

L'Analisi Retrosintetica: un Approccio Razionale alla Sintesi Organica I^a

RITA MENICAGLI^(*)

Riassunto:

L'analisi retrosintetica costituisce un importante metodo per pianificare la sintesi di un prodotto organico indipendentemente dalla complessità molecolare. La tecnica permette infatti, mediante processi di scissione di legami C-C e C-eteroatomo di ricostruire a ritroso (prodotto \uparrow reagente) gli stadi di "costruzione molecolare" che costituiranno il processo di sintesi.

Dopo una breve introduzione dedicata alla "nomenclatura" utilizzata in retroanalisi, gli stadi più significativi della metodologia sono illustrati mediante il commento dei percorsi reatocritici di alcuni composti organici e dalla conseguente formulazione di una idonea strategia di sintesi.

Abstract:

Retroanalysis is an important methodology for planning the synthesis of an organic compound independently of its molecular structure. The technique allows, by suitably breaking C-C and C-heteroatom bonds, to go backwards (target \rightarrow reagents) along all the steps of "molecular building" that will be the synthetic process.

After a short introduction concerning the reatocritical nomenclature, the most representative steps of the methodology are described by explaining the reatocritical pathways of some organic compounds and the following planning of an ideal synthesis strategy.

L'esperienza mi ha insegnato che spesso i primi approcci di uno studente con la chimica organica e specialmente con problemi connessi con la sintesi, sono frustranti: la necessità di pianificare una serie di reazioni per convertire un prodotto in un altro promuove, di solito, un processo disordinato di adattamento delle reazioni, che ricorda o conosce meglio, al quesito da risolvere; in questo modo l'individuazione delle giuste reazioni per effettuare una determinata trasformazione diventa frutto di memoria e fortuna.

Questo modo irrazionale di affrontare il problema frequentemente si conclude con una scelta sbagliata che, ripetendosi nel tempo, fa maturare la convinzione che solo con una memoria enciclopedica e una buona dose di fortuna, sia possibile affrontare i problemi della chimica e sintesi organica. La chimica organica è stata considerata, per anni, la disciplina che studia le strutture delle molecole organiche e le loro trasformazioni: su questa base, le reazioni sono state classificate in relazione alla natura dei substrati che le subivano (sostituzioni aromatiche, aciliche..., addizioni ad alcheni, alchini, carbonili..., condensazioni di aldeidi, chetoni, esteri ecc.).

^(*) Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale dell'Università degli Studi di Pisa, Via Risorgimento 35, 56126 Pisa

La chimica organica è stata quindi pensata ed insegnata come una serie di reazioni caratteristiche di classi di composti (fenoli, aldeidi, alogenuri, acidi carbossilici...) o di subunità strutturali (nitroolefine, 1,3-dicarbonili, dieni, β -chetoacidi, carbonili α , β -insaturi...); per quanto riguarda infine la sintesi, l'attenzione è sempre stata concentrata sui processi necessari per trasformare un determinato reagente nel prodotto desiderato.

Molte sintesi sono state ideate scegliendo convenienti precursori e quindi sequenze di reazioni idonee a trasformarli nei prodotti finali.

Attorno alla metà degli anni '60 è stato sviluppato un approccio più razionale che, partendo dalla valutazione critica delle caratteristiche strutturali della molecola da sintetizzare e non da quelle dei materiali di partenza, procede modificando la struttura del prodotto finale in senso opposto (prodotto \rightarrow reagente) a quello nel quale procederà la sintesi (reagente \rightarrow prodotto).

Questo metodo, noto come *analisi retrosintetica* o *antitesi*¹⁻⁴ ha potenzialità e vantaggi notevoli in quanto il suo uso:

i) semplifica ed accelera il processo di individuazione di una sequenza di reazioni idonea per risolvere un problema di sintesi, ii) facilita l'insegnamento della chimica organica rendendo più logiche le trasformazioni connesse con la sintesi e la reattività, iii) ha permesso lo sviluppo di un programma interattivo, di notevole validità, per la pianificazione di sintesi organiche mediante l'uso del computer.

L'analisi retrosintetica è quindi una tecnica di risoluzione di un problema di sintesi basato sulla trasformazione della molecola da sintetizzare (obiettivo sintetico = synthetic TarGeT = TGT) in strutture progressivamente più semplici fino all'individuazione di un precursore commercialmente disponibile.

