

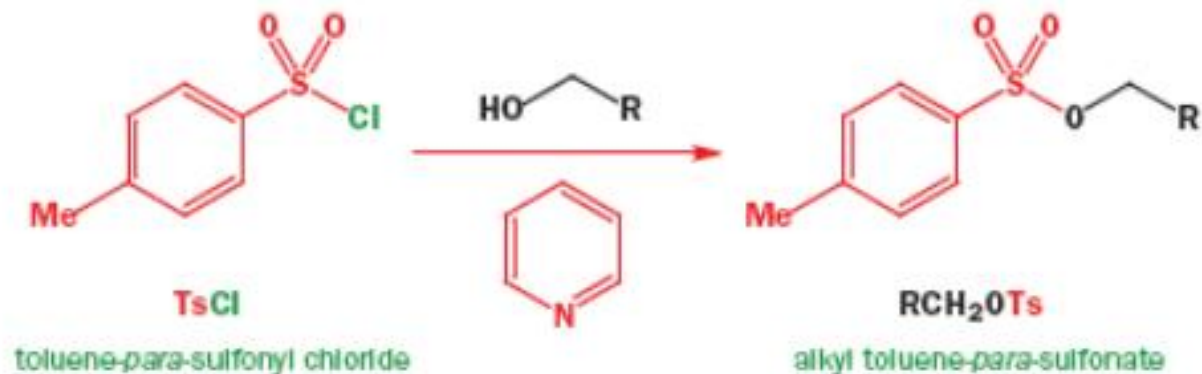
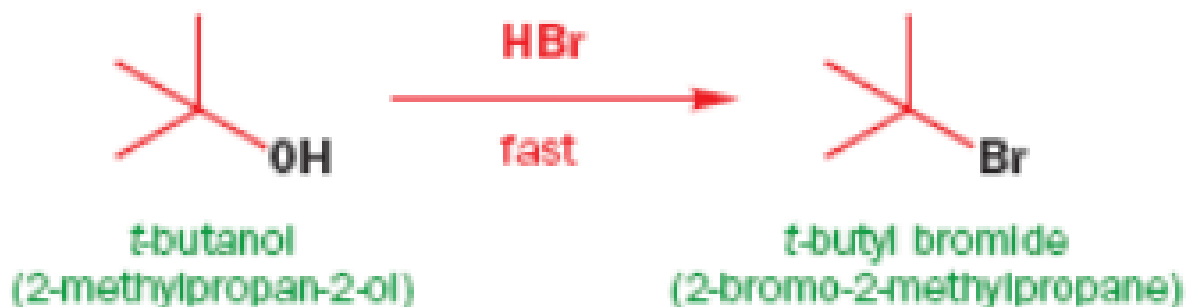
Química Orgânica I
Profa. Dra. Alcení Augusta Werle
Profa. Dra. Tania Márcia do Sacramento Melo

**Reações de Substituição
Nucleofílica Alifática**
Aula 14



Substituição Nucleofílica

Substratos:
Haleto de alquila,
Álcoois, Haleto de
tosila e mesila

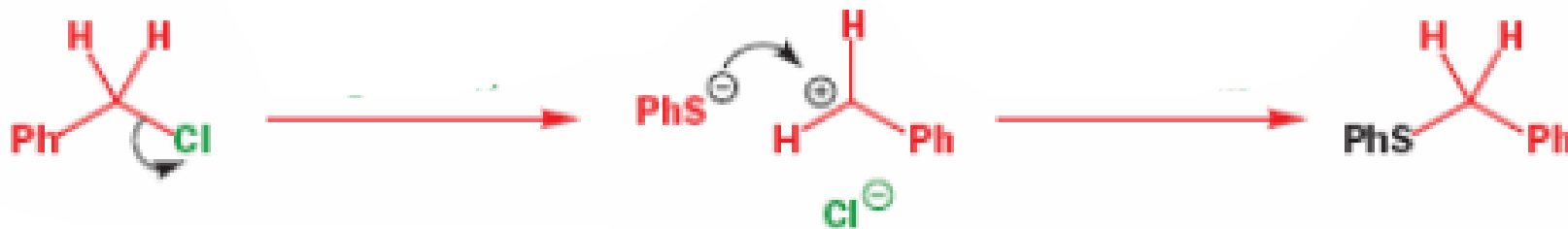


Mecanismos possíveis

Substituição Nucleofílica Bimolecular– S_N2



Substituição Nucleofílica Unimolecular - S_N1



Natureza do grupo abandonador

Existem poucos grupos abandonadores. Vale as considerações feitas nas reações de eliminação. Para ser um bom grupo abandonador, o substituinte deve ser deslocado como uma molécula ou íon relativamente estável, fracamente básico. A ligação C-H, C-C, C-N, C-P quase nunca será quebrada em reações de substituições.

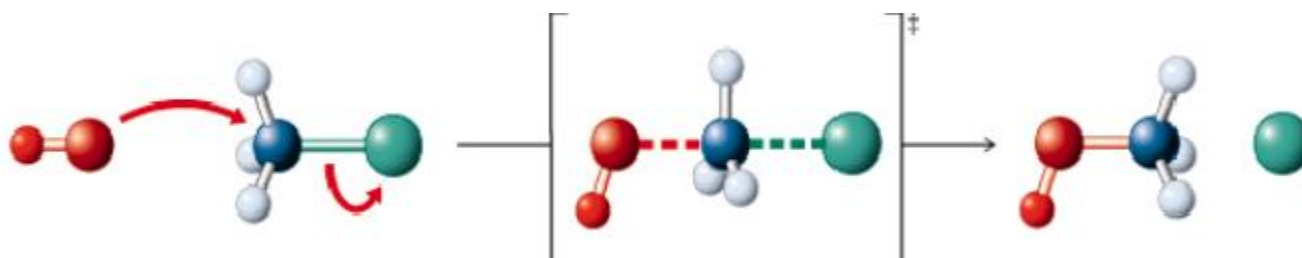
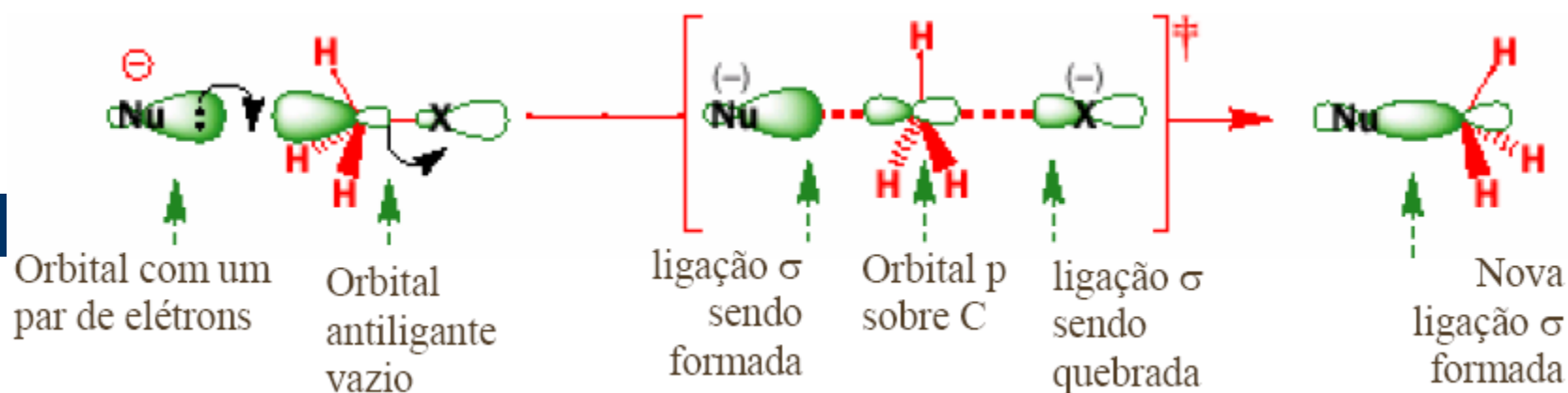
Nucleófilos

Qualquer espécie química, neutra ou negativa, que tenha um par de elétrons livres (base de Lewis).

