi i doppietti assorbono a frequenze inferiori ai 7 ppm infatti si trovano su posizioni attivate dalla donazione di elettroni per risonanza che provengono dall'azoto amminico e dall'ossigeno dell'etere.

L'anello di destra non ha altri sostituenti perchè è legato ai 5 idrogeni del multipletto a 7,32 ppm.

La molecola B, quindi, è stata formata con l'aldeide 4:



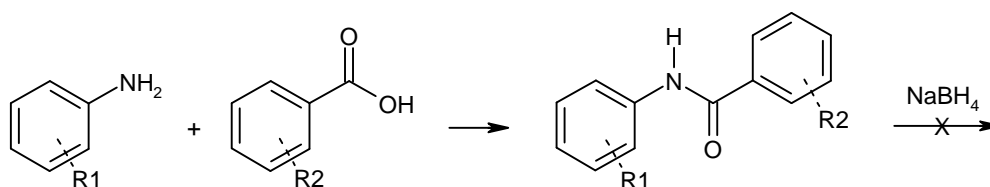
Le tre molecole A, B, C, quindi, sono le seguenti:



Quesito 21.3

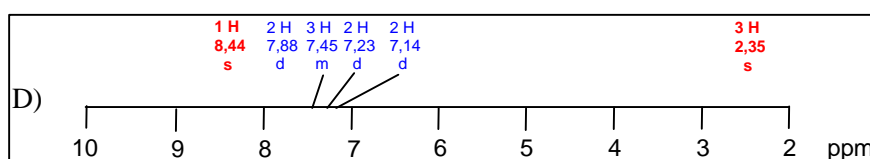
Le aldeidi sono facilmente ossidabili dall'ossigeno dell'aria, quindi dopo una settimana può essere avvenuta la reazione di ossidazione dell'aldeide ad acido carbossilico.

La reazione, quindi, diventa:



La reazione forma un'amide che però non viene ridotta da NaBH₄ (un riducente troppo debole) e quindi l'amide è il prodotto finale che è analizzato all'NMR.

Lo spettro D ottenuto è il seguente:

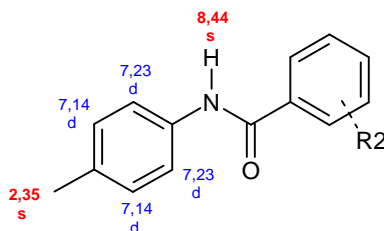


Il segnale a 8,44 ppm è dovuto all'idrogeno dell'azoto amidico.

Il segnale a 2,35 ppm è dovuto ad un CH₃ legato all'anello infatti: 0,9 (CH₃) + 1,5 (Ph) = 2,4 ppm. (vedi tabella B)

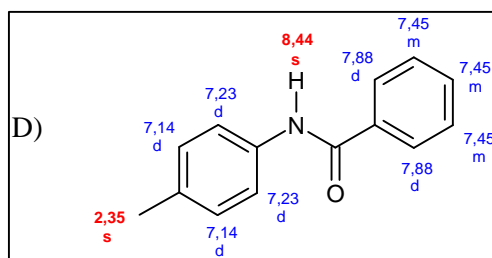
Quindi l'anello di sinistra dell'ammide è individuato, è quello dell'ammina 3.

In questo anello le posizioni in orto rispetto al CH₃ sono leggermente attivate (7,14 ppm) e nello spettro si trovano i due doppietti tipici di un anello meta disostituito (d, d).



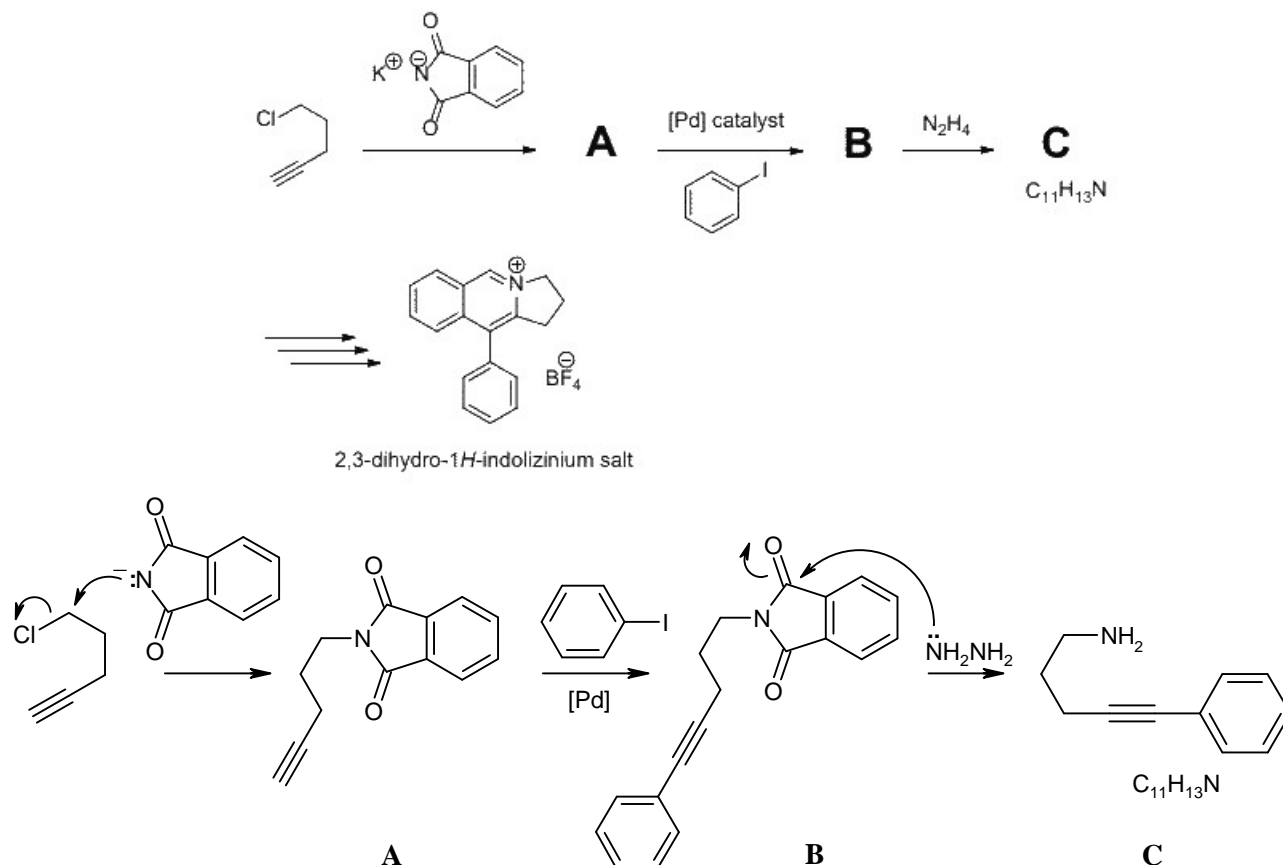
Nello spettro restano da interpretare 5 idrogeni aromatici che indicano che il secondo anello è monosostituito.

L'ammide D è stata formata con l'aldeide 4 ossidata all'aria ad acido benzoico:

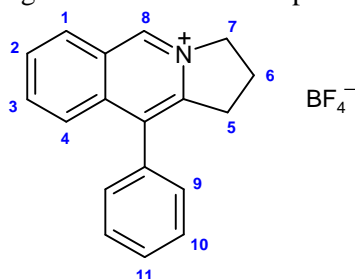


Problema 22

Quesito 22.1 Draw the structures of compounds A–C.



Quesito 22.2 Determine the number of signals in the ^1H NMR spectrum of the final compound.

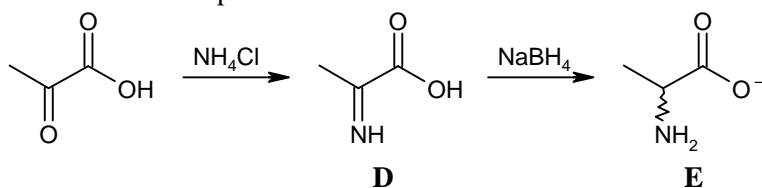


Il composto finale mostra all' ^1H -NMR 11 segnali dovuti a 11 tipi di idrogeni magneticamente diversi.

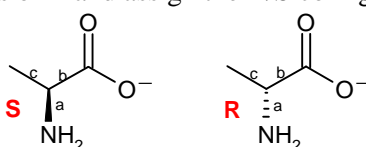
Amino acids are the building blocks of proteins. They can be synthesized from 2-oxoacids as shown below in the synthesis of amino acid E. The synthesis yields racemic E.



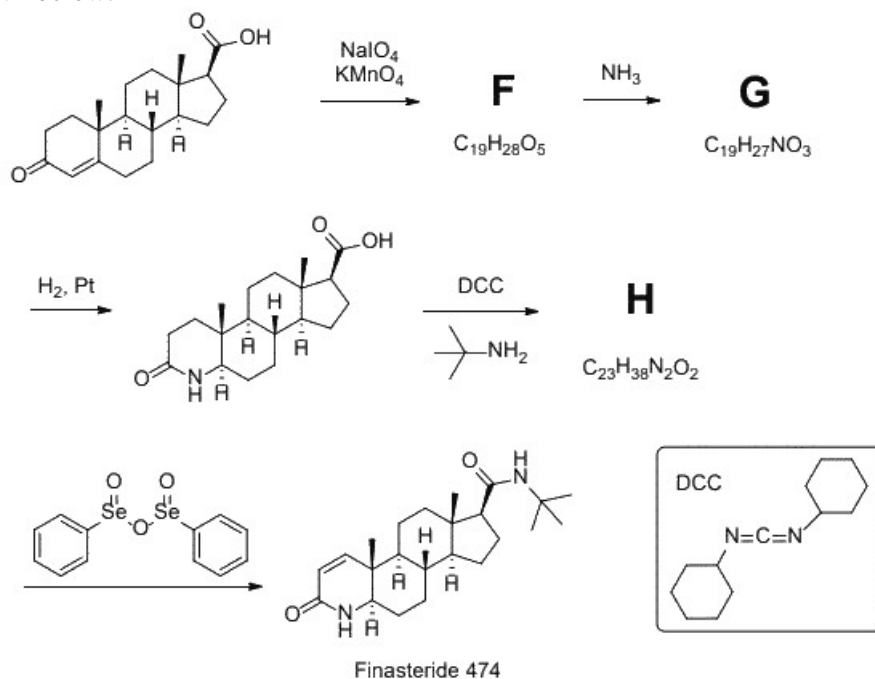
Quesito 22.3 Draw the structures of compounds D and E.