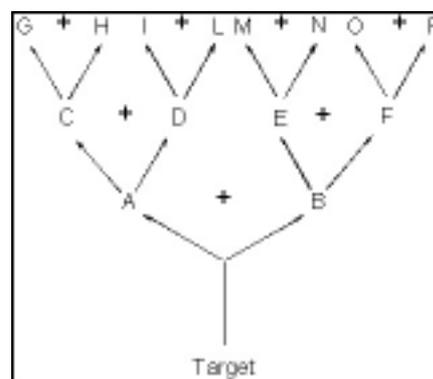


Figura 1

La trasformazione di una molecola nel suo precursore sintetico si effettua mediante una operazione che è l'esatto contrario di un passaggio di sintesi ed ogni struttura individuata, mediante la retroanalisi, diventa, a sua volta, target per una successiva operazione retroanalitica. La retrosintesi, nel suo insieme, può pertanto essere paragonata alla trasforma-

zione di una figura in un mosaico e quindi nella sua scomposizione, logica ed ordinata, nelle singole tessere). La ripetizione degli stadi retroanalitici produce un albero di intermedi (Figura 1) caratterizzato da nodi, costituiti da strutture chimiche (A, B, C,....), collegati da ramificazioni (\rightarrow) che, in linea di principio, rappresentano possibili percorsi di sintesi per ottenere la molecola bersaglio (esempio: $G + H \rightarrow C$; $C + D \rightarrow A$; $A + B \rightarrow \text{Target}$).

Gli alberi che si ottengono mediante questa tecnica (chiamati EXTGT in quanto si originano dalla molecola target) possono risultare estremamente complessi in quanto ogni nodo può originare molte ramificazioni (nella Fig. 1, per semplicità ne è stata evidenziata solamente una ma è intuitivo che, ad esempio, A potrebbe generare, oltre a C e D, anche molte altre strutture) e lo sviluppo verticale può determinare eccessivi stadi di sintesi. Il problema è quindi quello di controllare e guidare la formazione degli alberi EXTGT per evitare sia l'eccessiva produzione di ramificazioni che la proliferazione di percorsi inutili.

Le strategie per il controllo e la guida dell'analisi retrosintetica, alcune delle quali saranno presentate successivamente, sono quindi di estrema importanza per non vanificare la potenzialità dell'approccio retroanalitico.

Simboli e terminologia dell'analisi retrosintetica¹⁻³

Disconnessione: con questo termine si indica la scissione di un legame e la trasformazione della molecola in esame in due frammenti più semplici che potrebbero costituire i diretti precursori del target ovvero nuove unità strutturali a loro volta suscettibili di ulteriori scissioni fino all'individuazione di strutture molecolari molto semplici. La disconnessione, passaggio chiave della retrosintesi, è, in ultima analisi, l'operazione opposta alla sintesi (formazione di legami) ed il simbolo che la indica è una freccia vuota (\Rightarrow).

Tenendo presente che la maggior parte delle reazioni avviene tra substrati caratterizzati da cariche (effettive o incipienti) di segno opposto, la disconnessione, nella maggior parte dei casi, si effettua mediante la scissione eterolitica di un legame: l'attribuzione della coppia elettronica viene visualizzata mediante una freccia curva (Figura 2).

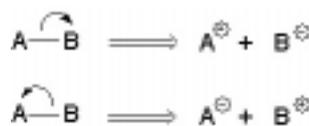
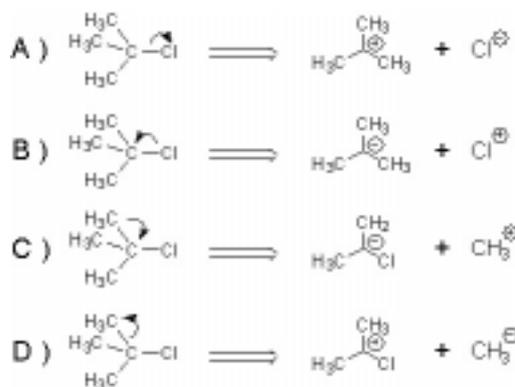


Figura 2

Evidentemente, se nella molecola in esame, un atomo è caratterizzato da più di un legame, la procedura sopra indicata, fornirà tante disconnessioni quanti sono i legami presi in considerazione ed inoltre, poiché la scissione del legame può essere fatta in entrambi i modi, è facile capire la veloce proliferazione dei rami dell'albero EXTGT se non si introducono opportuni parametri di controllo. A titolo di esempio può essere presa in esame una molecola organica semplice quale il 2-cloro-2-metilpropano e vedere quante specie si possono generare (Schema 1) seguendo alla lettera l'approccio descritto nella Figura 2.



