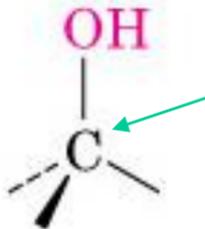


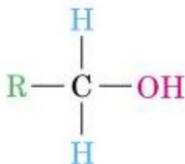
Reazioni di sostituzione  
nucleofila alifatica e di  
eliminazione negli alcoli

# Gli alcol

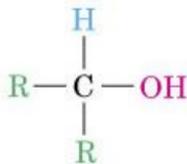


**Alcol**

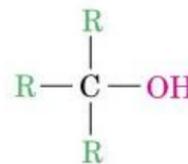
Gruppo -OH legato a carbonio  $sp^3$  elettrofilo



**Alcol primario ( $1^\circ$ )**

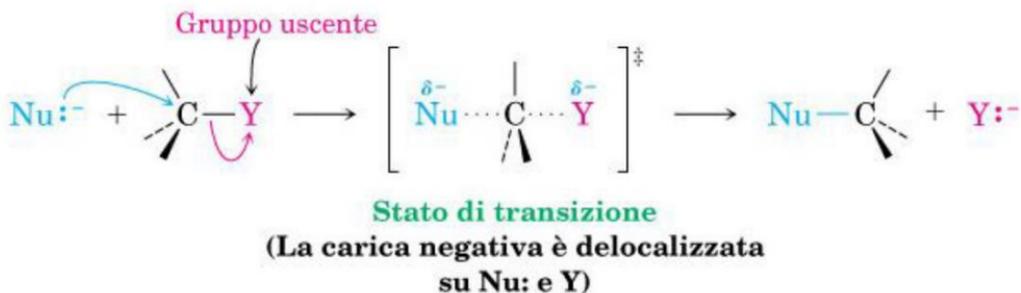


**Alcol secondario ( $2^\circ$ )**



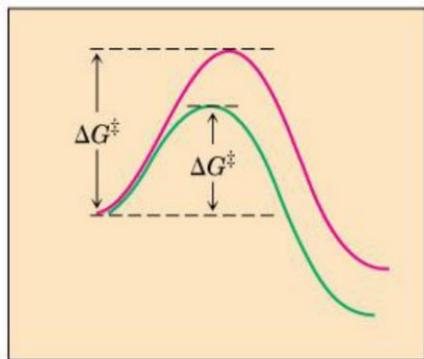
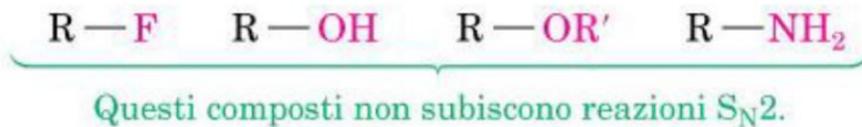
**Alcol terziario ( $3^\circ$ )**

**Nelle reazioni Sn2 la stabilità dello stato di transizione, e quindi la velocità, dipendono dalla natura di entrambi i nucleofili che partecipano alla formazione dello stato di transizione**

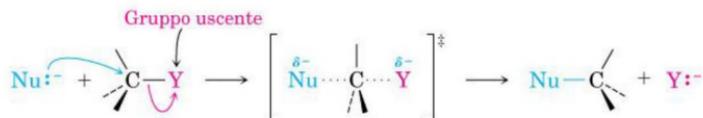


Reattività relativa	$\text{OH}^-$ , $\text{NH}_2^-$ , $\text{OR}^-$	$\text{F}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{Br}^-$	$\text{I}^-$
	$\ll 1$	1	200	10'000	30'000

Se il gruppo uscente  $\text{Y}:\ominus$  è una base molto forte non avviene la reazione



Avanzamento della reazione →  
(b)



Il gruppo uscente sarebbe troppo instabile e lo stato di transizione corrisponderebbe ad un'energia troppo elevata (bassa velocità di reazione)