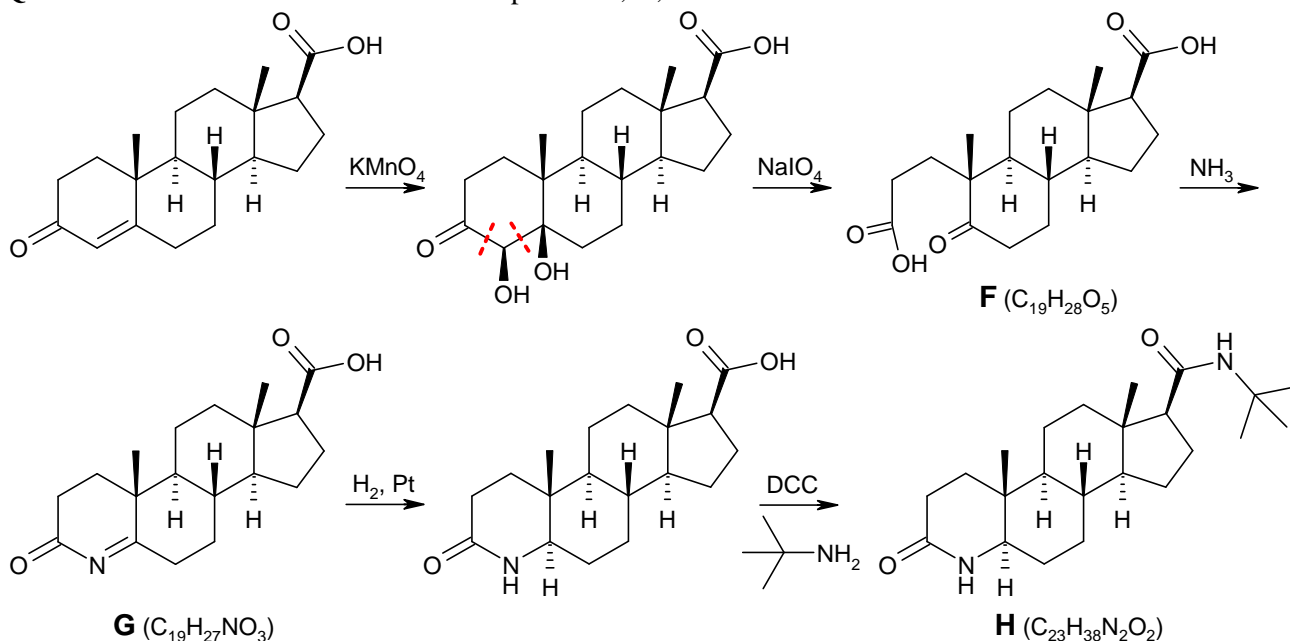
Quesito 22.4 Draw the two enantiomers of E and assign the R/S configuration of the chirality center(s).



Many commercial medicines contain nitrogen atoms. Finasteride 474 is a medicine used to treat hair loss in men. Its synthesis is shown below.



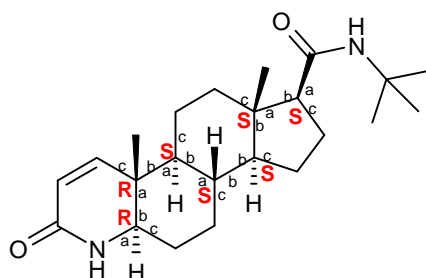
Quesito 22.5 Draw the structures of compounds F, G, and H.



Quesito 22.6 Name the two functional groups containing nitrogen in Finasteride 474.

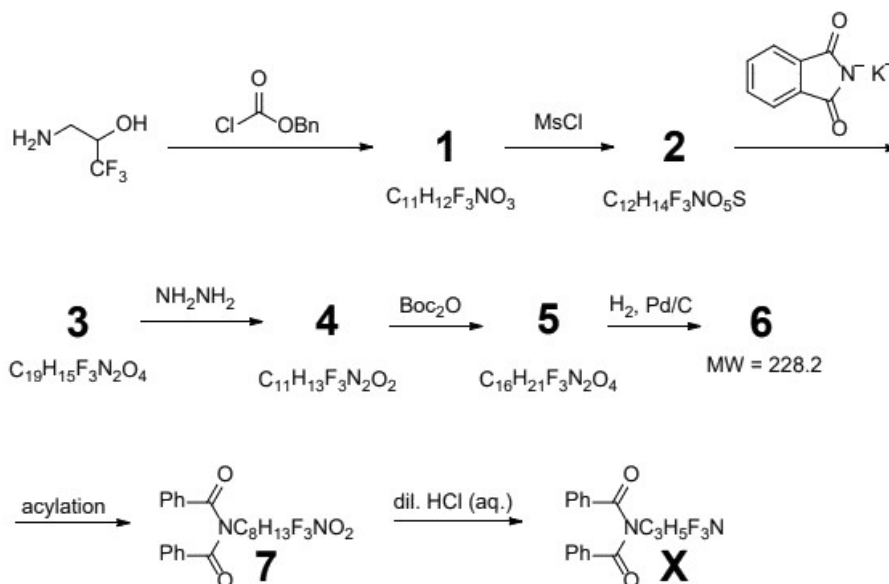
I due gruppi funzionali con azoto nel farmaco Finasteride 474 sono due ammidi.

Quesito 22.7 Label all the stereogenic centers in Finasteride 474 with an asterisk and assign their R/S configuration

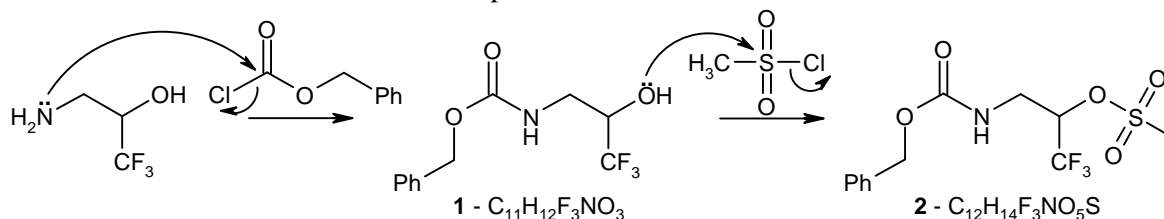


Problema 23

In the following reactions all the steps are routinely used basic transformations, so only the end product X was isolated, and the intermediates were not. Unfortunately, the ^1H NMR spectrum of X proved to be too complicated, so compound 7 was also investigated. This spectrum was also too crowded but contained a characteristic signal corresponding to an amide-type NH showing triplet multiplicity.

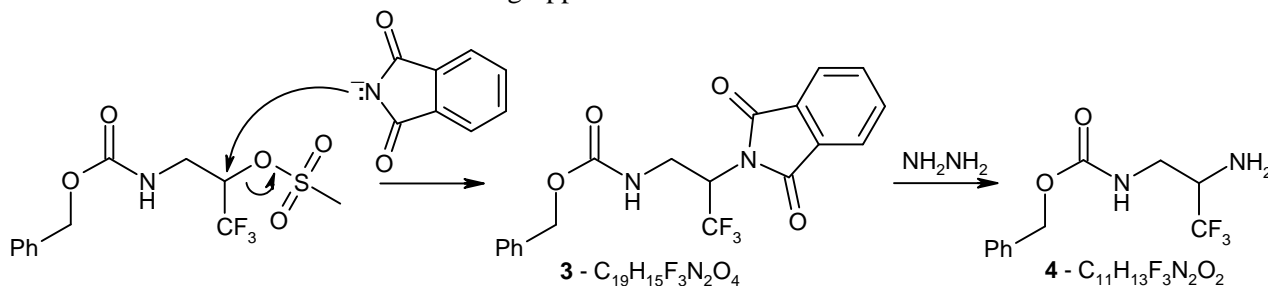


Quesito 23.1 Determine the structures of compounds 1-7 and X.

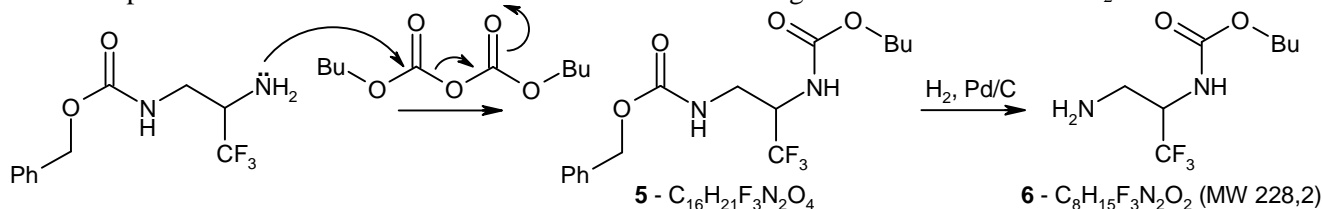


Il composto **2** ha l'azoto sulla sinistra protetto dal gruppo benzilossicarbonile.

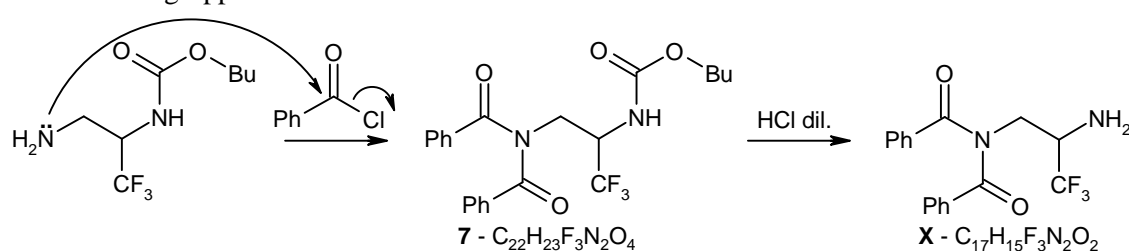
L'OH sulla destra si è trasformato in un buon gruppo uscente dato che è diventato metilsolfonile.



Ora il gruppo amminico sulla destra viene protetto dal BOC (terzbutil-ossi-carbonile) che si sblocca in condizioni diverse rispetto al benzil-ossi-carbonile che viene staccato con idrogenazione catalitica con H_2 e Pd/C.



Ora viene acilato il gruppo amminico di sinistra e infine con HCl diluito viene sbloccato il BOC.

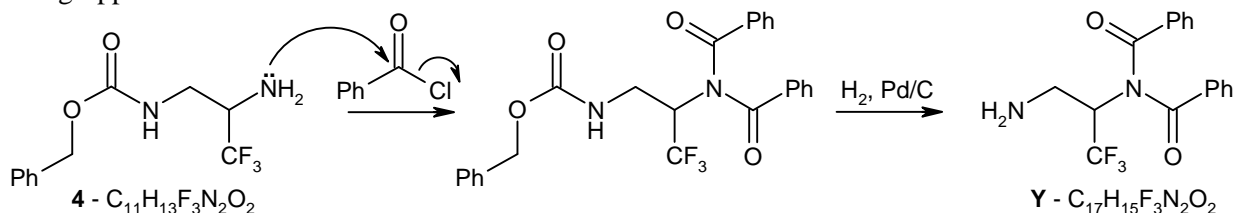


Nella molecola 7, il segnale dell'NH amidico (a destra) è un doppietto perchè può accoppiarsi con il CH adiacente. Questo è in disaccordo col segnale di tripletto indicato nel testo.