Compostos de C, N, O, X, H, S e P podem atuar como nucleófilos:

Cl^- ; Br^- ; I^- ; H_2O ; OH^- ; CH_3O^- ; $-\text{CN}$; H^- ; HS^- ; NH_3 ; etc.

Mecanismo para a reação S_N2 :

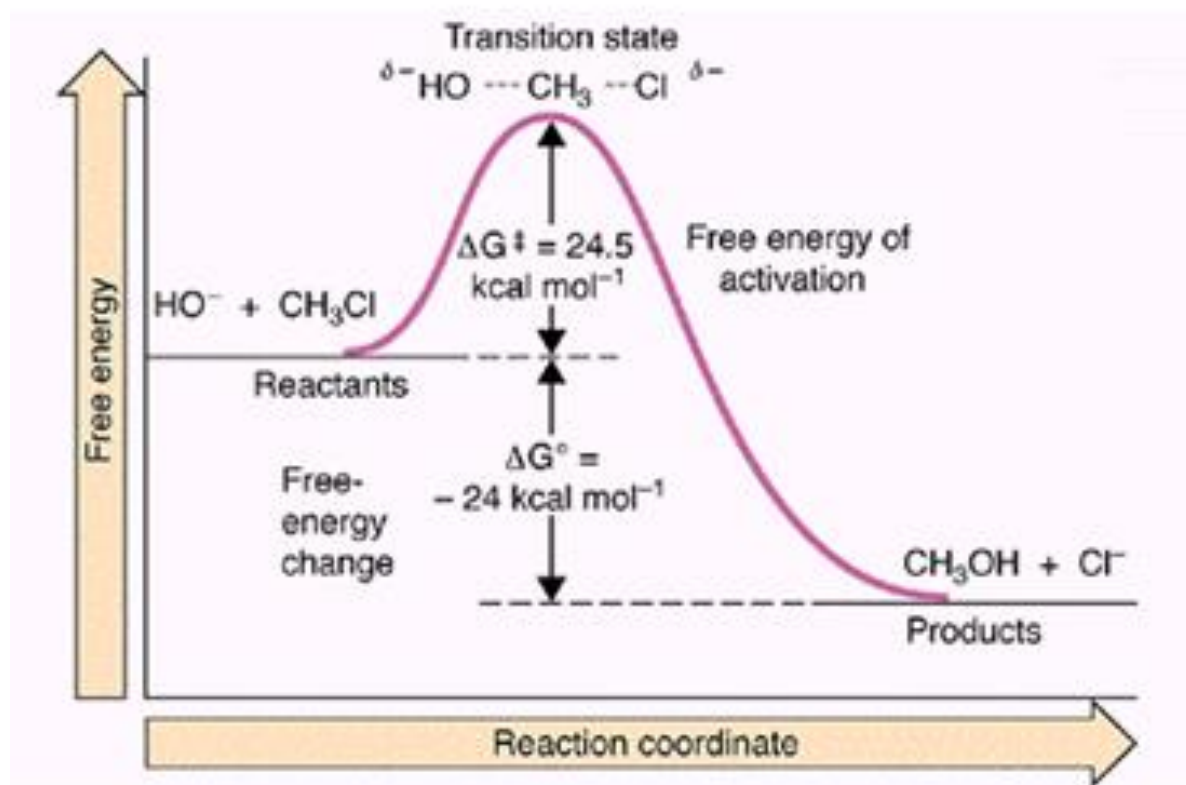
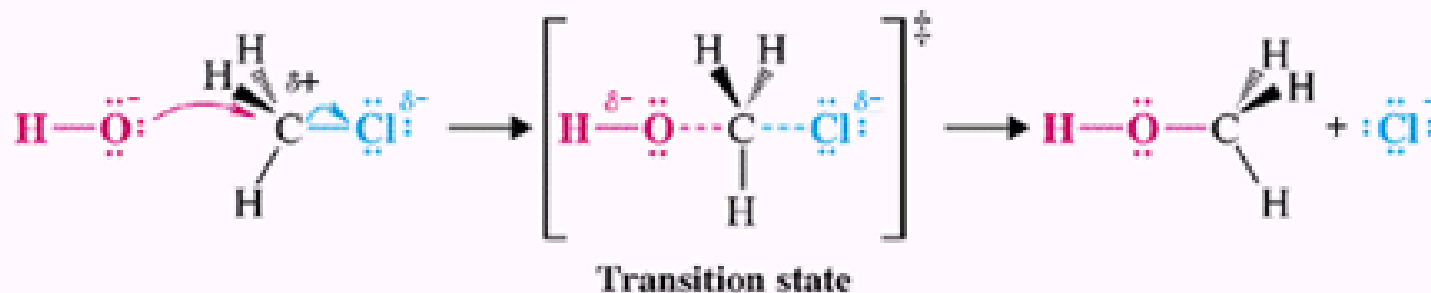


O nucleófilo se aproxima, por trás, do carbono ligado ao grupo abandonador, isto é, pelo lado diretamente oposto ao deste grupo;

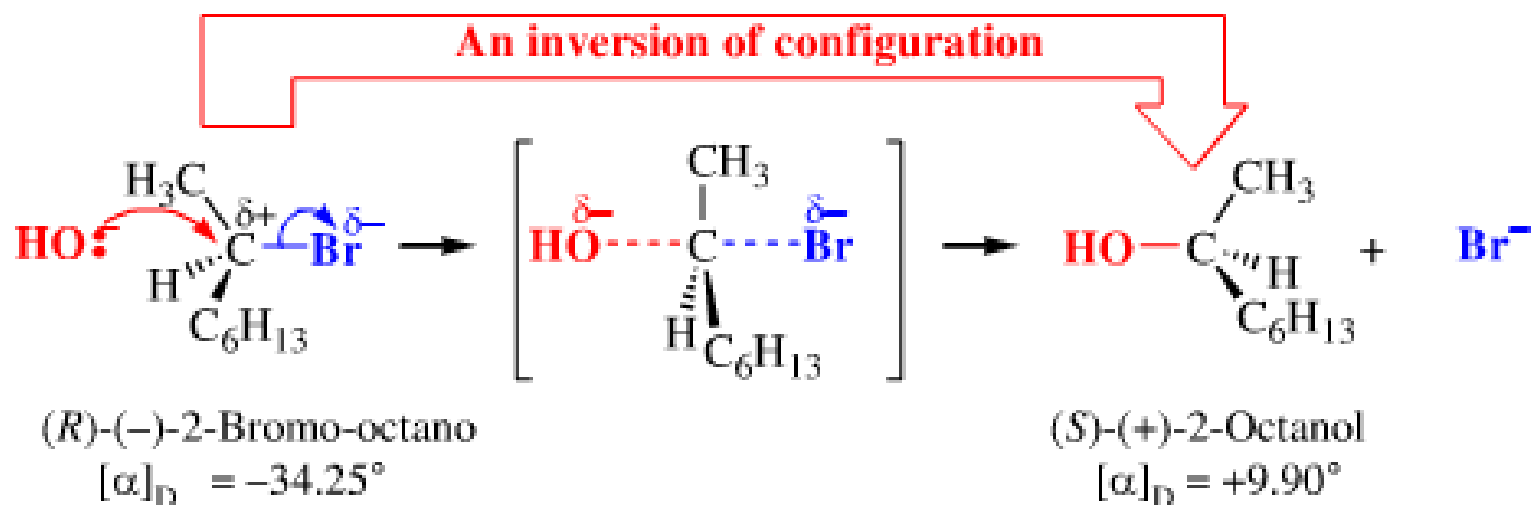
Envolve apenas uma etapa; há formação de estado de transição; a configuração do carbono se inverte;

É uma reação sincronizada.