Schema 1

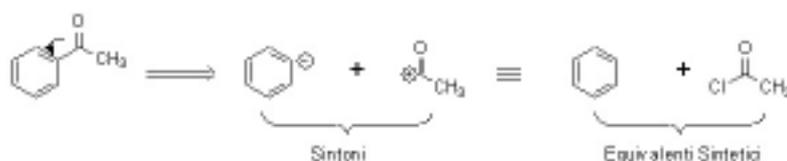
Considerando i due legami non equivalenti, $\text{CH}_3\text{-C}$ e C-Cl , si individuano ben quattro diverse disconnessioni. Tenendo tuttavia presente che la sintesi avverrà per interazione di due specie con caratteristiche simili a quelle dei frammenti individuati (cfr. equivalente sintetico), sarà facile riconoscere che solo lo schema retrosintetico A) è conveniente.

Sintone: si chiamano sintoni i frammenti ideali che si ottengono mediante il processo di disconnessione di un legame; i sintoni sono delle specie ideali che aiutano nella progettazione di uno schema di sintesi anche se, in qualche caso, specie transienti aventi le caratteristiche del sintone (es. il catione *t*.butilico dello Schema 1, seq. A) possono partecipare al meccanismo della reazione.

Equivalente sintetico: è una specie che, nel processo di sintesi, avrà la funzione del sintone che, essendo una specie ideale o transiente, non può essere utilizzato come tale.

Reagente: è un vero e proprio composto chimico che interagendo con un'altra specie chimica fornisce un intermedio di sintesi o direttamente la molecola target; il reagente è quindi l'equivalente sintetico del sintone.

Nello Schema 2 l'approccio retroanalitico del metil, fenilchetone è completato con l'individuazione degli equivalenti sintetici.



Schema 2

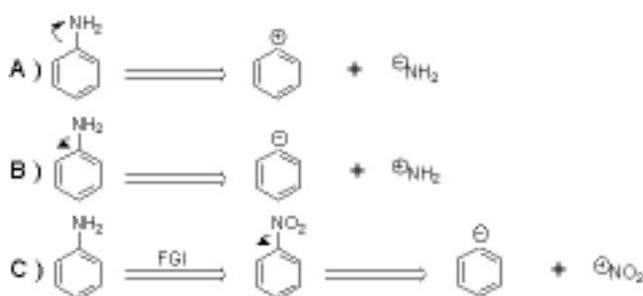
La scissione del legame Ar-CO è stata condotta in modo da originare due sintoni (anione fenile e catione acilio) i cui equivalenti sintetici fossero facilmente acces-

sibili. Tenendo presente che un sistema aromatico, non disattivato verso le reazioni di sostituzione elettrofilica, si comporta da elettrondonatore nei confronti di specie elettronegative è immediata l'equivalenza tra il sintone anionico aromatico (elettronico) ed il benzene; d'altra parte, la saturazione della carica del catione acilio, mediante la sua trasformazione nel corrispondente cloruro, fornisce un reagente che, nelle condizioni della reazione di acilazione di Friedel-Crafts si converte proprio nel catione acilio.

Interconversione di gruppo funzionale: la sostituzione di un gruppo funzionale con un altro, correlato al primo mediante una trasformazione diretta, può rendere possibile una disconnessione che la funzionalità originaria non permetteva.

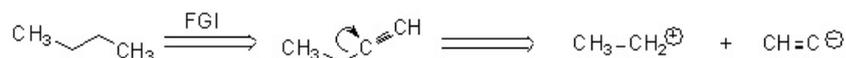
L'Interconversione di Gruppo Funzionale si indica con l'acronimo *FGI* (*Functional Group Interconversion*) sovrapposto alla freccia di disconnessione.

L'importanza della sostituzione di un gruppo funzionale con un altro è esemplificata nella retroanalisi dell'anilina (Schema 3); la disconnessione diretta del legame C-NH₂ (sequenze A e B) non suggerisce vie sintetiche praticabili ma la trasformazione della funzionalità amminica in nitrogruppo (sequenza C) suggerisce immediatamente la corretta via di sintesi (nitrazione del benzene seguita da riduzione).



Schema 3

L'FGI acquista un notevole valore strategico quando viene utilizzata per attivare opportunamente porzioni di molecola poco reattive; nello Schema 4 è, ad esempio, mostrato che la sostituzione di un legame semplice C-C con la funzionalità acetilenica suggerisce immediatamente la possibilità di preparare il butano per idrogenazione dell'1-butino, a sua volta sintetizzabile a partire da frammenti C₂.