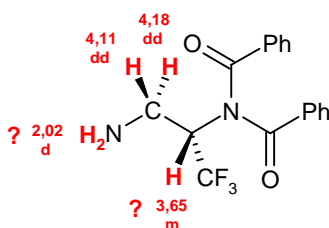
Y, a constitutional isomer of X, has also been prepared. The aliphatic part of its ^1H NMR is listed:
2.02 (2H, d), 3.65 (1H, m), 4.11 (1H, dd), 4.18 (1H, dd) ppm.

Quesito 23.2 What is the structure of Y? How can we explain that only X and not Y is formed in the first synthesis?

Con una piccola variazione nell'ordine delle reazioni, si può preparare un isomero costituzionale Y nel quale è acilato il gruppo amminico di destra.



I dati ^1H NMR di Y, sono riportati qui sotto.



I due idrogeni del CH_2 assorbono a frequenze diverse (4,11 e 4,18 ppm) perchè sono adiacenti ad un centro chirale. Un idrogeno vede un lato della molecola, l'altro idrogeno vede il lato opposto. Il fatto che assorbono a frequenze diverse consente che ci sia accoppiamento di spin tra di loro, quindi ognuno si accoppia col fratello e con l'idrogeno vicino, ma con costanti J diverse così non si forma un tripletto, ma un doppietto di doppietti (dd).

Gli altri dati della molecola mostrano incongruenze.

1) Gli idrogeni del gruppo amminico a 2,02 ppm possono accoppiarsi con il CH_2 adiacente, e dovrebbero dare un tripletto, mentre il testo dice che questo è un doppietto.

2) L'idrogeno legato al carbonio chirale assorbe a 3,65 ppm, ma dovrebbe assorbire a frequenze ben più alte perchè è adiacente ad un azoto e ad un CF_3 . L'assorbimento atteso era:

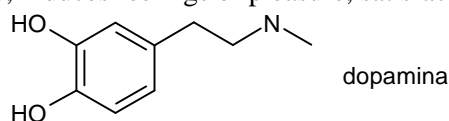
$$1,7 (\text{CH}) + 2 (\text{N}) + 2 (\text{CF}_3) = 5,7 \text{ ppm.}$$

3) La frequenza di assorbimento del CH_2 (4,11 e 4,18 ppm) dovrebbe essere inferiore a quella del CH (3,65 ppm). Infatti, il CH_2 è vicino ad un azoto (gli altri sostituenti sono in beta). L'assorbimento atteso era:

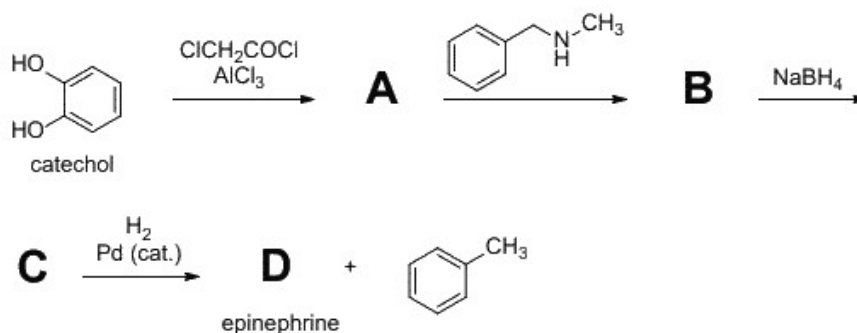
$$1,3 (\text{CH}_2) + 2 (\text{N}) + 0,2 (\text{beta N}) + 0,2 (\text{beta CF}_3) = 3,7 \text{ ppm.}$$

Problema 24

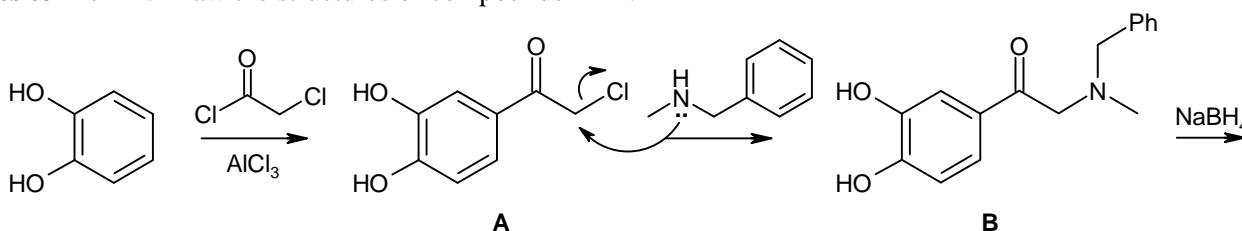
Information is transmitted between neurons using neurotransmitters, chemicals that carry messages from one nerve cell across space to the next nerve. Catecholamines are neurotransmitters released by neurons and the adrenal gland. Dopamine, for example, induces feelings of pleasure, satisfaction and motivation.



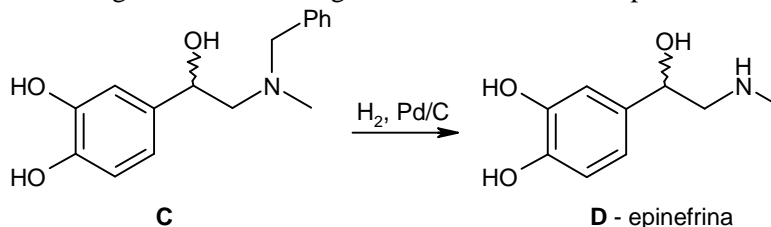
Other examples of catecholamines include epinephrine (D) and norepinephrine, derived from the amino acid phenylalanine. The following scheme shows a synthetic route to epinephrine (D), starting from catechol. D is stable under acid/alkaline hydrolysis conditions.



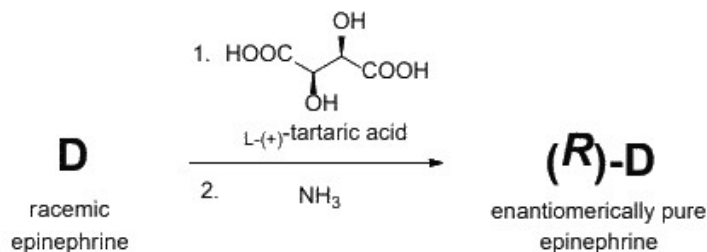
Quesito 24.1 . Draw the structures of compounds A–D.



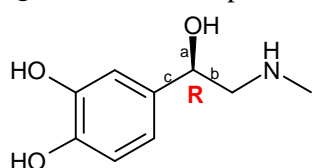
Gli esteri e gli eteri benzilici vengono rotti con idrogenazione catalitica, così pure le ammine benziliche:



The synthetic route above leads to a racemic epinephrine. However, our body produces it as a single enantiomer of (R)-configuration. Using chiral resolution, it is possible to isolate one enantiomer from a racemic mixture.

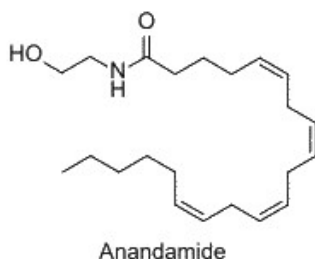


Quesito 24.2 Explain how the chiral resolution works and draw the structure of (R)-D.

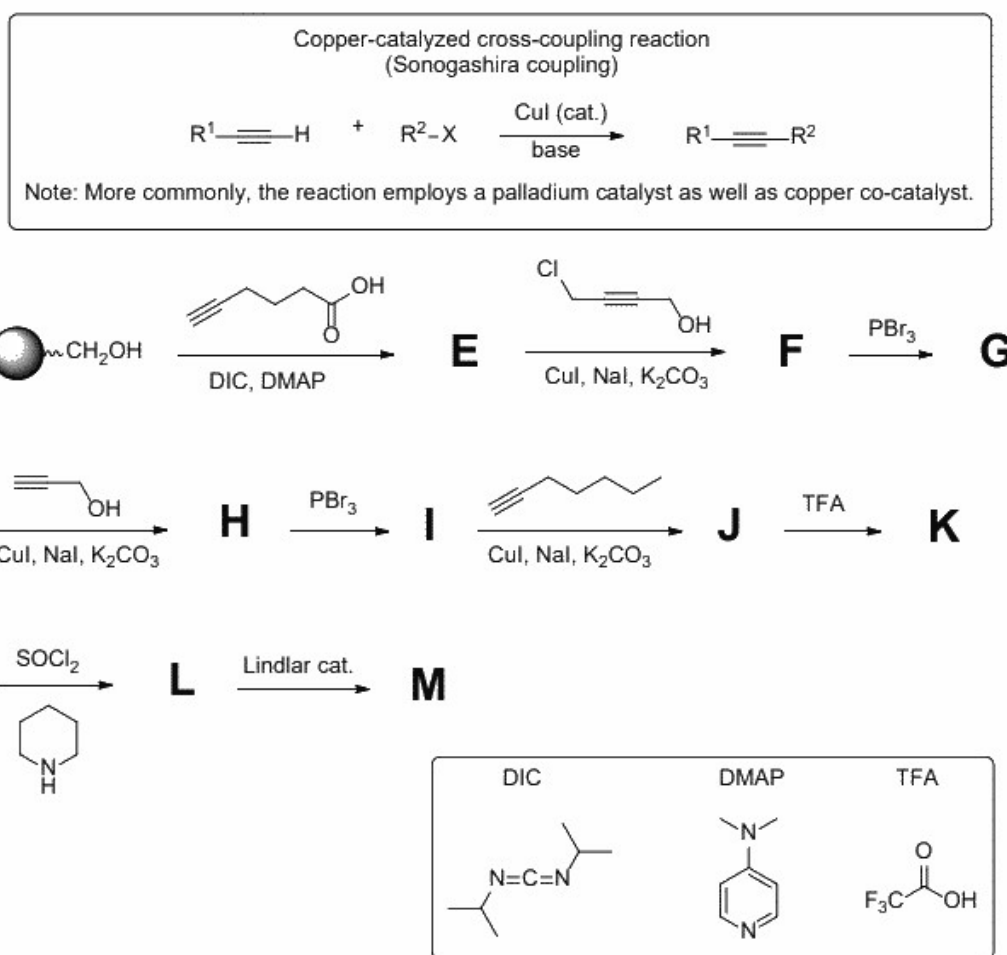


La reazione dell'ammina racemica con l'acido tartarico otticamente attivo, forma due diversi sali diastereoisomeri R-L e S-L. Essendo diastereoisomeri, non sono chimicamente identici e quindi hanno diversa solubilità e possono essere separati per cristallizzazione frazionata. Dalla soluzione concentrata dei due sali, uno dei due precipita per primo.