Diagrama de Energia Livre



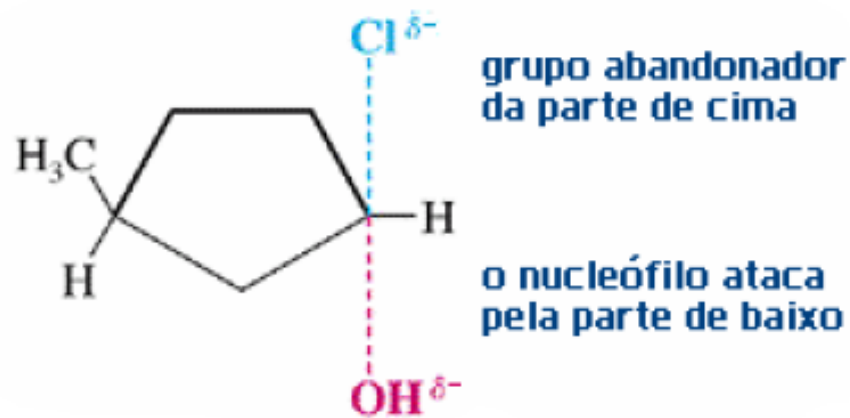
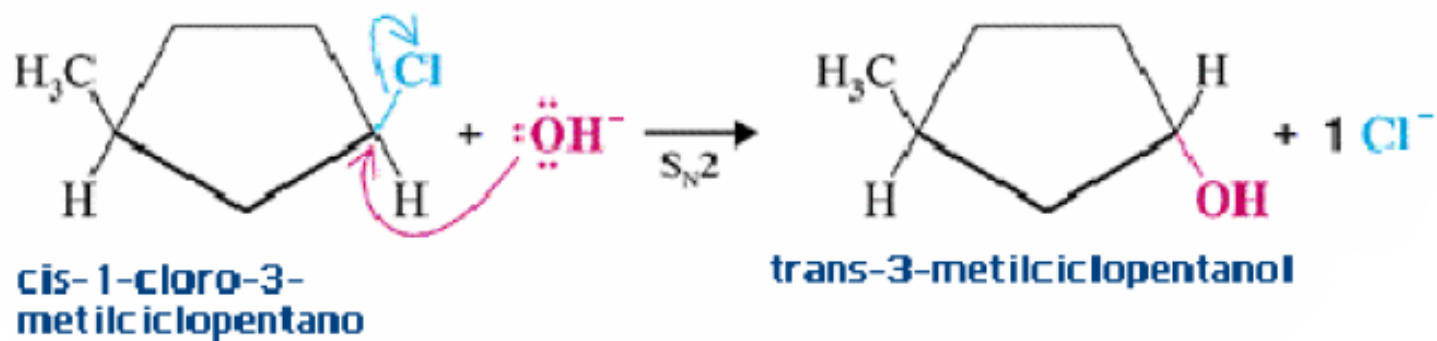
Estereoquímica da reação S_N2



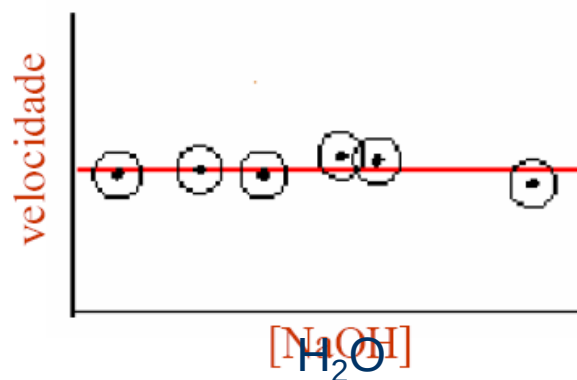
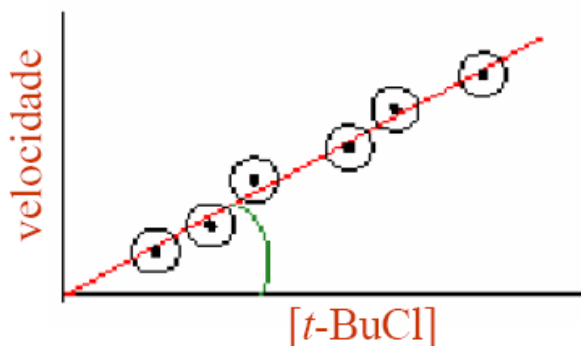
Pureza enantiomérica= 100%

Pureza enantiomérica= 100%

um inversão de configuração

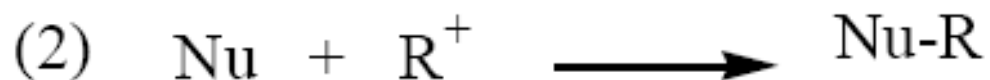
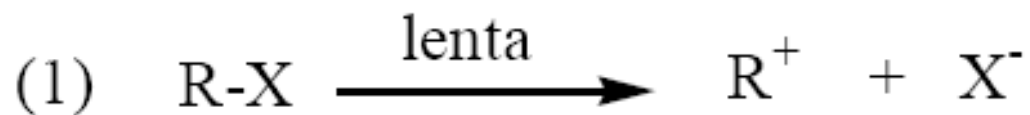


Reações de Substituição Nucleofílica Unimolecular (S_N1)

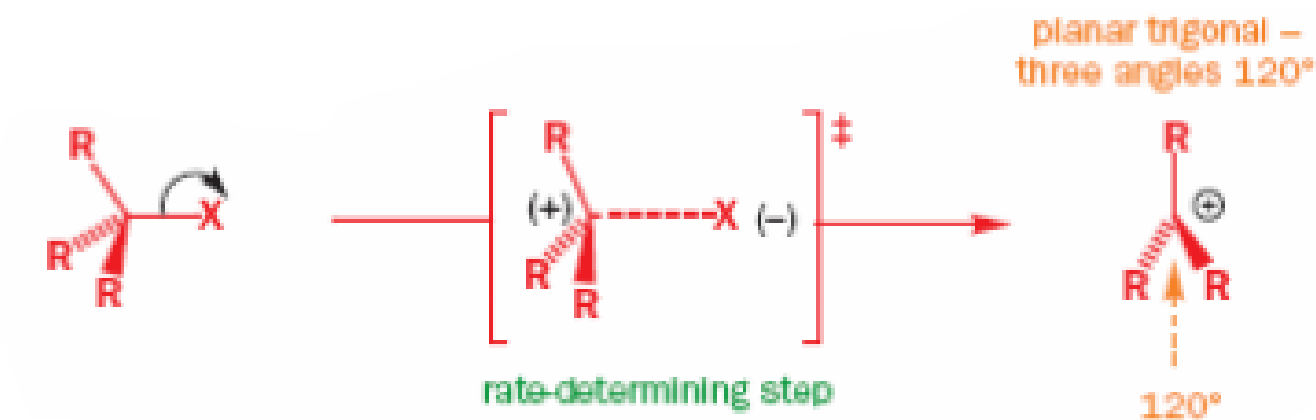


$$V = k[\text{substrato}]$$

Mecanismo para a reação S_N1:



A primeira etapa leva à formação de um carbocátion



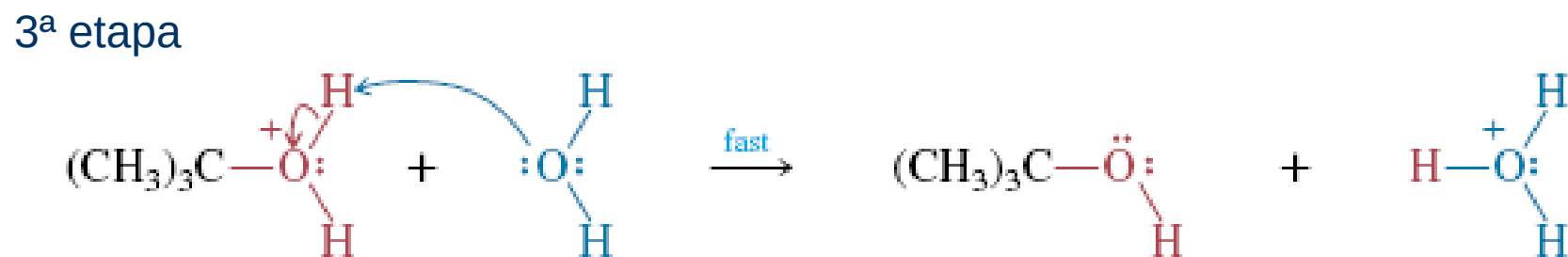
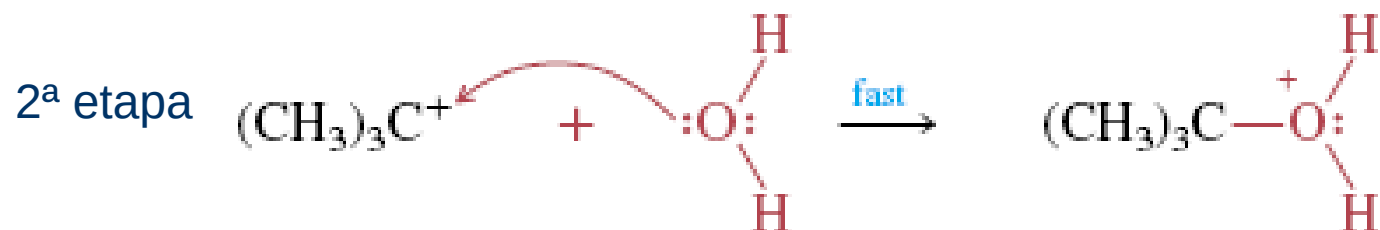
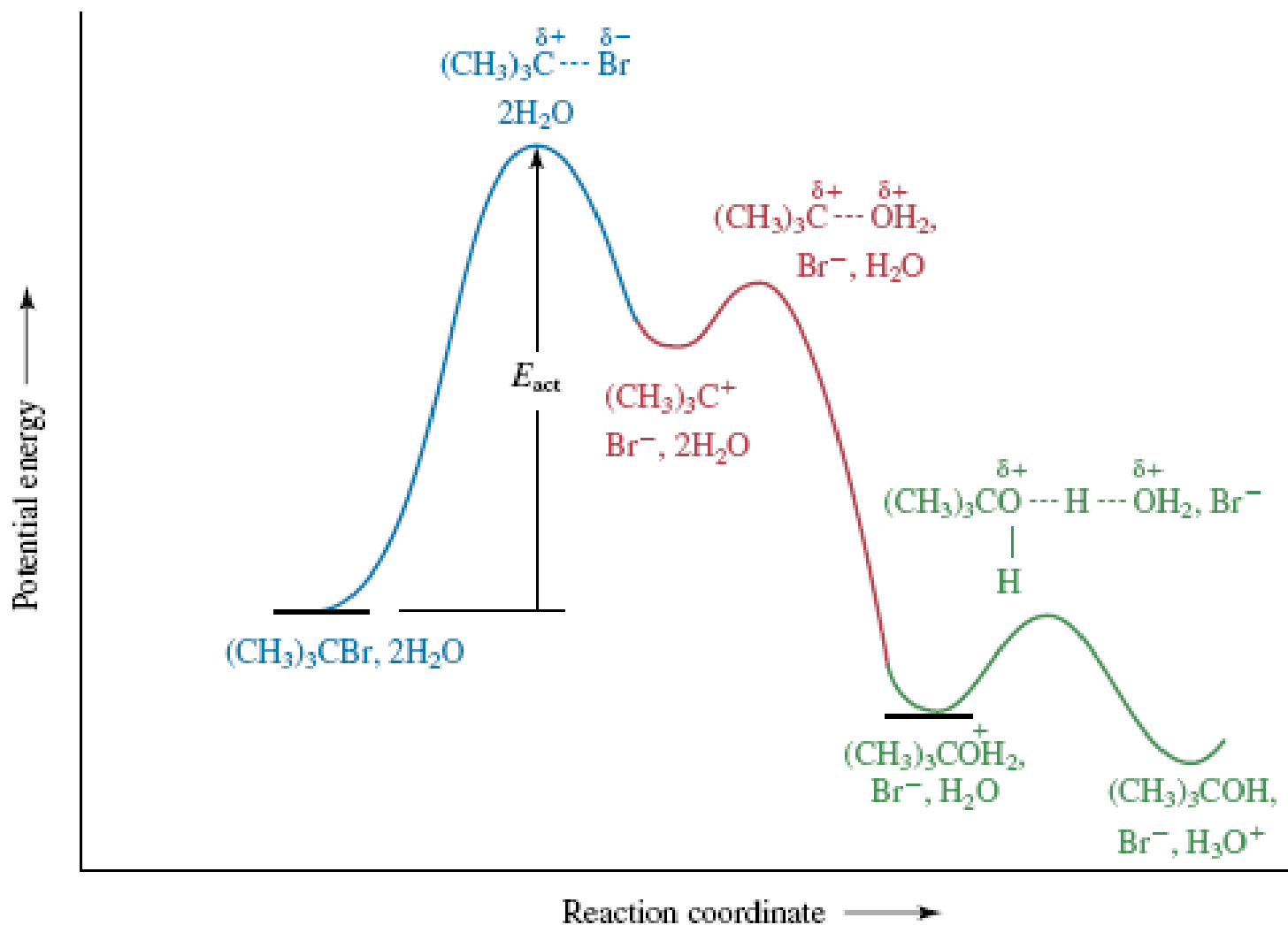