Schema 4

Come emerge dalle definizioni date e dai commenti forniti nei singoli esempi le operazioni da effettuare, per progettare una sequenza di reazioni utili per la preparazione di una molecola, sono costituite 1) dall'*analisi* e 2) dalla *sintesi* che, a loro volta, si articolano negli stadi seguenti:

Analisi:

- 1) valutazione accurata della molecola target per il riconoscimento e/o l'introduzione di gruppi funzionali;
- 2) disconnessioni condotte in modo da individuare sintoni riconducibili a reagenti, facilmente accessibili, di note reazioni;
- 3) ripetizione degli stadi di disconnessione, tenendo sempre presenti anche le eventuali variazioni di gruppo funzionale, fino ad ottenere i precursori imposti o, se questo vincolo non esiste, prodotti commercialmente disponibili;

Sintesi:

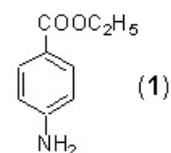
- 1) proposta, sulla base dell'analisi effettuata, di una sequenza di reazioni che, a partire dai precursori, conduca al prodotto considerando anche i reagenti necessari e le condizioni di reazione;
- 2) ottimizzazione, se necessaria, dello schema individuato in relazione alle condizioni sperimentali ed ai costi dei reagenti.

Deve essere chiaro che solo la verifica sperimentale sarà in grado di dire se è

stata fatta una buona scelta: molte sequenze di reazione che, sulla carta sembrano ineccepibili, all'atto pratico si dimostrano inadeguate ma, se l'analisi è ben fatta, non sarà un problema insormontabile capire qual'è lo stadio critico ed intervenire opportunamente. Al fine di condurre una analisi retrosintetica utile per la progettazione di uno schema di sintesi sono state formulate regole che permettono di limitare i possibili percorsi retroanalitici o indirizzarli verso opportune classi di reazioni; fornire tuttavia, sin dall'inizio, troppe regole può far rinascere l'idea che, comunque si affronti il problema della sintesi organica, sia necessaria una buona dose di memoria, per questo è, a mio avviso, preferibile procedere attraverso la presentazione di esempi significativi dai quali potranno essere tratte alcune logiche strategie di retroanalisi.

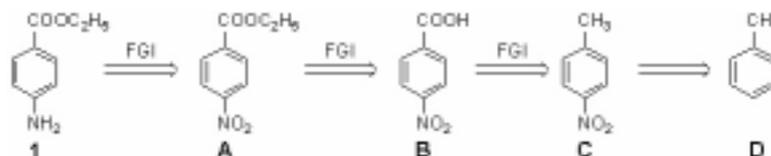
Lo studio dei derivati aromatici costituisce un buon punto di partenza in quanto, gli stadi chiave della loro sintesi coinvolgono sempre la formazione di un legame Z-Arile e quindi, in retroanalisi, la disconnessione chiave riguarda lo stesso legame: il problema, nei derivati aromatici polisostituiti, è costituito dall'ordine di disconnessione.

Nello stadio di sintesi infatti i gruppi presenti sull'anello aromatico dovranno permettere, sia in relazione alla loro reattività che ai loro effetti elettronici, il procedere delle modifiche strutturali. Consideriamo, ad esempio il 4-amminobenzoato d'etile (**1**) noto come Benzocaina, un anestetico locale.



L'esame di questa semplice molecola mostra la presenza, in posizione *para* tra loro, di due gruppi funzionali aventi, nelle reazioni di sostituzione elettrofilica aromatica, effetti orientanti diversi (mentre il gruppo funzionale estereo è *m*-orientante, quello amminico è *o*-, *p*-dirigente). Tenendo inoltre presente che non sono disponibili reazioni convenienti per l'introduzione diretta di tali funzionalità, appare utile iniziare il processo di retroanalisi con logiche variazioni di gruppo funzionale che permettono di

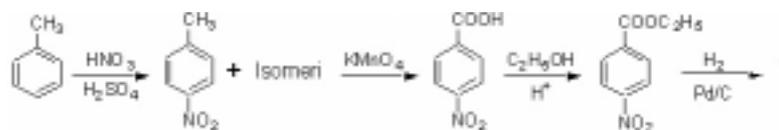
retrocedere fino al *p*-nitrotoluene (Schema 5, 1 ⇒ C).



Schema 5

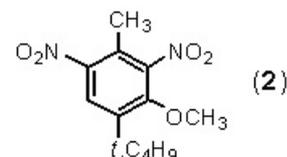
A questo livello, risulta evidente che la disconnessione del legame Ar-NO₂ permette una ulteriore semplificazione della molecola e suggerisce il toluene come precursore. La scissione del legame Ar-CH₃ di C non è ovviamente praticabile in quanto 1) il nitrobenzene non subisce reazioni di alchilazione e 2) il nitrogruppo è *m*-orientante.

Sulla base dell'analisi retrosintetica quindi la sintesi della Benzocaina (1) può essere affrontata mediante gli stadi riportati nello Schema 6.⁵

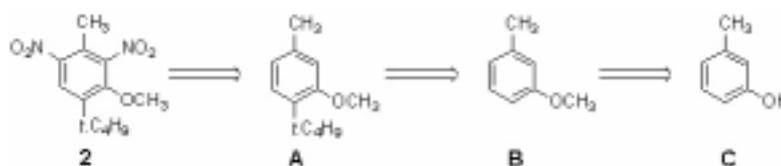


Schema 6

Un altro interessante esempio è fornito dal 2,6-dinitro-3-metossi-4-*t*-butiltoluene (2), un aroma muschiato, ampiamente utilizzato in profumeria.