Another group of neurotransmitters is derived from lipids. Anandamide is a fatty acid-based neurotransmitter, first isolated and identified by William A. Devane in 1992. It is present in the brain and binds to cannabinoid receptors. The name anandamide is derived from the Sanskrit word ananda, which means joy, bliss, delight. It is responsible for calmness and dream states.



Anandamide has a short-duration neurological effect and has attracted scientists to use its structural variants as therapeutic agents to treat neuropathic pain. A series of anandamide analogues were synthesized by solid phase synthesis technique, in which the starting material is attached to a solid support. After a sequence of reactions building larger molecules, the product can be easily separated from the reaction mixture by a simple filtration. Then, the solid support is removed by an appropriate reagent. The synthetic scheme below depicts the preparation of an analogue (M) of anandamide. Solid support is represented as a black ball. CuI and NaI serve as catalysts.



Quesito 24.3 What is the role of DIC? Select all that apply.

- a) Base b) Acid c) Catalyst d) Coupling reagent e) Solvent

DIC significa diisopropilcarbodiimmide, è l'agente del coupling cioè della condensazione che forma l'ammide

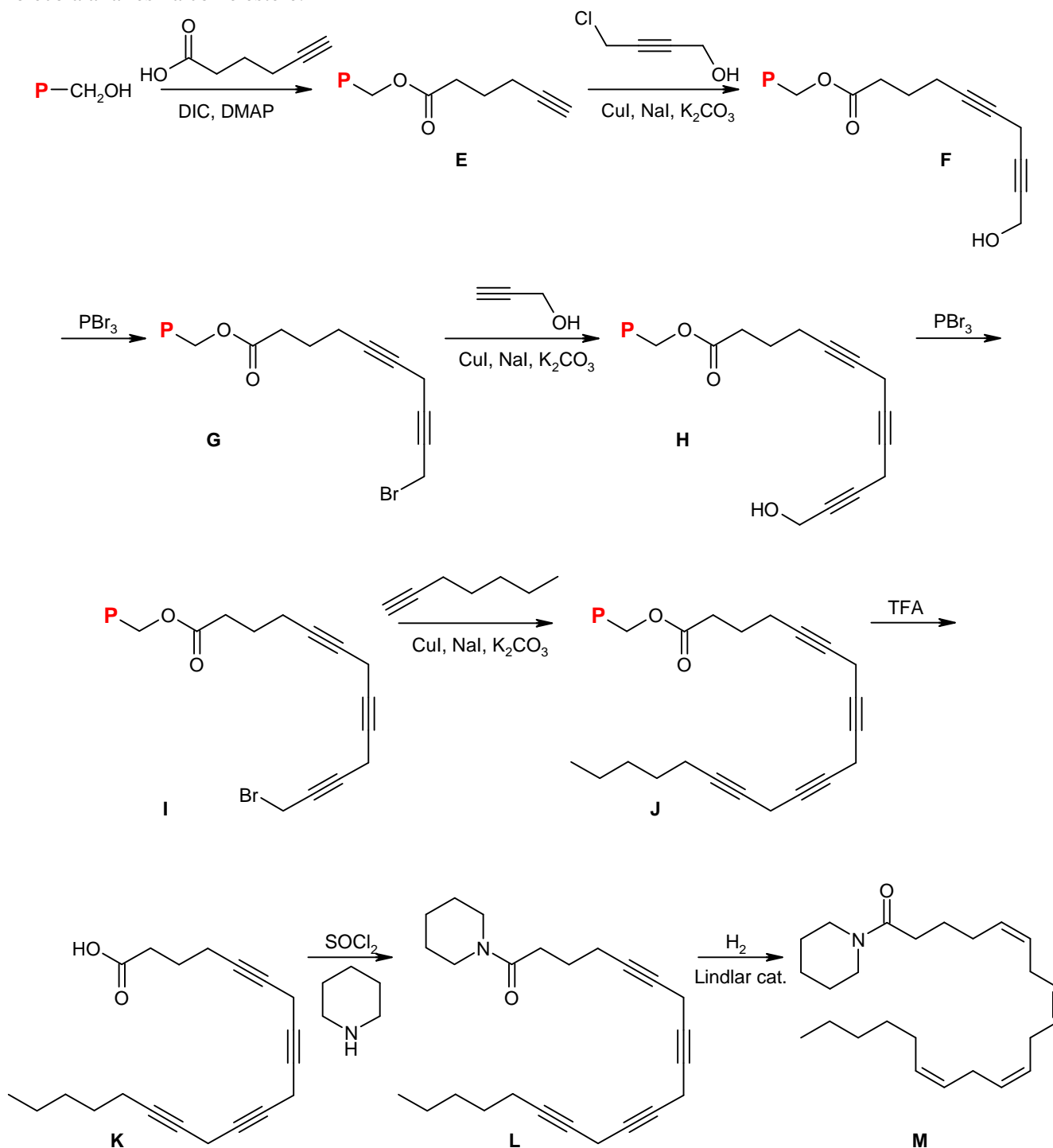
Quesito 24.4 What is the role of DMAP? Select all that apply.

- a) Base b) Acid c) Catalyst d) Coupling reagent e) Solvent

DMAP significa dimetilamminopiridina, è una base ingombrata e non nucleofila che assiste il coupling e fa da catalizzatore.

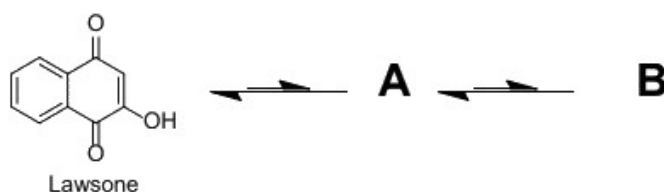
Quesito 24.5 Draw the structures of compounds E–M.

DIC è un agente disidratante che favorisce la formazione di esteri ed ammidi, qui consente di legare la prima molecola alla resina come estere.

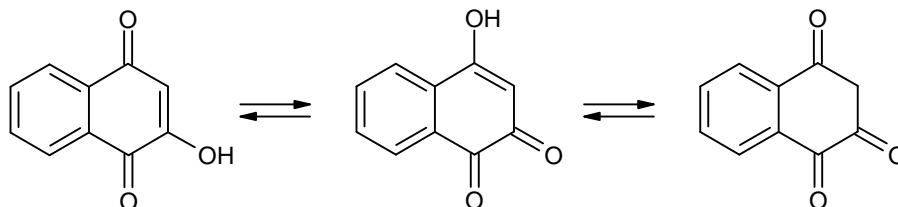


Problema 25

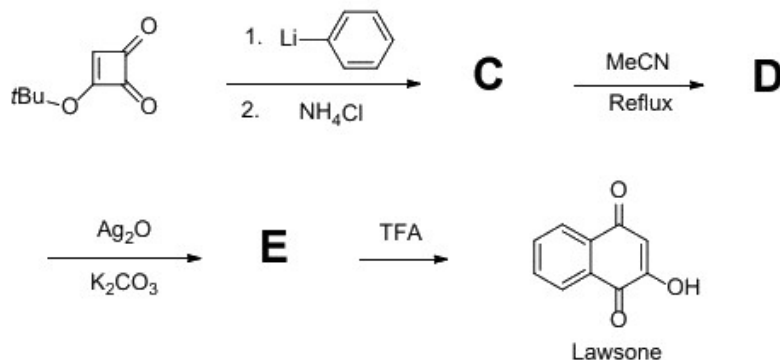
Lawsone exists in three tautomeric forms that are in equilibrium. The 1,4-naphthoquinone structure is the most stable form, followed by A and then B, which is the least stable.



Quesito 25.1 Draw the structures of lawsone tautomers A and B.



A short route to lawsone and other similar naphthoquinones was described by Heerding and Moore, proceeding via 4-aryl-3-tert-butoxy-4-hydroxycyclobutenones as illustrated below.

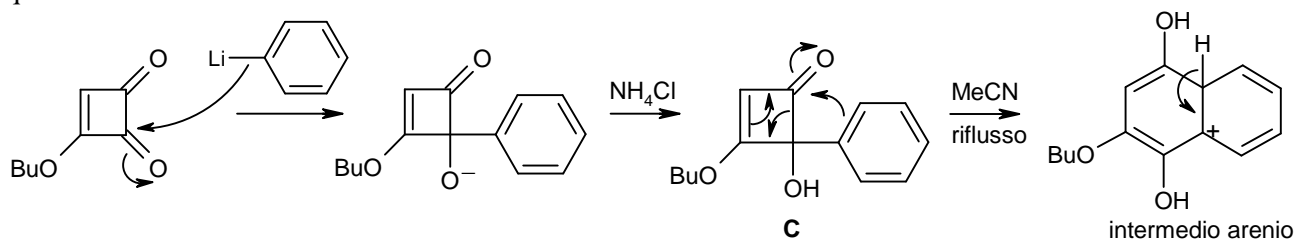


Quesito 25.2 Draw the missing compounds C, D, and E in the total synthesis of lawsone.

Hint: D contains a hydroquinone motif.

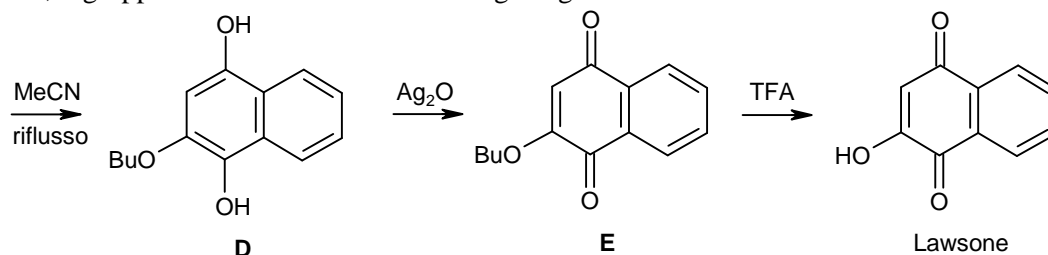
Il composto litio-organico attacca il carbonile centrale dell'anello ciclobutene formando la molecola C che è proprio l'intermedio suggerito dal testo (4-aryl-3-tert-butoxy-4-hydroxycyclobutenone).

Gli elettroni dell'anello benzenico attaccano poi il secondo carbonile dell'anello a 4 termini che è in tensione e quindi è molto reattivo.