# La stabilità del gruppo uscente influisce sulla velocità della reazione $S_n2$

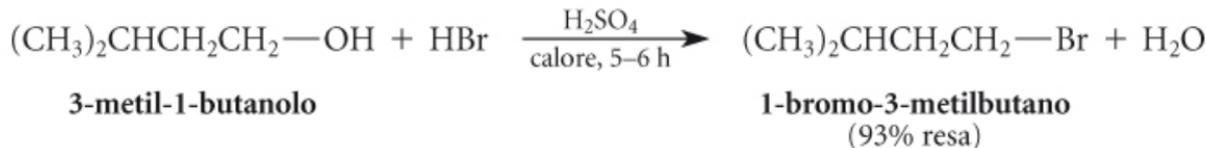
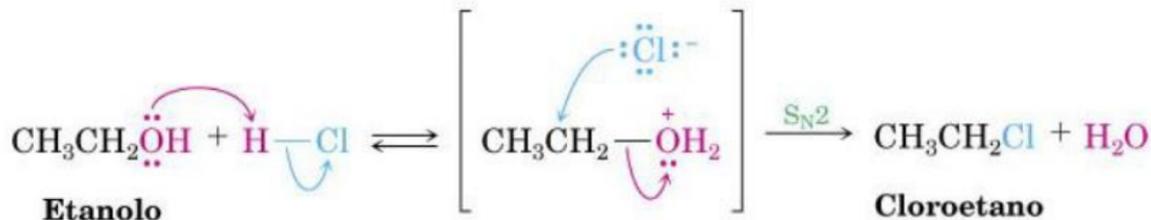
## Fattori che influiscono sulla velocità delle reazioni $S_n2$

Reattività relativa	$\text{OH}^-, \text{NH}_2^-, \text{OR}^-$	$\text{F}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{Br}^-$	$\text{I}^-$
	$\ll 1$	1	200	10'000	30'000

Anche gli alcoli possono subire reazioni di tipo  $S_n2$  ma  $-\text{OH}^-$  è un cattivo gruppo uscente perché è una base forte

Negli alcoli primari la reazione di tipo  $S_N2$  avviene in presenza di acidi che protonando  $-OH$  lo trasformano in un buon gruppo uscente (acqua, base debole)

### Alcol primario— $S_N2$



Queste reazioni richiedono condizioni drastiche ed alta temperatura: sono di scarso interesse sintetico

# Sn1 negli alcoli terziari

**FIGURA 11.14 MECCANISMO:**  
La reazione  $S_N1$  di un alcol terziario con HBr per dare un alogenuro alchilico. Il gruppo uscente è acqua neutra.

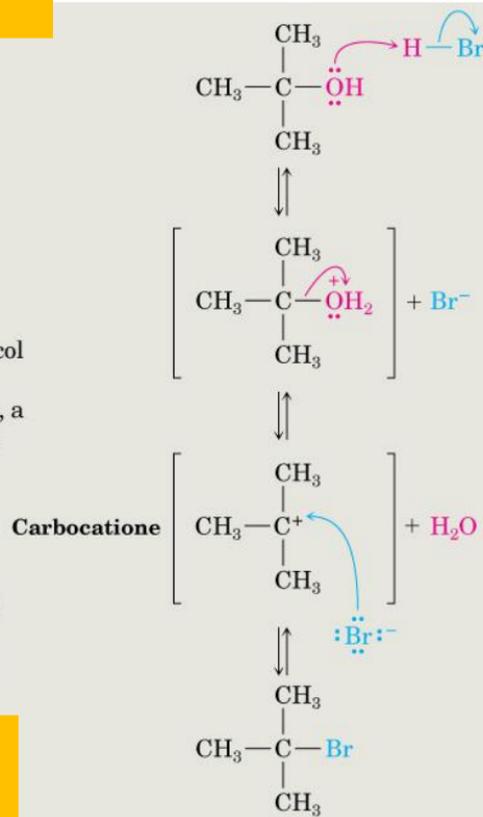
Il gruppo —OH viene dapprima protonato da HBr.

La dissociazione spontanea dell'alcol protonato avviene in uno stadio lento, cineticamente determinante, a dare un carbocatione intermedio e acqua.

Il carbocatione intermedio reagisce con lo ione bromuro in uno stadio veloce a dare il prodotto neutro di sostituzione.