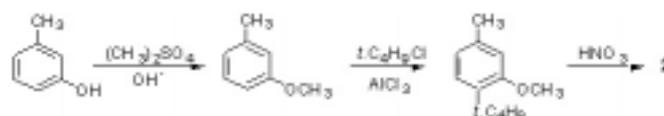


Sulla base delle stesse osservazioni precedentemente fatte per C (Schema 5), anche in questo caso l'analisi retrosintetica inizia con la rimozione dei nitrogruppi e procede con la rimozione del raggruppamento *t*-butilico (Schema 7, 2 ⇒ B) poiché il *m*-cresolo (C), prodotto commercialmente disponibile, costituisce, sulla base della sua reattività, un precursore interessante.



Schema 7

Di fatto la regioselettività della reazione di alchilazione di B non è prevedibile a causa degli effetti *o-p*-dirigenti dei due gruppi sostituenti. Sperimentalmente (Schema 8)⁶ è stato tuttavia trovato che l'alchilazione di Friedel-Crafts di B fornisce quasi esclusivamente l'isomero desiderato (A).



Schema 8

Dagli esempi proposti emerge che, nella sintesi dei substrati aromatici, la variazione del gruppo funzionale costituisce la strategia utile per alterare gli effetti orientanti dei gruppi sostituenti; a questo proposito, in Figura 3, sono ricordate alcune delle più comuni trasformazioni di gruppo funzionale e le relative variazioni degli effetti orientanti.

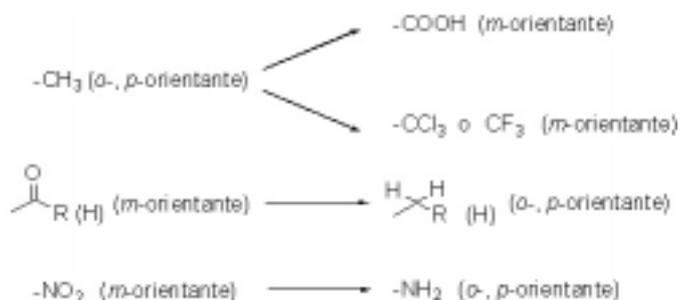
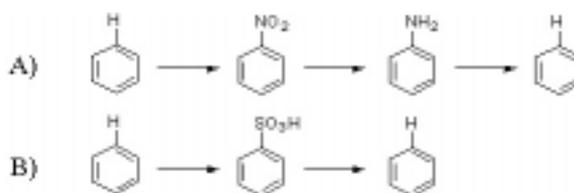


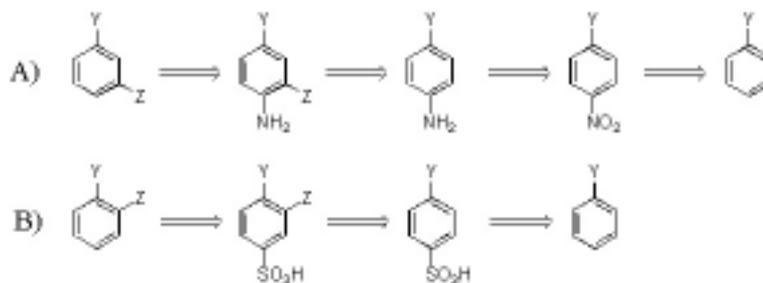
Figura 3

Nello stesso contesto devono essere ricordate anche le trasformazioni riportate nello Schema 9 nelle quali si evidenzia la possibilità di introduzione e rimozione* dei raggruppamenti -NO₂ ed -SO₃H: questi gruppi funzionali possono quindi essere introdotti per 1) sfruttarne le capacità orientanti o 2) per proteggere momentaneamente una posizione troppo reattiva.



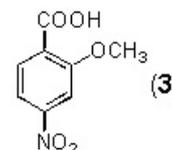
Schema 9

Tenendo presente quanto mostrato nello Schema 9, sarà facile individuare la retroanalisi e quindi la sintesi di un sistema aromatico nel quale un gruppo sostituito Z si trova in posizione *meta* ad un altro (Y) *o*-, *p*-orientante (Schema 10, seq. A) ovvero quella del solo isomero *o*-sostituito di un substrato aromatico contenente un gruppo (Y) *o*-, *p*-orientante (Schema 10, seq. B).