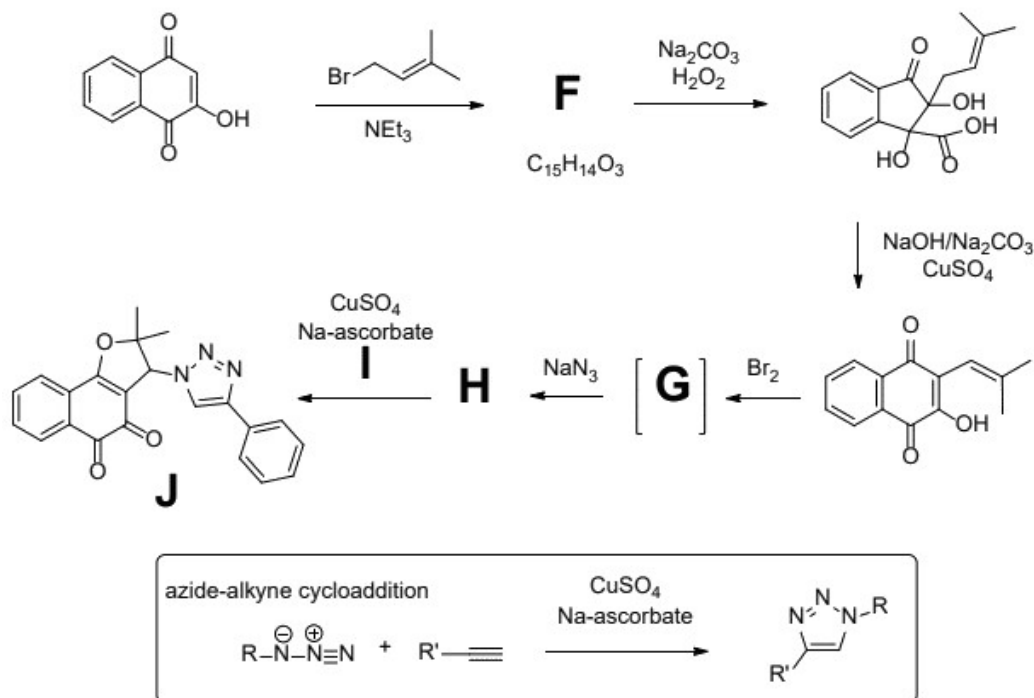


La molecola D ha una struttura simile all'idrochinone, una specie che si ossida facilmente a chinone.

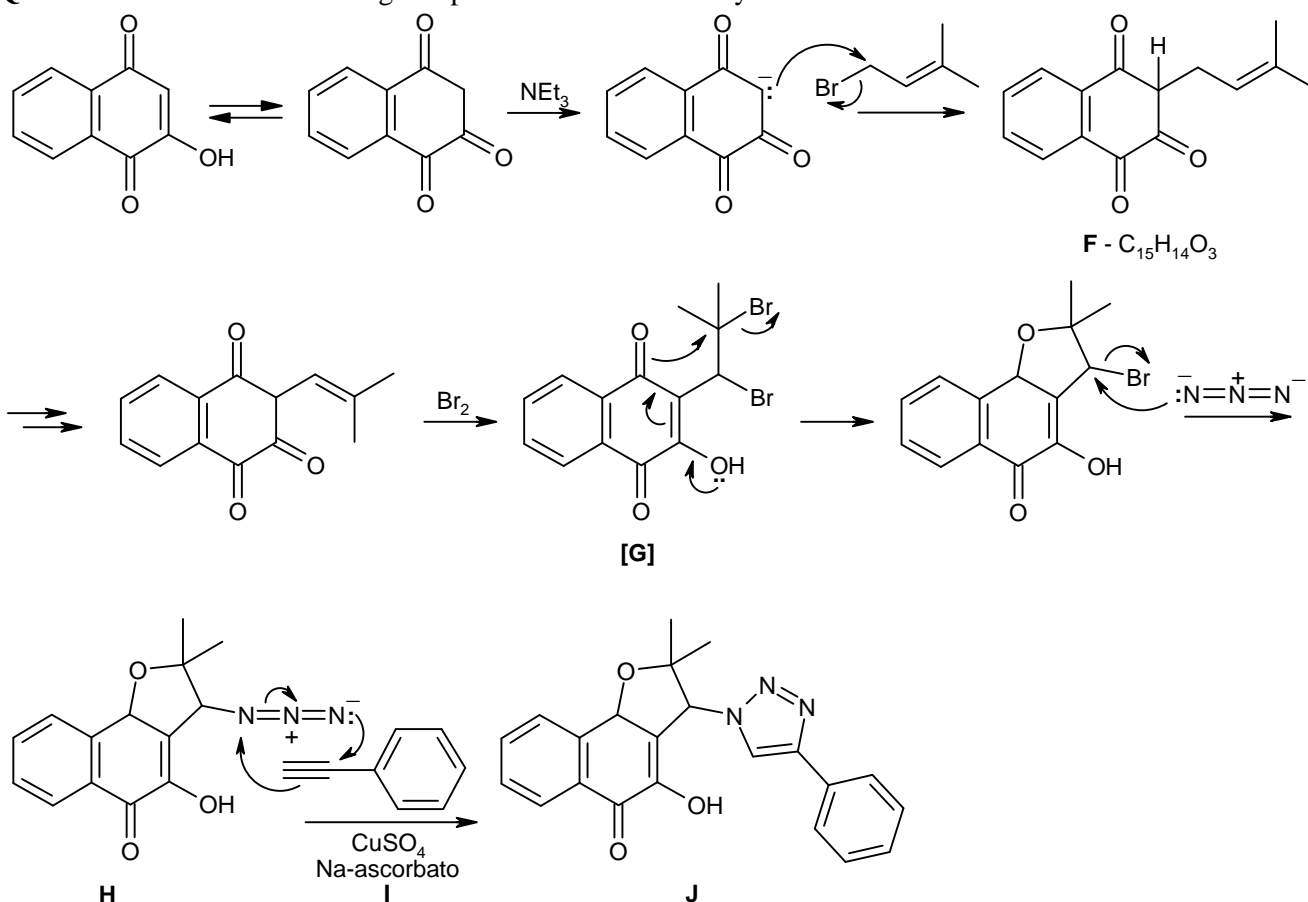
Qui l'ossidazione è realizzata dallo ione Ag^+ che si riduce ad argento metallico. Nell'ultimo passaggio con acido trifluoroacetico, il gruppo tertbutile si stacca dall'ossigeno grazie alla stabilità del carbocatione terziario.



Naphthoquinone-based 1,2,3-triazole **I** was shown to have potent trypanocidal and antitumor activities. This compound can be synthesized starting from lawsone according to the scheme below. **E** contains two condensed six-membered rings. The final step is the azide-alkyne cycloaddition, which proceeds according to the scheme in the box.

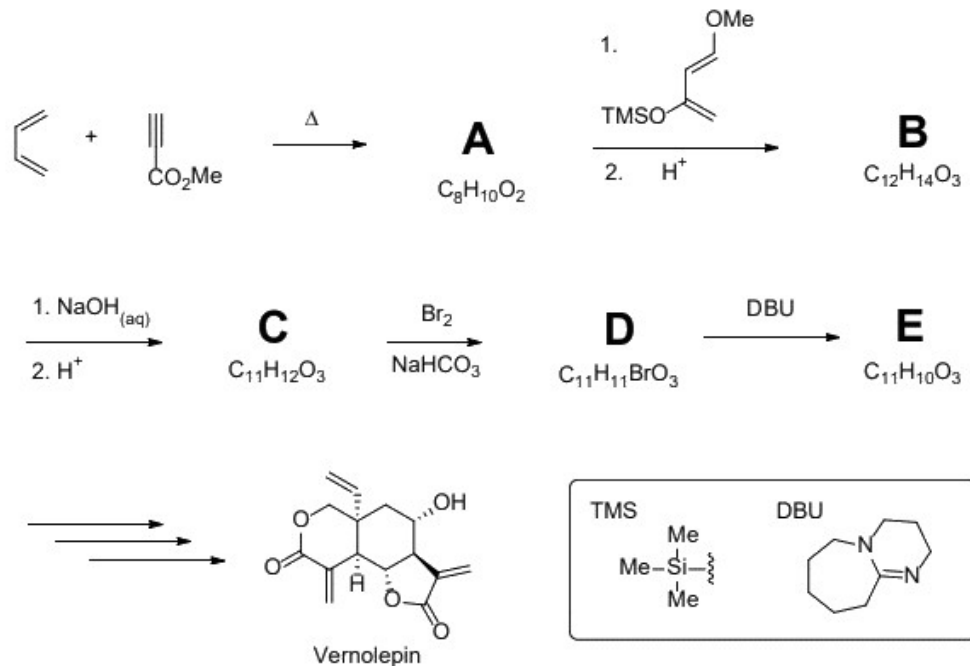


Quesito 25.3 Draw the missing compounds **F–I** in the total synthesis of triazole **J**.



Problema 26

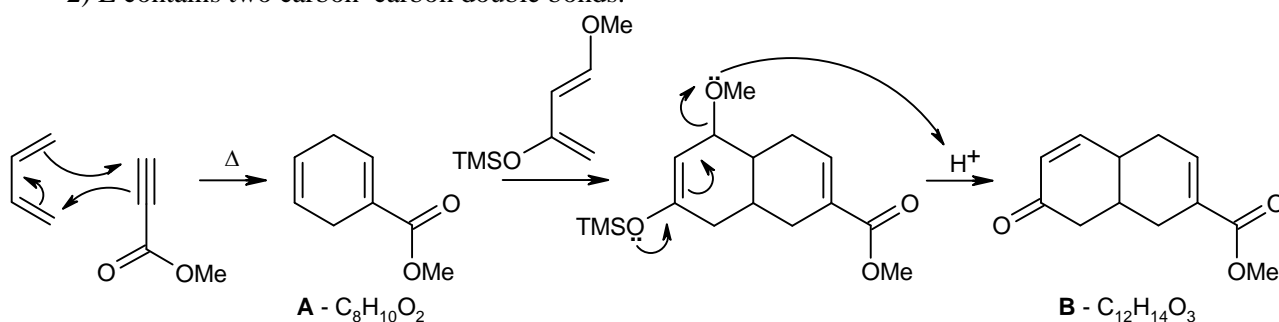
Vernolepin is a highly functionalized elemanolide dilactone isolated from sweet bitterleaf (*Vernonia hymenolepis*) that grows in tropical Africa. Thanks to its platelet antiaggregating and irreversible DNA polymerase inhibiting properties, it may serve as antitumor agent. Compound E serves as a key intermediate in the total synthesis of vernolepin. It can be prepared in several steps, starting with a series of cycloaddition reactions as shown below.



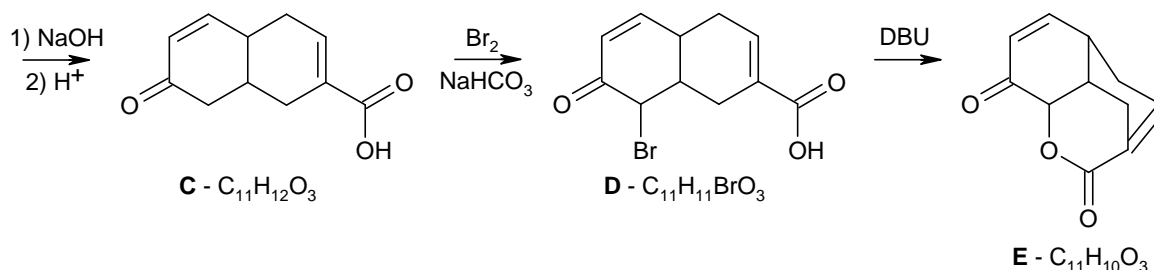
Quesito 26.1 Draw the structures of compounds A–E (stereochemistry is not required).