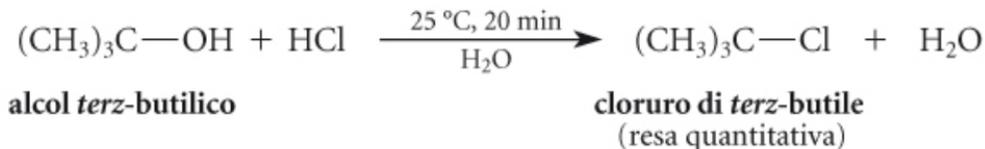
L'acqua esce e si forma il carbocatione

E' richiesto un acido per protonare —OH e trasformarlo in un buon gruppo uscente (acqua, base debole)



# Sostituzione nucleofila S<sub>N</sub>1 negli alcol

S<sub>N</sub>1

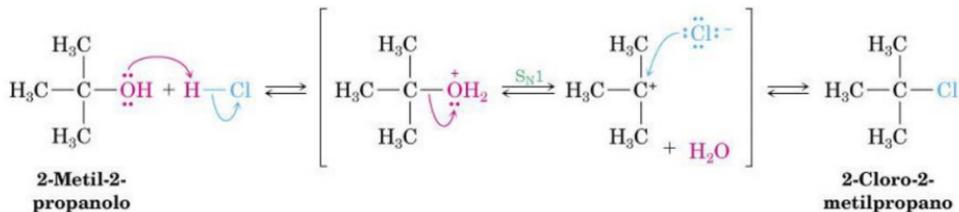


passa attraverso la  
formazione del  
carbocatione

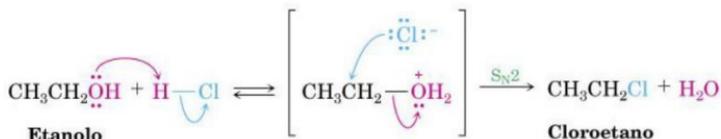
# Riepilogo:

## Sostituzione nucleofila negli alcol

### Alcol terziario—S<sub>N</sub>1



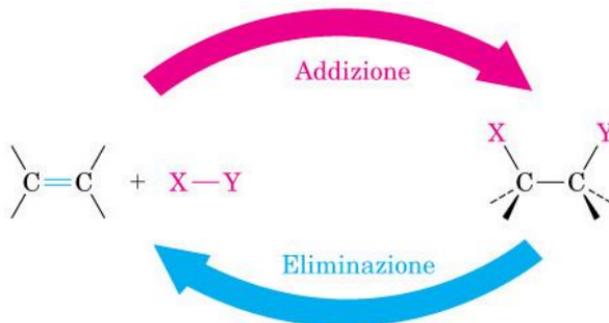
### Alcol primario—S<sub>N</sub>2



L'acqua come gruppo uscente stabile: serve un acido in grado di protonare il gruppo -OH

**FIGURA 11.23** 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>N</sub>2 perché l'avvicinamento del nucleofilo al reagente protonato dalla parte opposta del gruppo uscente non è impedito e può avvenire facilmente.

# Eliminazione (disidratazione) negli alcol



# Eliminazione negli alcol: disidratazione acido catalizzata

## FIGURA 17.5 MECCANISMO:

Disidratazione acido-catalizzata di un alcol per formare un alchene. Il processo coinvolto è una reazione di tipo E1 e prevede l'intervento di un carbocatione intermedio.

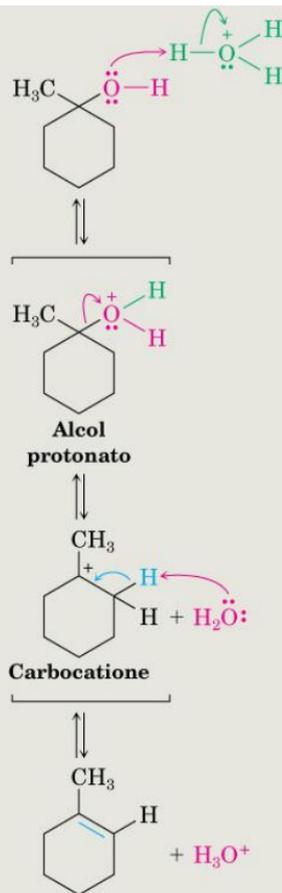
# E1

È l'inverso  
dell'idratazione  
acido catalizzata.  
Si forma un  
intermedio  
carbocationico.

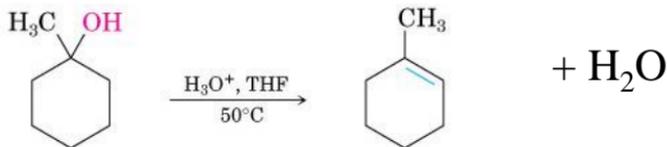
Due elettroni dell'atomo di ossigeno si legano all' $H^+$ , a dare un alcol protonato.