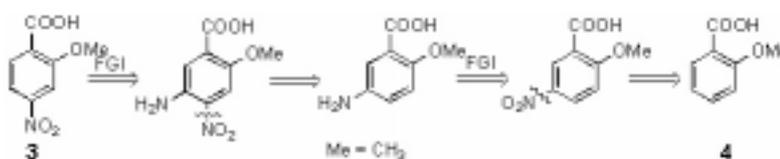


Schema 10

Come esempio di applicazione della strategia A) descritta nello Schema 10 si può ricordare la sintesi dell'acido 2-metossi-4-nitrobenzoico (3), un intermedio chiave per la preparazione di molti anestetici locali.

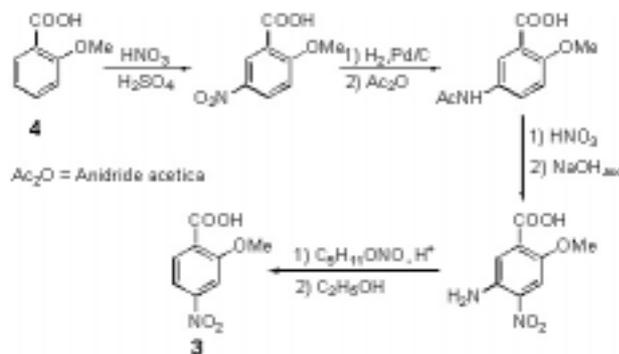


L'analisi di questa molecola evidenzia immediatamente che il nitrogruppo si trova in posizione "sbagliata" sia rispetto alla funzionalità carbossilica che quella fenolica; d'altra parte, la facile reperibilità dell'acido 2-metossibenzoico (4) lo rende il precursore più interessante. La strategia da perseguire in retroanalisi sarà quindi quella di avere come immediato precursore di 3 un substrato caratterizzato dalla presenza, nella giusta posizione, di un gruppo funzionale facilmente rimovibile e dotato di effetti elettronici idonei a permettere l'introduzione del nitrogruppo nella posizione desiderata (Schema 11).



Schema 11

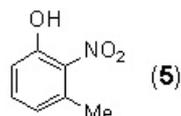
Nello Schema 12 è riportata la sequenza di sintesi di 3 descritta in letteratura;⁷ la strategia adottata dagli Autori è proprio basata sull'introduzione, in posizione *para* alla funzionalità fenolica e *meta* a quella carbossilica, di una funzionalità amminica che, dopo aver assistito l'introduzione del nitrogruppo nella posizione desiderata, viene rimossa mediante la trasformazione nel corrispondente sale di diazonio e successiva riduzione.



Schema 12

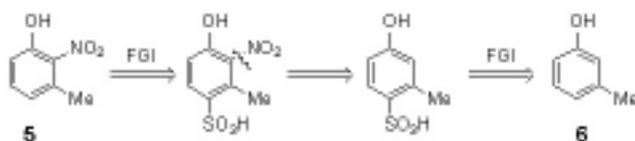
* Il nitrogruppo si rimuove mediante i seguenti stadi: 1) riduzione ad aminogruppo, 2) conversione nel sale di diazonio e 3) riduzione con H₃PO₂ o etanolo; il gruppo solfonico, grazie alla reversibilità della reazione di solfonazione, si rimuove per protonolisi.

Nella preparazione del 2-nitro-3-metilfenolo (**5**) è invece utilizzata la strategia di impiego del gruppo solfonico come gruppo funzionale protettivo.



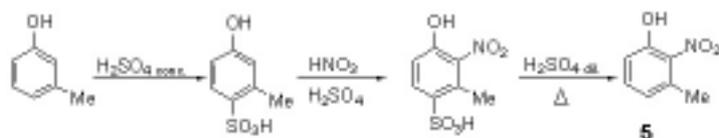
Dall'analisi di **5** emerge subito che il 3-metilfenolo (*m*-cresolo) (**6**) costituisce un ottimo precursore della molecola target anche se la selettività della sua nitratura costituisce un problema da non trascurare.

Dal punto di vista elettronico, infatti, mentre le posizioni 2,4 e 6 di **6** risultano parimenti attivate verso la reazione di sostituzione elettrofila, ma la posizione 2 risente, più delle altre, degli effetti sterici dei gruppi sostituenti. Rese certamente migliori in **5** potrebbero tuttavia essere realizzate introducendo, in posizione 4, un gruppo *m*-orientante facilmente rimovibile nello stadio finale della sintesi. Perseguendo questa filosofia, l'approccio retroanalitico di **5** è quello mostrato nello Schema 13.



Schema 13

La preparazione di **5**, secondo questa ipotesi retroanalitica, è descritta in letteratura⁸ (Schema 14) ed è caratterizzata da una resa complessiva dell'80% sul prodotto finale chimicamente puro.