Hints: 1) B contains two fused rings and two carbon–carbon double bonds.

2) E contains two carbon–carbon double bonds.



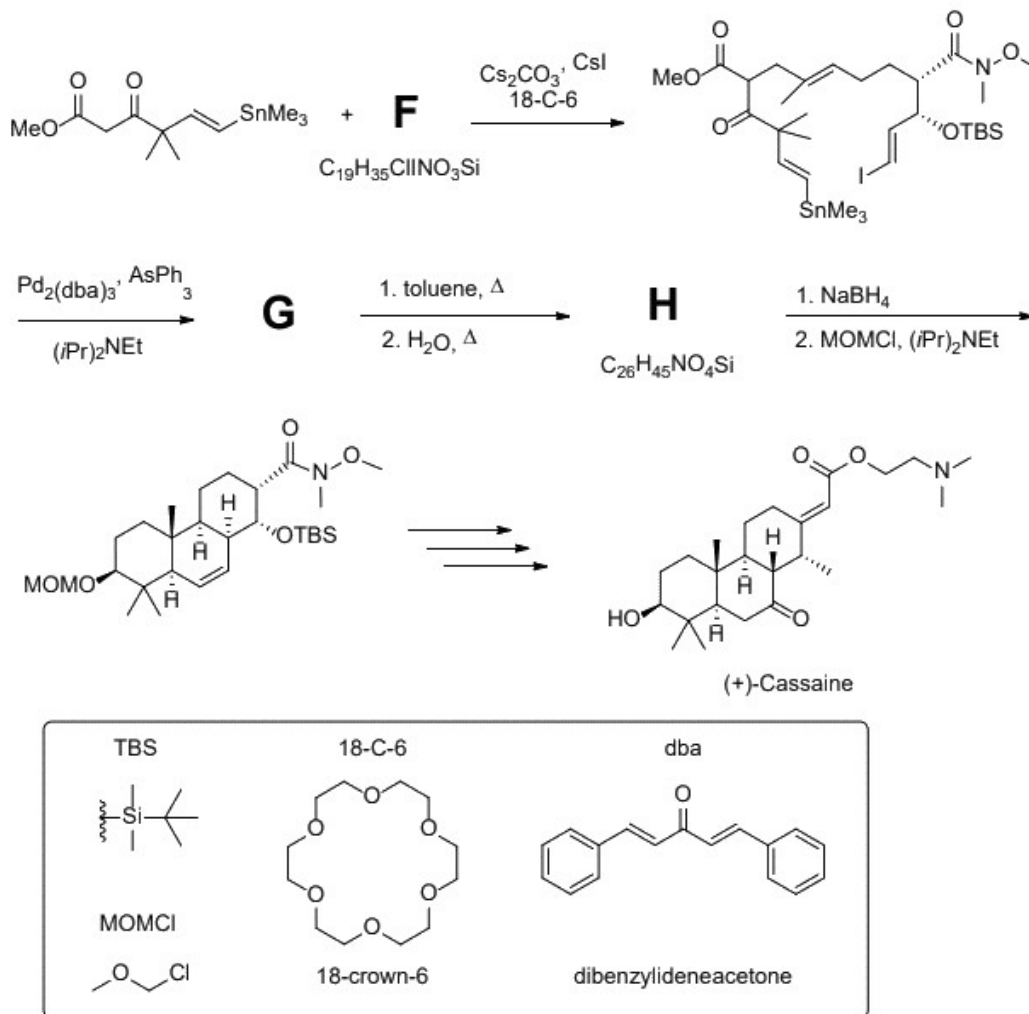
Dopo due consecutive cicloaddizioni e l'idrolisi basica dell'estere metilico, si ha un'alogenazione in alfa rispetto al carbonile del chetone. Il successivo trattamento con una base ingombrata come DBU forma il carbossilato, ma non dà SN2 sul legame C-Br. DBU lascia che la reazione SN2 sia realizzata dal carbossilato che chiude un anello a 6 termini di un lattone, un estere ciclico.



Part B

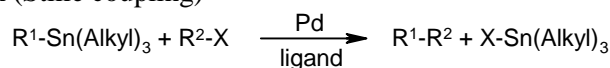
(+)-Cassaine is a toxic compound which is found in the tree genus *Erythrophleum*. Since ancient times, it has been used as an ordeal poison by African tribes and as an arrow poison by the Casamance people of Senegal. It inhibits Na^+ , K^+ -ATPase, thereby changing the force and energy of cardiac muscle contractions.

One synthetic route to (+)-cassaine is depicted below.



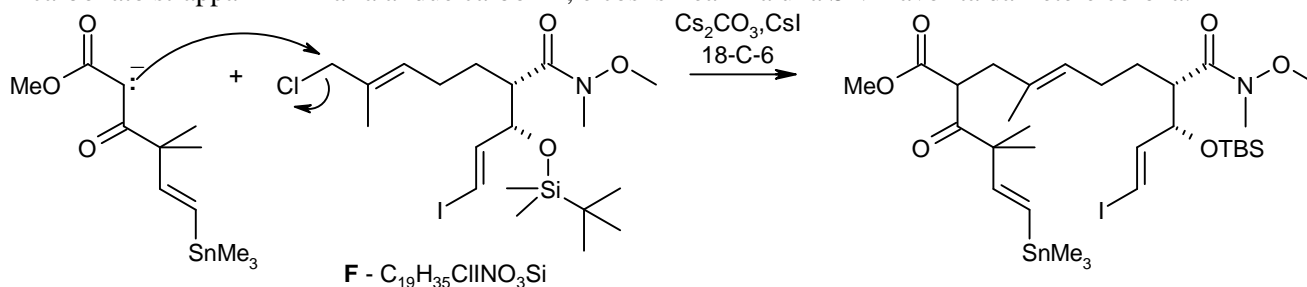
Quesito 26.2 Draw the structures of compounds F–H, including stereochemistry.

Hints: 1) G was synthesized by a palladium-catalyzed cross-coupling reaction. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction (Stille coupling)



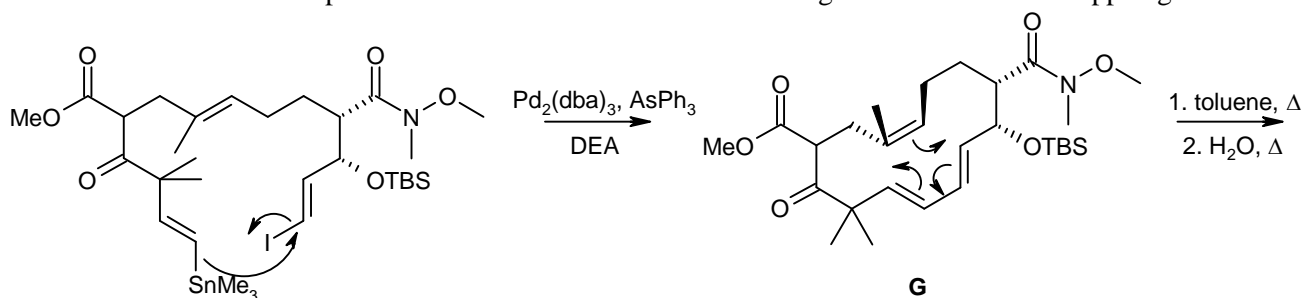
2) The first reaction from G to H is a Diels–Alder reaction.

Il carbonato strappa l'H⁺ in alfa ai due carbonili, e così si realizza una SN2 favorita dall'etere corona.

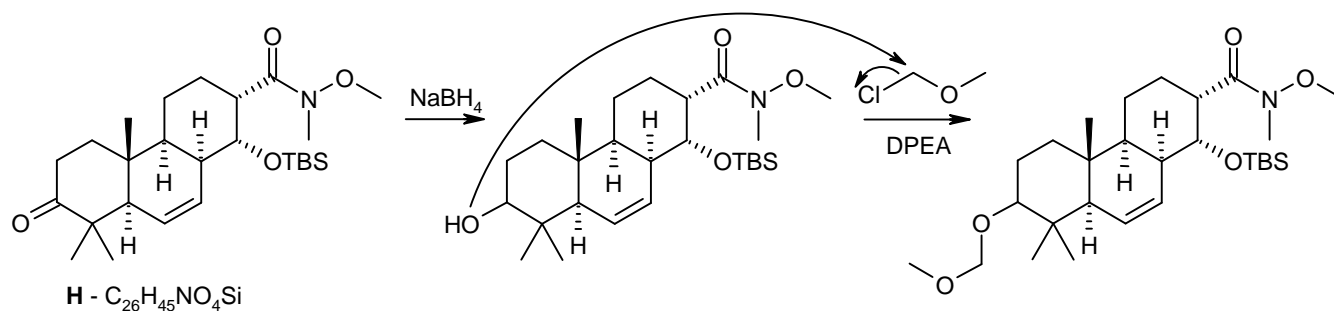


Il palladio catalizza l'unione dei due doppi legami.

Il riscaldamento in toluene provoca una cicloaddizione con un riarrangiamento ciclico dei doppi legami.



Il riscaldamento in acqua idrolizza l'estere metilico e provoca la decarbossilazione dato che il carbossile è beta-gamma insaturo (ha un carbonile in beta).

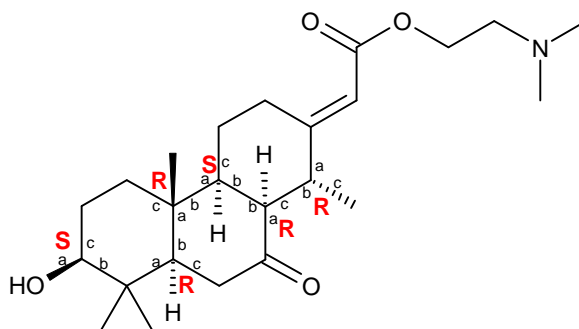


Quesito 26.3 Explain the role of 18-C-6.

Il 18-C-6 (18-corona-6) è un etere corona che è in grado di solvatare il catione Cs^+ , in questo modo lo ione carbonato diventa solubile in etere e può reagire come base strappando l' H^+ in alfa ai due carbonili e inoltre il carbonio in alfa è più nucleofilo per realizzare la reazione $\text{S}_{\text{N}}2$.