Diagrama de Energia

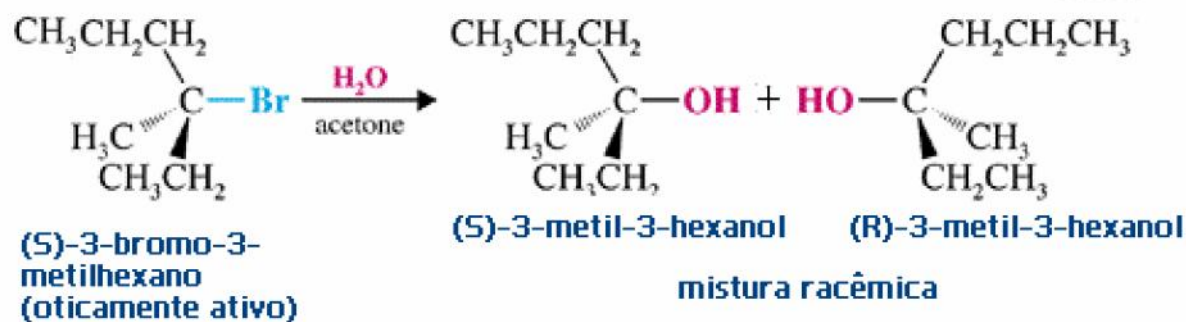
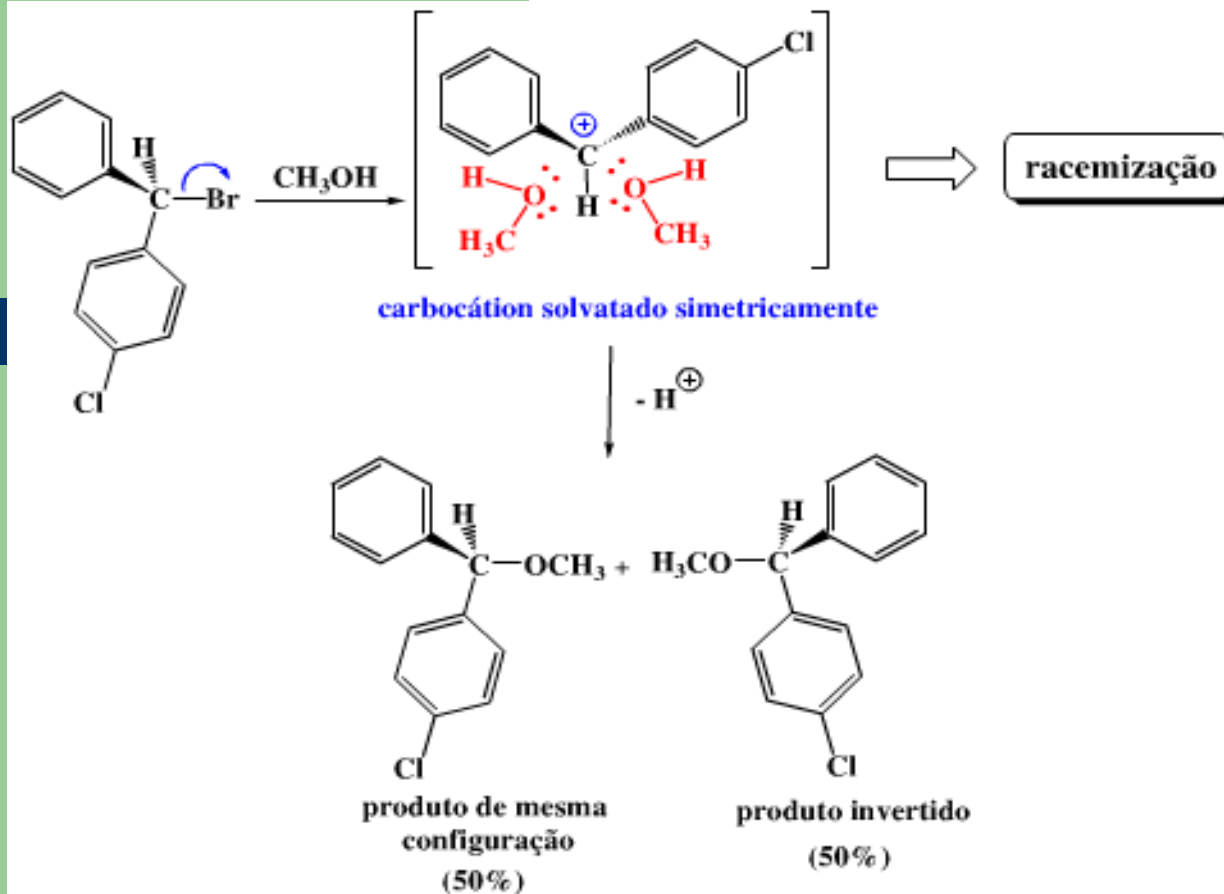


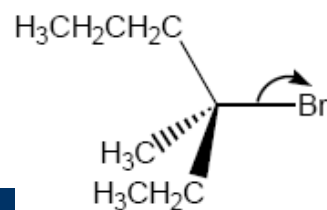
Estereoquímica da reação S_N1

carbocátion $\Rightarrow$ trigonal planar $\Rightarrow$ ataque dos 2 lados

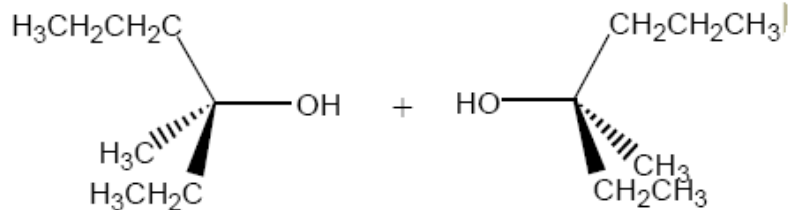
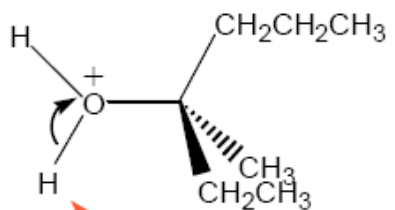
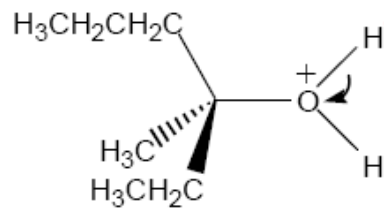
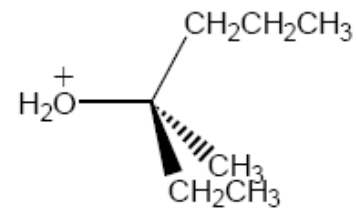
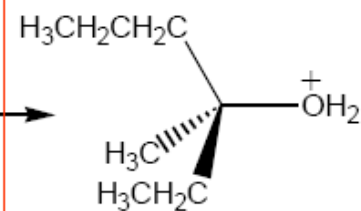
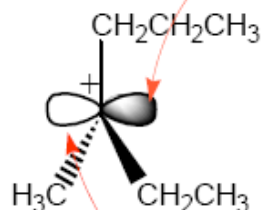


Racemização





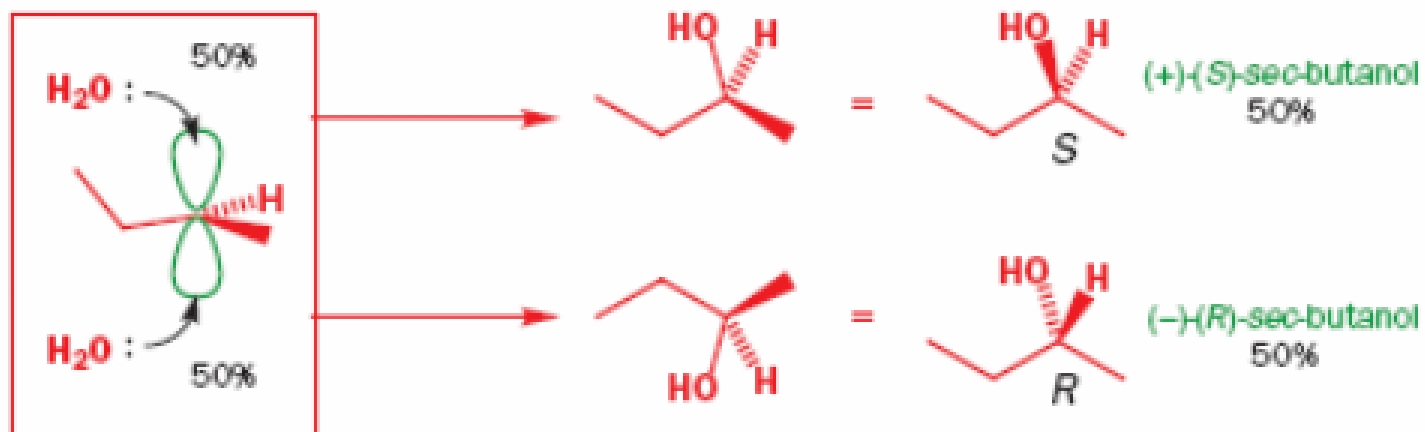
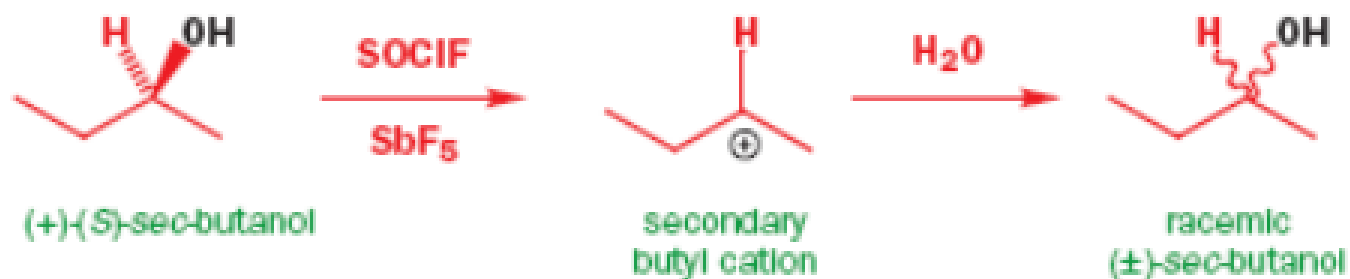
(S)-3-bromo-3-metilexano