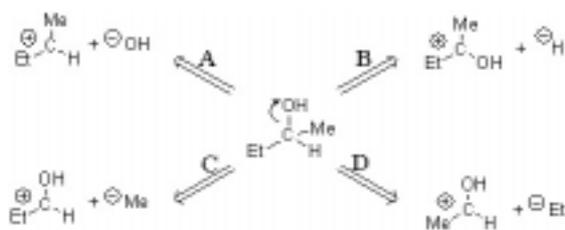
Schema 14

Per concludere questa prima parte dedicata all'analisi retrosintetica di alcuni derivati aromatici, sulla base degli esempi riportati si possono fare le seguenti osservazioni che costituiscono anche semplici regole operative:

- è solitamente buona norma rimuovere per primi i gruppi fortemente disattivanti delle reazioni di sostituzione elettrofila;
- è possibile, mediante la variazione di gruppo funzionale (FGI), modificare gli effetti orientanti dei gruppi sostituenti;
- è utile proteggere posizioni troppo reattive o modificare la regioselettività di una reazione utilizzando gruppi funzionali che possono essere introdotti e rimossi facilmente.

Passando dalla chimica dei sistemi aromatici a quella dei composti alifatici e prendendo in considerazione il gruppo funzionale alcolico, uno dei più utili e versatili nella sintesi, si possono fare numerose interessanti osservazioni.

Nello Schema 15^{**} sono riportate le possibili disconnessioni dei legami attorno all'atomo di carbonio funzionalizzato del 2-butanolo; tutte le disconnessioni sono state effettuate nel modo indicato per il legame C-OH.



Schema 15

Mentre le disconnessioni **A** e **B** non determinano riduzione della struttura molecolare e possono essere considerate, come vedremo tra breve, utili per effettuare variazioni di gruppo funzionale, quelle **C** e **D** suggeriscono dei sintoni con un numero di atomi di carbonio minore del precursore; pertanto, se fosse possibile individuare i loro equivalenti sintetici, queste disconnessioni potrebbero suggerire approcci sintetici alla molecola target.

Considerando i due sintoni caratterizzati dal gruppo OH legato ad un atomo di carbonio con una lacuna elettronica è facile, pensando alla struttura di risonanza nella quale l'ossigeno compartecipa, col carbonio, una coppia elettronica di non legame (Figura 4), individuare nelle corrispondenti aldeidi i loro equivalenti sintetici.



Figura 4

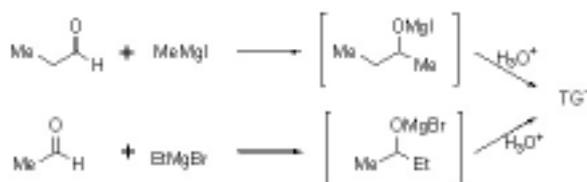
Tenendo inoltre presente che la polarizzazione di un atomo di carbonio legato ad un eteroatomo è funzione dell'elettronegatività di quest'ultimo (Figura 5),^{***} è possibile identificare anche gli equivalenti sintetici (RLi o RMgX) dei sintoni R' che compaiono nelle sequenze C e D dello Schema 15.



Figura 5

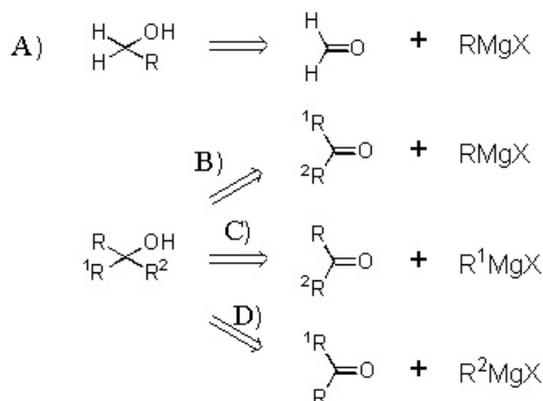
^{**} Per semplificare la presentazione degli schemi, verranno, d'ora in poi, adottate le seguenti notazioni: Me, Et, Pr, Bu invece di CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, i prefissi *i*, *s* e *t* per indicare catene iso, secondarie e terziarie e l'abbreviazione Ph per indicare il fenile.

Tenendo presenti queste osservazioni, le suddette disconnessioni suggeriscono, per la preparazione del 2-butanolo, i due semplici ed alternativi processi sintetici descritti nello Schema 16.