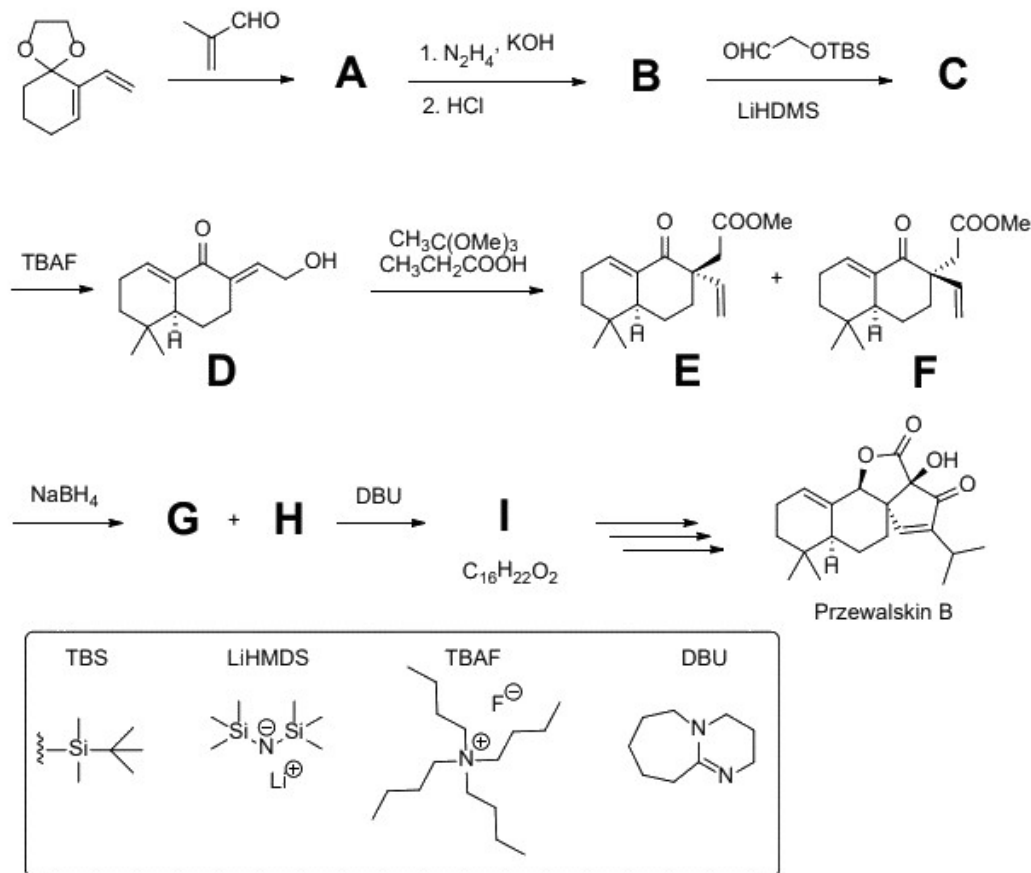
Quesito 26.4 Identify all chirality centers in (+)-cassaine.

Label them with an asterisk and assign R/S configuration to each of them.



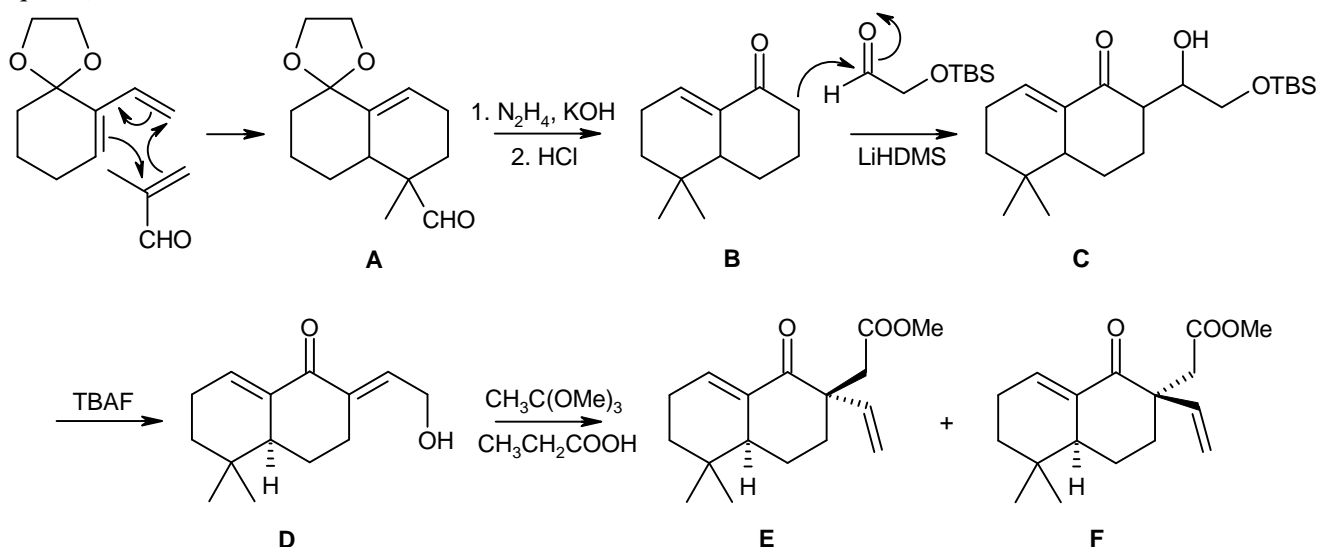
Problema 27

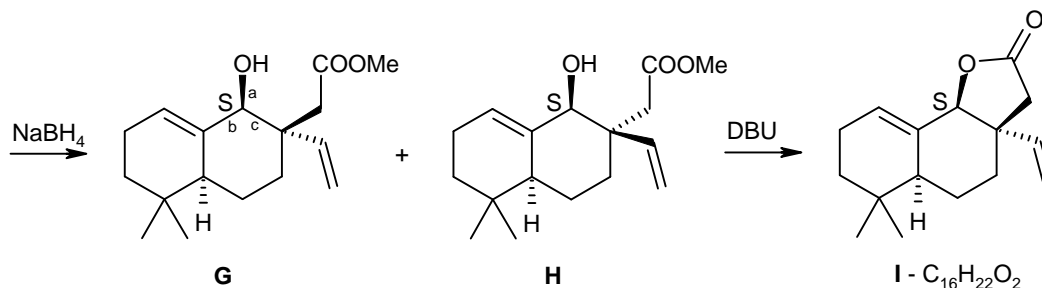
(±)-Przewalskin is a diterpenoid found in a Chinese plant *Salvia przewalskii*, a member of the Labiatae plants family. Many species of this widely distributed genus have been used for centuries as folk medicine to treat a variety of illnesses. Przewalskin, first isolated in 2007, is used to treat cardiovascular diseases. Zhixiang Xie's group outlined the total synthesis shown below.



Compound A is made regioselectively via a Diels–Alder cycloaddition reaction. Then, A is reduced using Wolff–Kishner reduction and deprotected using HCl. Aldol condensation between B and protected aldehyde gave C which, after deprotection with TBAF, afforded a bicyclic intermediate D. The next step provided an inseparable mixture of stereoisomers E and F. The oxo group in both E and F can be reduced using NaBH₄ to yield stereoisomers G and H, respectively. This gives a new chirality center, which has the (S) configuration in both G and H.

Quesito 27.1 Draw the structures of compounds A, B, C, G, and H (stereochemistry in A, B, and C is not required).





Quesito 27.2 What is the stereochemical relation between compounds E and F?

E ed F sono diastereoisomeri, cioè sono stereoisomeri non speculari.

When the reduced functional group in G and H is treated with the base DBU, it can form a cyclic ester if the other group is on the same face of the ring.

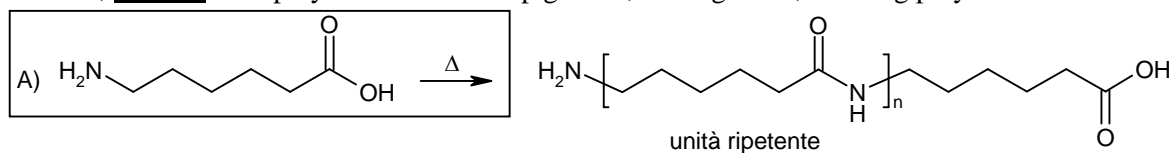
Quesito 27.3 Draw the structure of I. Identify which compound(s) can form a cyclic ester: G, H, both, neither?

Solo il composto G può formare l'estere ciclico perchè i due gruppi che devono reagire per condensazione si trovano dallo stesso lato dell'anello e quindi possono avvicinarsi tra loro.

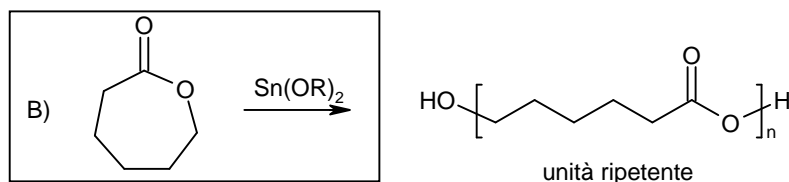
Problema 28

Polymerization processes play a crucial role in the petrochemical and manufacturing industries, allowing the creation of complex polymers that were previously inaccessible, thanks to techniques like olefin metathesis.

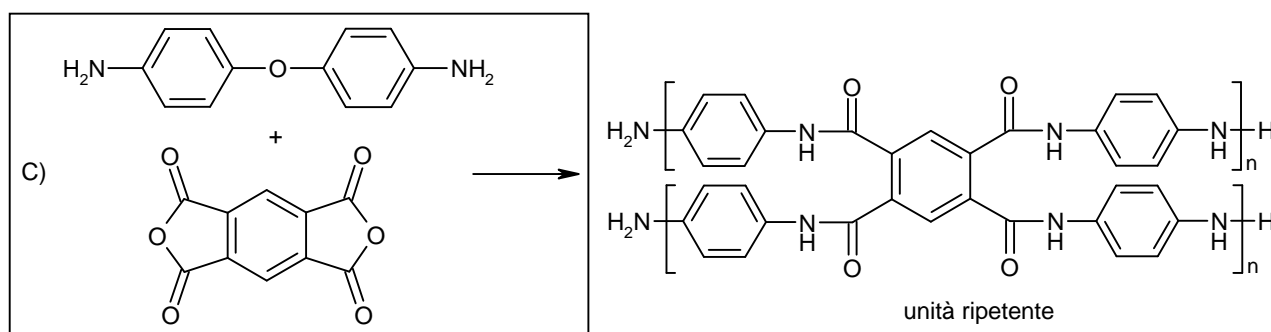
Quesito 28.1 For each polymerization reaction below, **draw** the repeating units of the resulting polymers. In addition, **classify** each polymerization as step growth, chain growth, or living polymerization.