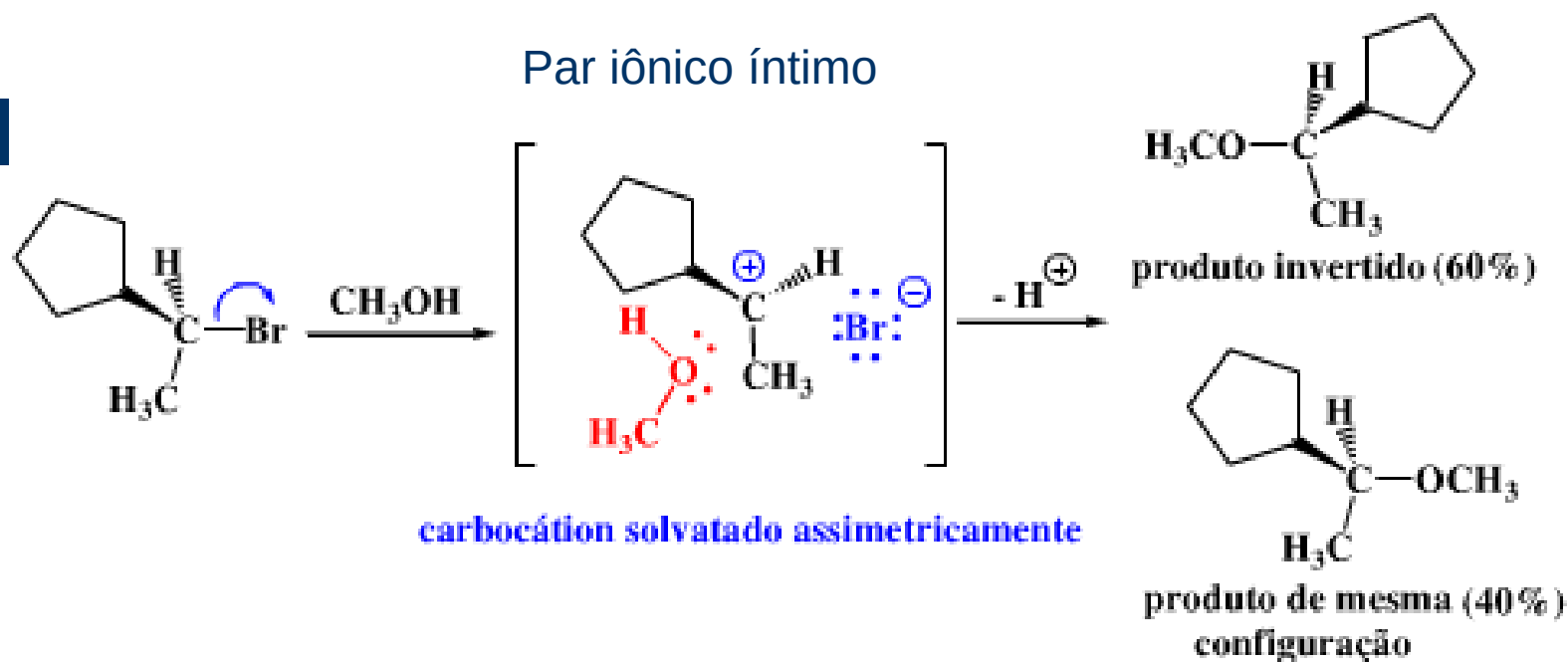
(S)-3-metil-3- hexanol

(R)-3-metil-3- hexanol

MISTURA RACÊMICA



Nem sempre em reações S_N1 observa-se total racemização



A extensão da racemização depende:

- ✓ Da estabilidade do carbocátion
- ✓ Natureza do nucleófilo
- ✓ Natureza do grupo abandonador

Reatividade Relativa em Substituições

As variações nas velocidades observada para cada mecanismo dependem:

- ❖ Do solvente
- ❖ Da estrutura do substrato
- ❖ Da natureza do nucleófilo
- ❖ Da natureza do grupo abandonador.

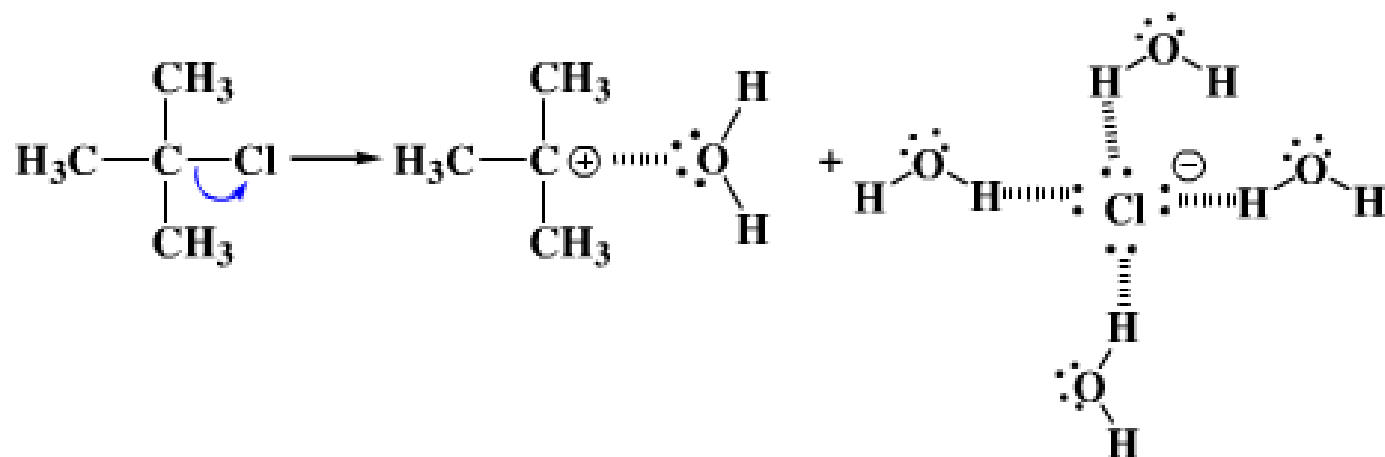
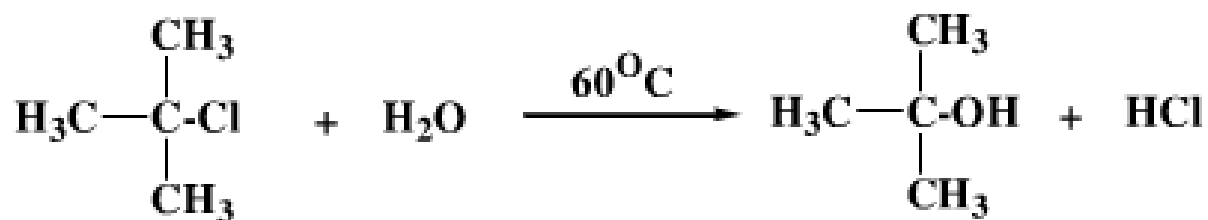
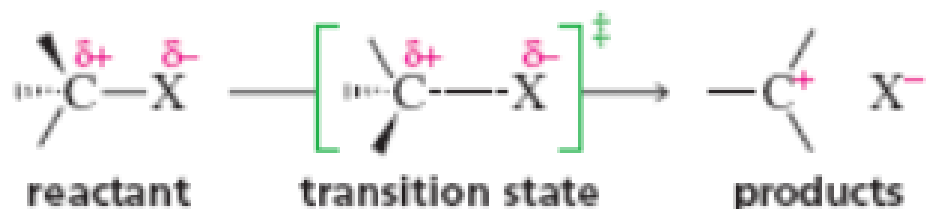
Nenhum destes fatores são completamente independentes