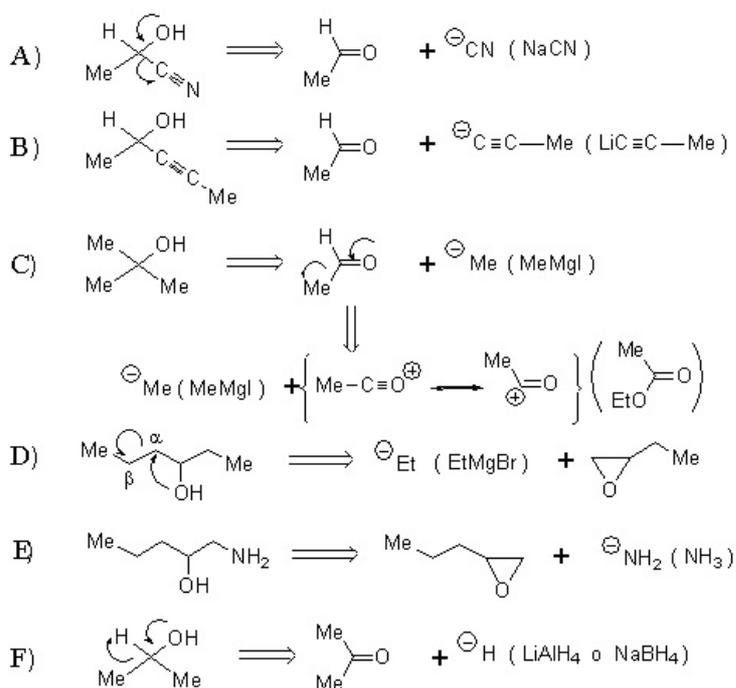
Schema 16

In maniera del tutto equivalente possono essere individuate le vie di accesso ad alcoli primari (Schema 17, seq. A) e terziari; in quest'ultimo caso, come per il 2-butanolo, le sequenze retrosintetiche alternative (Schema 17, seq. B-D), permettendo la scelta tra reagenti diversi, lasciano all'operatore la possibilità di utilizzare quelli più facilmente reperibili sia dal punto di vista commerciale che sintetico.



Schema 17

Nello Schema 18 (tra parentesi sono stati indicati gli equivalenti sintetici dei vari sintoni) sono riportati ulteriori esempi che mostrano come, mediante la retro-analisi, sia possibile pianificare la sintesi di varie classi di prodotti e ricavarne anche la reattività senza fare troppo ricorso alla memoria.



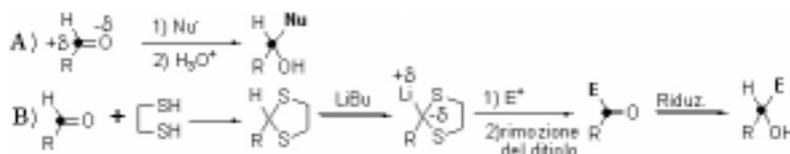
Schema 18

In particolare, le sequenze A) e B) sono ovvie estrapolazioni di quanto già detto circa la disconnessione di legami C-C adiacenti alla funzionalità alcolica; la sequenza C) mostra una ulteriore elaborazione del sintone individuato dalla prima disconnessione e permette di ricavare che un alcol terziario, caratterizzato da almeno due sostituenti uguali, può essere ottenuto anche per reazione di un estere con un reattivo di Grignard; le sequenze D) ed E) suggeriscono invece un nuovo tipo di disconnessione che interessa il legame in posizione a,b- a quello recante la funzionalità alcolica ed individuano note reazioni degli epossidi con nucleofili; infine nella sequenza F), dove non si ha riduzione della struttura molecolare, è semplicemente mostrata una variazione di gruppo funzionale.

Bibliografia

1. S. Warren in "Designing Organic Syntheses", J. Wiley and Sons, 1979.
2. S. Warren in "Organic Synthesis: a Disconnection Approach", J. Wiley and Sons, 1982.
3. E. J. Corey, X. M. Cheng in "The Logic of Chemical Synthesis", J. Wiley and Sons, 1989.
4. K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen in "Classics in Total Synthesis" VCH, 1996.
5. H. Salkowski, *Chem. Ber.*, **28**, 1917 (1895).
6. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood, *J. Org. Chem.* **16**, 586 (1951); J. M. Tedder, A. Nechvatal, A. H. Jubb in "Basic Organic Chemistry", Parte 5, Industrial Products, J. Wiley and Sons, 1975.
7. J. L. Simonsen, M. G. Rau, *J. Chem. Soc.*, 220 (1917); R. O. Clinton, U. J. Salvador, S. C. Laskowsky, M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 592 (1952).
8. G. P. Gibson, *J. Chem. Soc.*, 1269(1923).

*** Quanto mostrato nella Figura 5 permette di fare anche un'altra interessante considerazione: è possibile invertire la polarità di un dato atomo di carbonio, mediante una opportuna variazione del suo gruppo funzionale.



Nello schema è mostrato come, ad esempio, viene invertita la polarità di un atomo di carbonio alchidico (I) utilizzando il suo 1,3-ditiano.