## Sostituzione nucleofila su un alcol

### Alcol terziario-S<sub>N</sub>1

### Alcol primario-S<sub>N</sub>2

Meccanismi delle reazioni di HCl con un alcol terziario e primario. Entrambe le reazioni coinvolgono la protonazione iniziale del gruppo - OH alcolico. Un alcol terziario reagisce attraverso un meccanismo S<sub>N</sub>1 perché può formare un intermedio carbocationico terziario mediante perdita di H<sub>2</sub>O dal reagente protonato. Un alcol primario reagisce attraverso un cammino S<sub>N2</sub> perché l'avvicinamento del nucleofilo al reagente protonato dalla parte opposta del gruppo uscente non è impedito e può avvenire facilmente.

# Un esempio di sostituzione nucleofila su un substrato complesso, una molecola naturale con un grosso gruppo uscente

## Per controllare una sostituzione nucleofila ed avere una buona resa è sempre indicato disporre di un buon gruppo uscente

$$\begin{array}{c|c} \textbf{Cattivo gruppo uscente} \\ \textbf{CH}_{3}(\textbf{CH}_{2})_{4}\textbf{CH}_{2} & & & & & \\ \textbf{Etere} & & & & & \\ \textbf{CH}_{3}(\textbf{CH}_{2})_{4}\textbf{CH}_{2} & & & \\ \textbf{CH}_{3}(\textbf{CH}_{2})_{4}\textbf{C$$

## Reagenti come PBr<sub>3</sub> o PCl<sub>3</sub> permettono una efficiente trasformazione di un alcol in un alogenuro

Sostituzione 
$$\begin{array}{c} H \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ Br \\ \hline \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ Br \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + OH^- \\ \hline \\ C-C \\ + HOH^- \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + Br^- \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + Br^- \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + OH^- \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + Br^- \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + H_2O + Br^- \\ \hline \\ C-C \\ \hline \\ + H_2O + Br^- \\ \hline \\ C-C \\$$

$$Cl$$
 $CH_3$ 
 $KOH$ 
 $Etanolo$ 

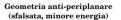
$$\begin{array}{c|cccc} & & & & & & & & & \\ \hline & CH_3 & & & & & & & \\ \hline & Etanolo & & & & & & \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{c} CH_3 & & & & & \\ & & + & & & \\ \end{array} \quad \quad + \quad \quad \begin{array}{c} CH_2 & & & \\ \end{array}$$

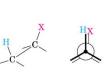
1-Cloro-1-metilcicloesano 1-Metilcicloesene (maggioritario) Metilencicloesano (minoritario)

### MECCANISMO: La

reazione E2 di un alogenuro alchilico. La reazione avviene in un unico stadio attraverso uno stato di transizione in cui il doppio legame inizia a formarsi allo stesso momento in cui escono i gruppi H e X.

# H C X



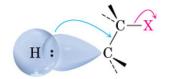


Geometria sin-periplanare (eclissata, maggiore energia)

## Richieste geometriche delle reazioni $S_N 2/E2$



Reazione  $S_N 2$  (attacco dal retro)



Reazione E2 (anti periplanare)

Il requisito geometrico per la reazione E2 in un cicloesano. Il gruppo uscente e l'idrogeno devono essere entrambi assiali affinché sia possibile l'eliminazione anti-periplanare.

Cloro assiale: H e Cl sono anti-periplanari

Cloro equatoriale: H e Cl non sono anti-periplanari

Effetto isotopo: se la rottura di un legame (più forte) con un isotopo più pesante rientra nello stato di transizione, la reazione sarà più lenta.