Il legame carbonio-ossigeno si rompe ed i due elettroni del legame rimangono sull'ossigeno, generando un carbocatione intermedio.

I due elettroni appartenenti ad un legame carbonio-idrogeno adiacente danno luogo al legame  $\pi$  dell'alchene, con eliminazione di un  $H^+$  (un protone).

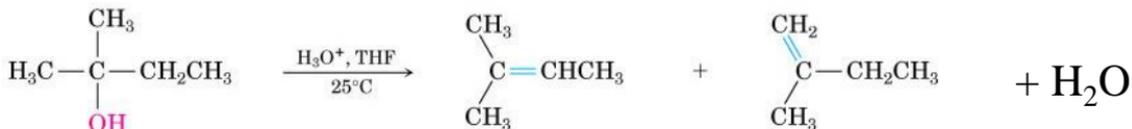


# Eliminazione negli alcol: disidratazione acido catalizzata



1-Metilcicloesano

1-Metilcicloesene (91%)



2-Metil-2-butanolo

2-Metil-2-butene  
(alchene trisostituito)

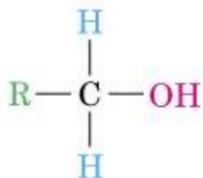
2-Metil-1-butene  
(alchene disostituito)

Prodotto principale

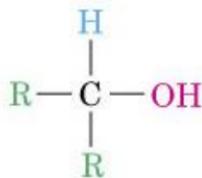
Prodotto secondario

Prevale la formazione  
dell'alchene più  
sostituito, più stabile

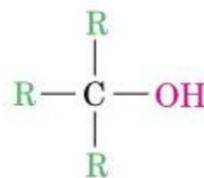
La velocità della disidratazione acido catalizzata dipende dalla stabilità del carbocatione



Alcol primario (1°)



Alcol secondario (2°)

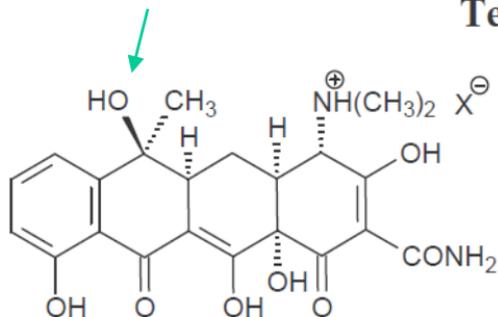


Alcol terziario (3°)

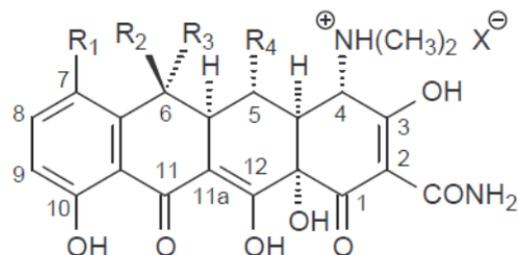


Poiché la reazione è catalizzata da acidi.....

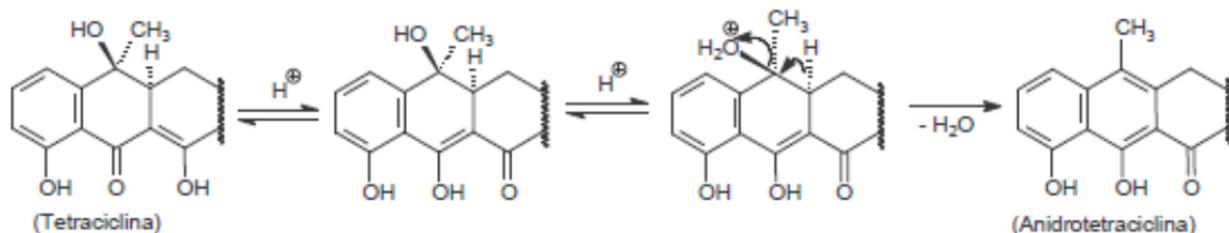
## Tetraciclina



Tetraciclina



Numerazione delle tetracicline



- Le anidrotetracicline hanno un colore più intenso delle analoghe tetracicline.
- L'anidrotetraciclina può anche epimerizzare per dare la 4-epi-anidro-tetraciclina, che è tossica.
- Preparazioni di tetracicline intensamente colorate sono sospette.

Il pH influisce sulla stabilità di farmaci che presentano gruppi alcolici terziari