Efeito do solvente

- Para analisar o efeito dos solventes deve-se considerar a formação ou a extinção de íons na etapa determinante da velocidade da reação.
- Bons solventes ionizantes: estabilizam os íons por solvatação
- Reações que produzem íons a partir de espécies neutras são ACELERADAS por bons solventes ionizantes
- Reações nas quais íons colidem com moléculas neutras são mais LENTAS em solventes ionizantes

Reações S_N1

S_N1 → **Solvente polar prótico**



A constante dielétrica mede o poder ionizante do solvente:
> constante dielétrica > poder ionizante

SOLVENTE	CONSTANTE DIELÉTRICA	VELOCIDADE RELATIVA
Água	78	8000
Metanol	33	1000
Etanol	24	200
Acetona	21	1
Éter etílico	4,3	0,001
Hexano	2,0	< 0,0001

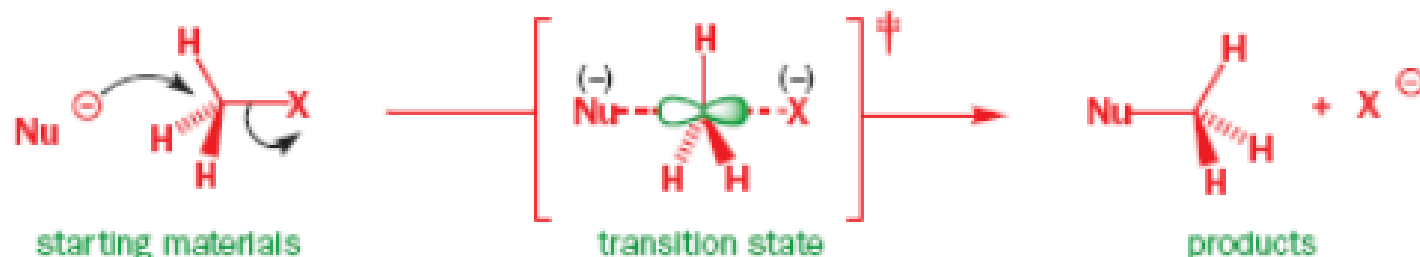
As velocidades das reações S_N1 aumentam com o uso de um solvente polar prótico.

Mecanismo S_N2

Nucleófilo aniônico

solvente de média polaridade e aprótico

S_N2 → **Depende do nucleófilo**



Estado de transição menos polar do que na reação via S_N1

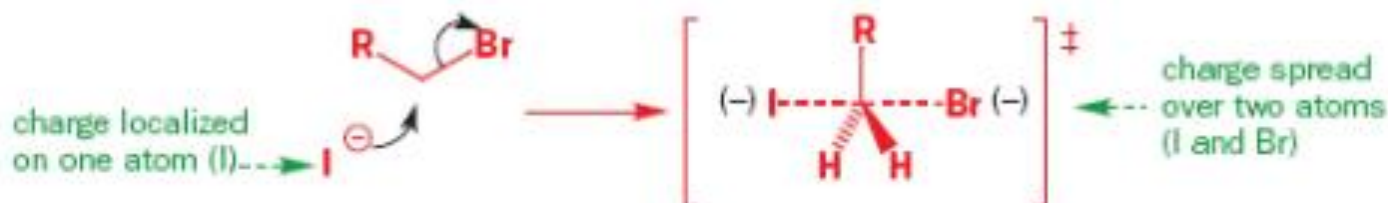
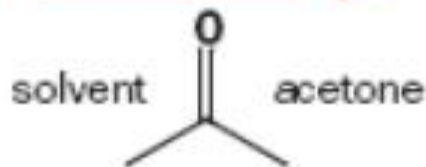
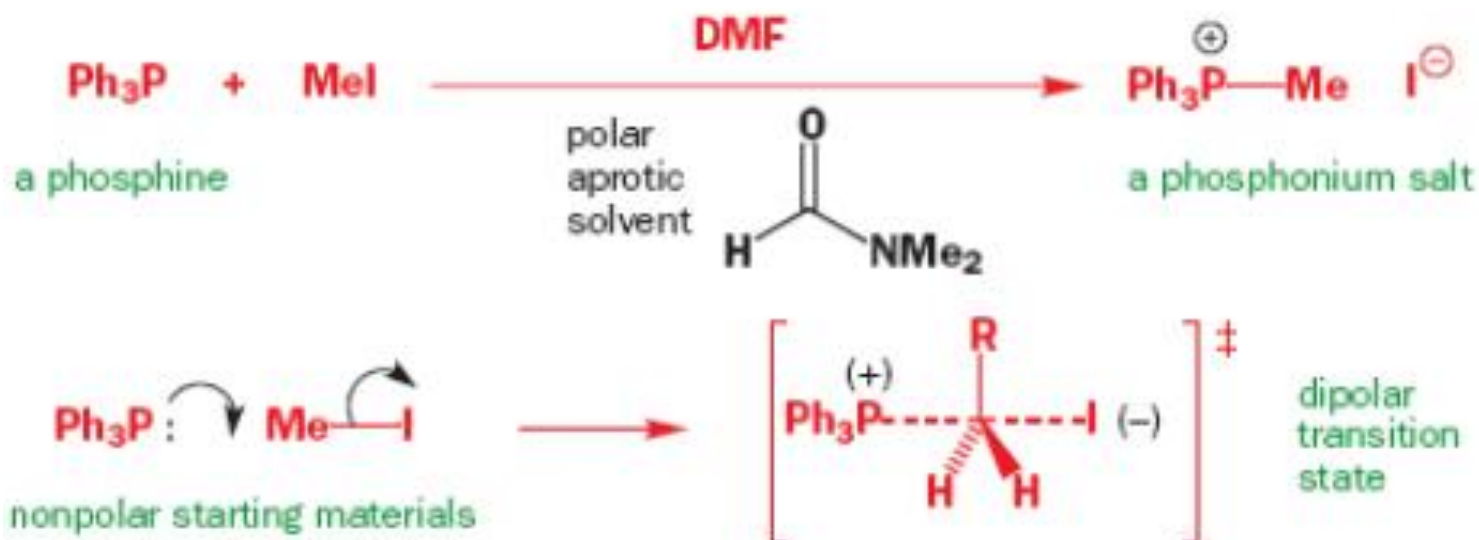


TABLE 8.7Relative Rate of S_N2 Displacement of 1-Bromobutane by Azide in Various Solvents*

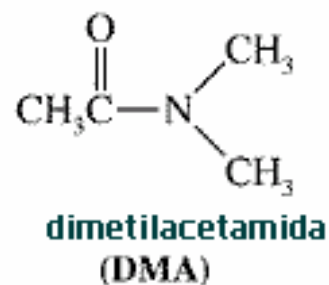
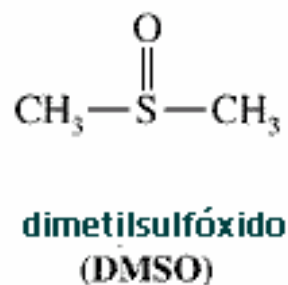
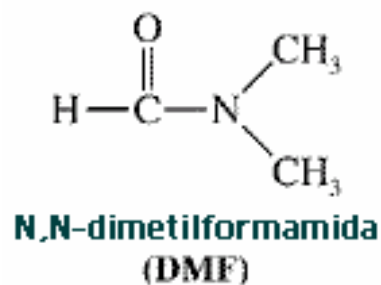
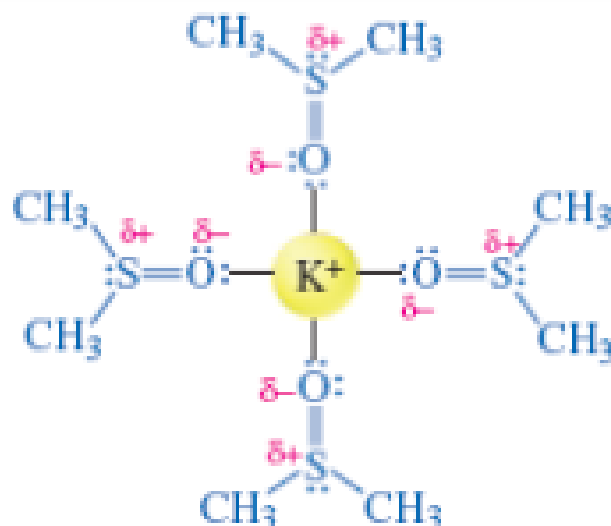
Solvent	Structural formula	Dielectric constant ϵ	Type of solvent	Relative rate
Methanol	CH ₃ OH	32.6	Polar protic	1
Water	H ₂ O	78.5	Polar protic	7
Dimethyl sulfoxide	(CH ₃) ₂ S=O	48.9	Polar aprotic	1300
<i>N,N</i> -Dimethylformamide	(CH ₃) ₂ NCH=O	36.7	Polar aprotic	2800
Acetonitrile	CH ₃ C≡N	37.5	Polar aprotic	5000

*Ratio of second-order rate constant for substitution in indicated solvent to that for substitution in methanol at 25°C.