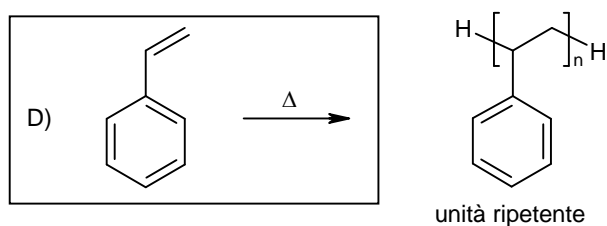
Policondensazione con crescita passo-passo



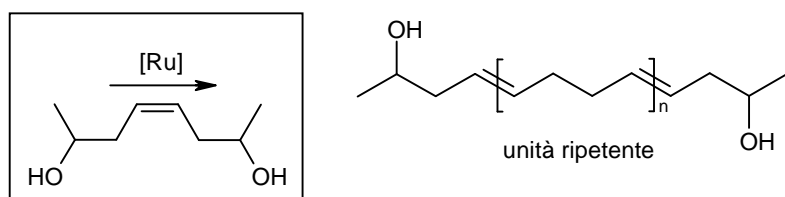
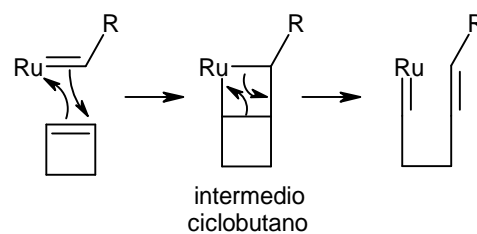
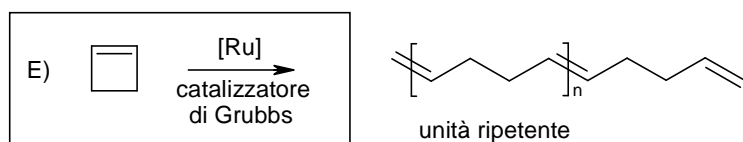
Poliaddizione con apertura di anello con crescita passo-passo



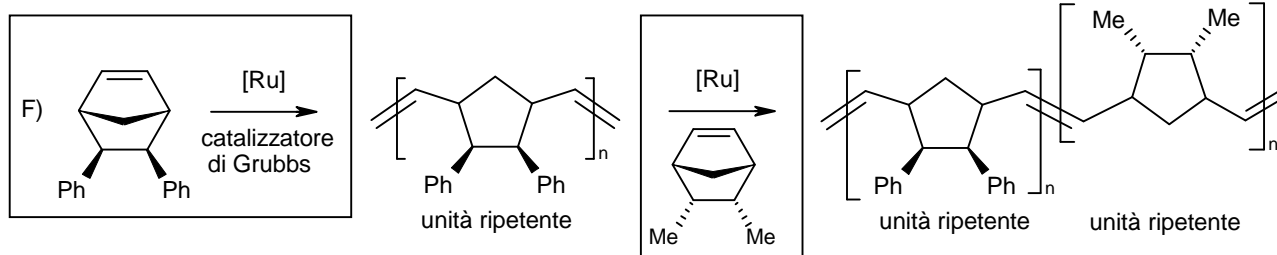
Poliaddizione con apertura di anello e poi policondensazione con crescita passo-passo



Poliaddizione radicalica a catena

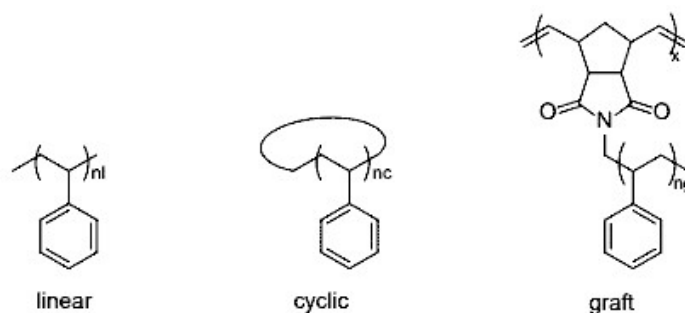


Poliaddizione a catena con apertura di anello e metatesi con polimero vivente.



Poliaddizione a catena con apertura di anello e metatesi con polimero vivente dove la catena continua con un secondo monomero. I sostituenti degli anelli possono essere rivolti indifferentemente in alto o in basso.

You have a mixture of polystyrenes with three different architectures (linear, cyclic, and graft). Suppose that, despite the different architectures, these polystyrenes have exactly the same overall number- and weight-average molecular weights.



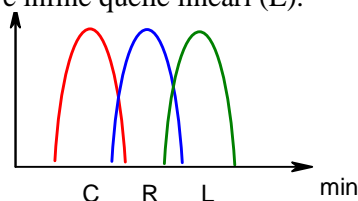
Quesito 28.2 What do you expect the gel-permeation chromatography (GPC) data to look like? Draw the expected concentration signal and explain.

Nella cromatografia di gel-permeazione, le molecole più ingombranti non riescono ad entrare nelle cavità delle particelle di resina e quindi fanno un percorso più breve ed escono per prime.

Le molecole di dimensioni minori entrano in molte più cavità, fanno un percorso più lungo ed escono per ultime.

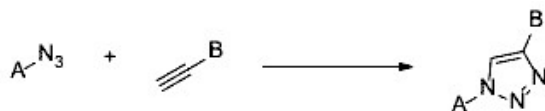
Ci si può aspettare che le molecole più ingombranti siano quelle cicliche (C) che escono per prime.

Poi sono attese le molecole ramificate (R) e infine quelle lineari (L).

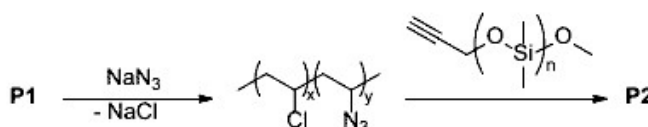


Problema 29

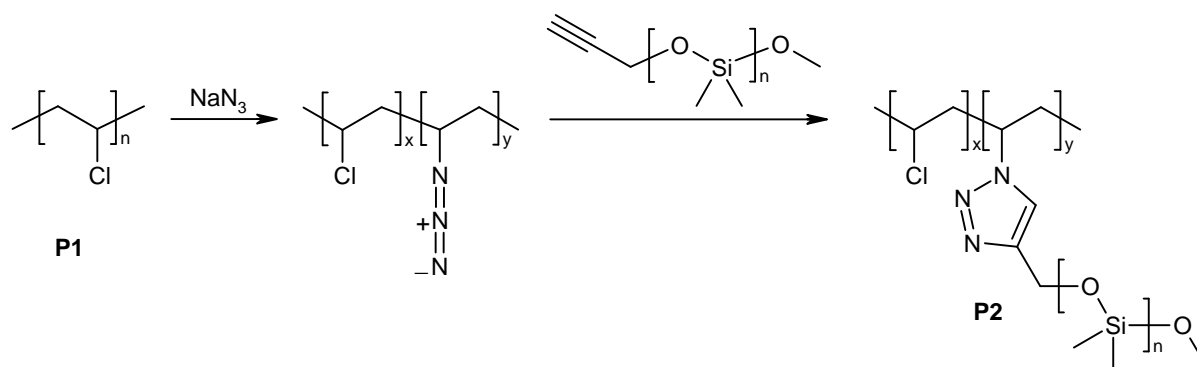
The term "click chemistry" is a collective name for organic chemical reactions that allow the linking of two molecules with high specificity and efficiency under relatively mild reaction conditions. One of the most characteristic examples of this reaction family is the Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. In this process, an azide group and a carbon-carbon triple bond form a 1,2,3-triazole ring, covalently linking species carrying two different functional groups.



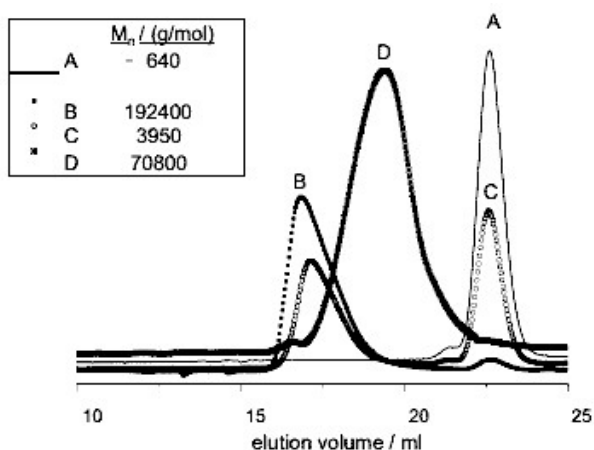
In the following, we utilize this reaction for the functionalization of poly(vinyl chloride) (PVC). This is achieved by replacing some of the Cl atoms with azide groups, followed by quantitatively introducing them into azide-alkyne cycloaddition with a slight excess of added propargyl-poly(dimethylsiloxane)-monomethyl ether. The reaction sequence is illustrated in the scheme below:



Quesito 29.1 Draw the polymer structures P1 and P2 using the notations provided in the scheme.



The propargyl-poly(dimethylsiloxane)-monomethyl ether, the substantially higher molecular weight partially azidated PVC, the cycloaddition reaction mixture at the end of the reaction, and the purified P2 product were all examined using gel permeation chromatography. The obtained chromatograms are presented below.



Quesito 29.2 Match the measured samples with the obtained gel permeation chromatography curves
 Il prodotto A è quello a minor peso molecolare e quindi è: propargyl-poly(dimethylsiloxane)-monomethyl ether
 Il prodotto B è quello a maggior peso molecolare, ed è puro, quindi è il polimero finale P2.
 Il prodotto C non è puro e consiste in una miscela di A e B quindi è la miscela di prodotti della cicloadizione.
 Il prodotto D è il PVC parzialmente azidato prima della cicloadizione.

Quesito 29.3 Estimate the average number of poly(dimethylsiloxane) side chains per PVC molecule in the purified P2 product.

La differenza di peso molecolare medio tra P2 (B) e PVC azidato (D) è: $192400 - 70800 = 121600$

Questa differenza di peso è dovuta alle catene di poly(dimethylsiloxane) (A) di peso molecolare medio 640.

Il numero medio di catene laterali di poly(dimethylsiloxane) in P2 è: $121600/640 = 190$ catene

Quesito 29.4 Calculate the excess (in mol%) of propargyl-poly(dimethylsiloxane)- monomethyl ether that was added to the azidated PVC in the functionalization reaction.

Su 100 molecole di miscela C, x sono di polimero P2 e $100-x$ sono di etere A in eccesso.

Il peso molecolare medio di C è 3950, quindi si può scrivere:

$$192400 x + 640 (100-x) = 3950 \cdot 100$$

$$191760 x = 331000$$

da cui si ottiene: $x = P2 = 1,726\%$

e quindi $100-x = A$ in eccesso = 98,274%

La quantità stechiometrica di A sarebbe stata: $1,726 \cdot 190 = 327,94\%$

L'eccesso % di A propargyl-poly(dimethylsiloxane)-monomethyl ether è: $(98,274/327,94) \cdot 100 = 30\%$

Soluzioni proposte da Mauro Tonellato