Reazione più veloce

(geometria anti-periplanare)

$$\begin{array}{c|c}
H \\
C - CH_2Br \\
H
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
Base \\
CH = CH
\end{array}$$

1-Bromo-2-feniletano

Reazione più lenta

1-Bromo-2,2-dideuterio-2-feniletano

## Eliminazione in condizioni $S_N 1$

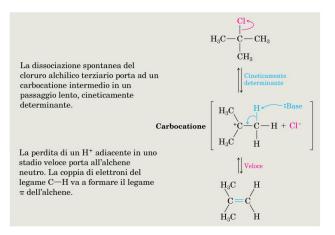
$$\begin{array}{c|ccccc} CH_3 & CH_3 & CH_3 & H_3C \\ \hline \\ H_3C - C & Cl & \xrightarrow{H_2O, \text{ etanolo}} & H_3C - C - OH \\ \hline \\ CH_3 & CH_3 & H_3C & H_3C \\ \hline \end{array}$$

2-Cloro-2-metilpropano

2-Metil-2-propanolo (64%) 2-Metilpropene (36%)

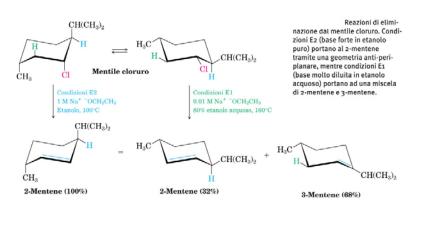
#### MECCANISMO:

La reazione E1. Sono implicati due stadi, il primo dei quali è lo stadio che determina la velocità; è presente un carbocatione intermedio.



$$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{2-Bromopropano} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{(base debole)} \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{(base forte)} \\ \text{(base forte)} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{(base forte)} \\ \text{(base forte)} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH} = \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{(base forte)} \\ \text{(base forte)} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ \text{Etil isopropil} \\ \text{etere (20\%)} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{(80\%)} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text$$

0



$$\begin{array}{cccc} CH_{3}CH_{2}CH_{2}CH_{2}Br & \xrightarrow{Na^{+} - CN} & CH_{3}CH_{2}CH_{2}CH_{2}CN \\ \\ \textbf{1-Bromobutano} & \textbf{Pentanonitrile (90\%)} \\ \\ CH_{3}CH_{2}CH_{2}CH_{2}Br & \xrightarrow{(CH_{3})_{3}CO^{-} \ K^{+}} & CH_{3}CH_{2}CH = CH_{2} \\ \\ \textbf{1-Bromobutano} & \textbf{1-Butene (85\%)} \end{array}$$

### 1. Sostituzioni nucleofile

(a) reazione  $S_N1$ ; è coinvolto un intermedio carbocationico (Paragrafi 11.6-11.9)

$$\begin{array}{c}
R \\
| \\
R - C - X \\
| \\
R
\end{array}
\longrightarrow
\begin{bmatrix}
R \\
| \\
R - C^{+} \\
| \\
R
\end{bmatrix}
\xrightarrow{:Nu^{-}}
R - C - Nu + :X^{-}$$

Favorita con gli alogenuri e tosilati 3°, allilici e benzilici

(b) reazione  $S_N2$ ; comporta un attacco del nucleofilo dalla parte opposta del gruppo uscente (Paragrafi 11.4-11.5)

$$Nu: \underbrace{\hspace{1cm}}_{C} \overset{\frown}{-X} \longrightarrow Nu \overset{\frown}{-C} + X: \overset{\frown}{-}$$

Favorita con gli alogenuri 1° o 2°

$$\begin{aligned} \text{Nu:}^- &= \text{H-}, ^-\text{CN}, \text{I-}, \text{Br-}, \text{Cl-}, ^-\text{OH}, ^-\text{NH}_2, \text{CH}_3\text{O-}, \\ &\quad \text{CH}_3\text{CO}_2^-, \text{HS-}, \text{H}_2\text{O}, \text{NH}_3, \dots \text{etc.} \end{aligned}$$

## 2. Eliminazioni

(a) reazione E1; si forma l'alchene maggiormente sostituito (Paragrafo 11.14) (regola di Zaitsev)

$$\begin{array}{c|c}
H & X \\
-C & C \\
R & R
\end{array}
\longrightarrow
\begin{bmatrix}
H \\
-C & C \\
R
\end{bmatrix}
\longrightarrow
C = C \\
R
+ HX$$

Favorita con gli alogenuri 3°

(b) reazione E2: è richiesta una geometria anti-periplanare (Paragrafo 11.11)

Favorita con gli alogenuri 2° e 3°