Nucleófilo neutro - **solvente polar aprótico**



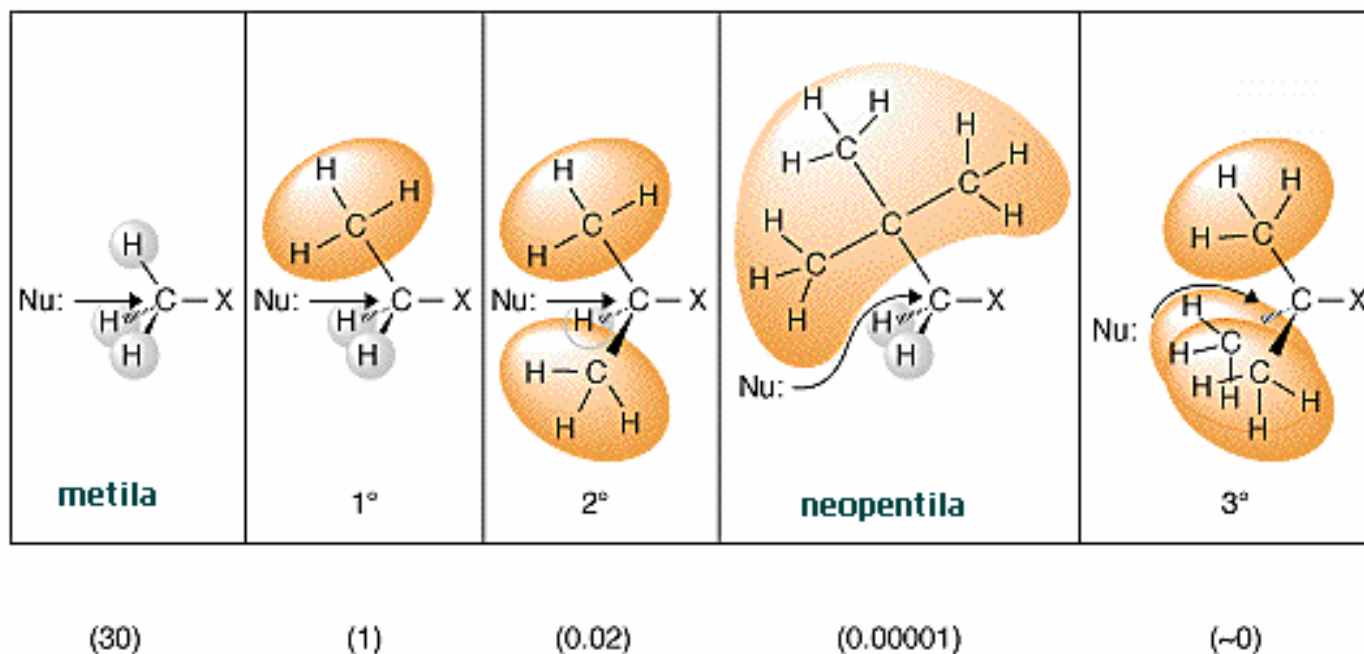
Os solventes polares apróticos solvatam eficientemente os cátions e deixam livre os ânions (nucleófilos)



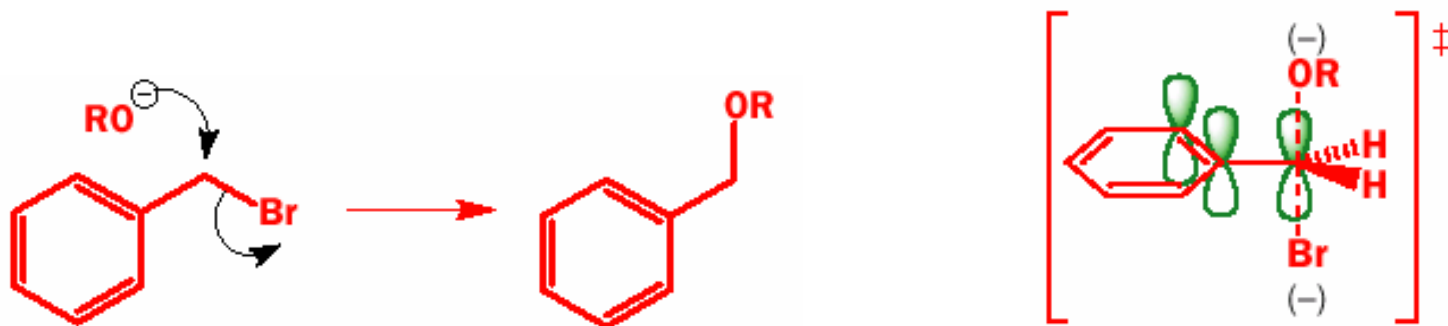
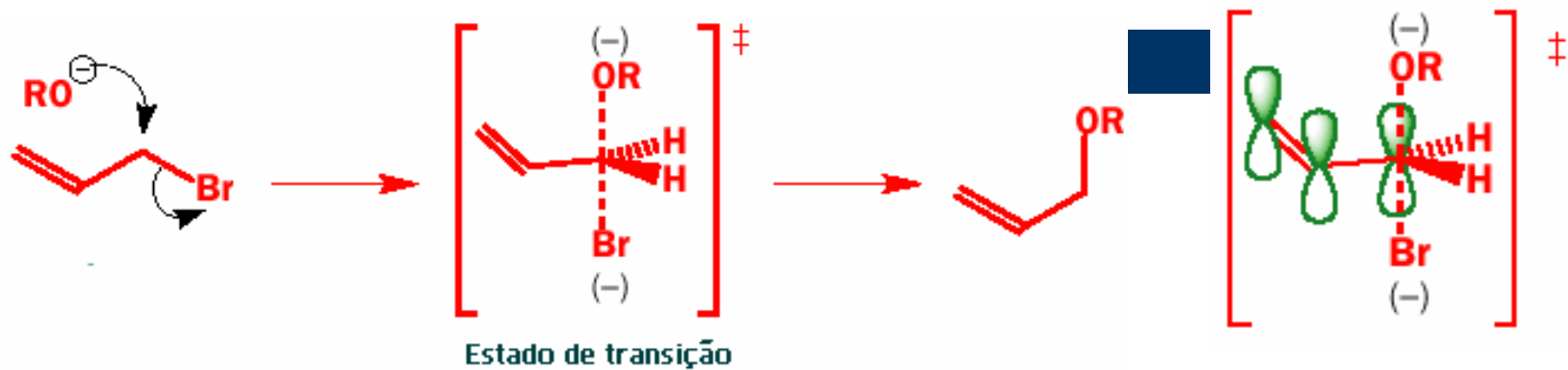
Mecanismo S_N2

- O mecanismo S_N2 ⇒ ataque por trás ⇒ quanto maior impedimento estérico mais difícil será para o nucleófilo atacar.

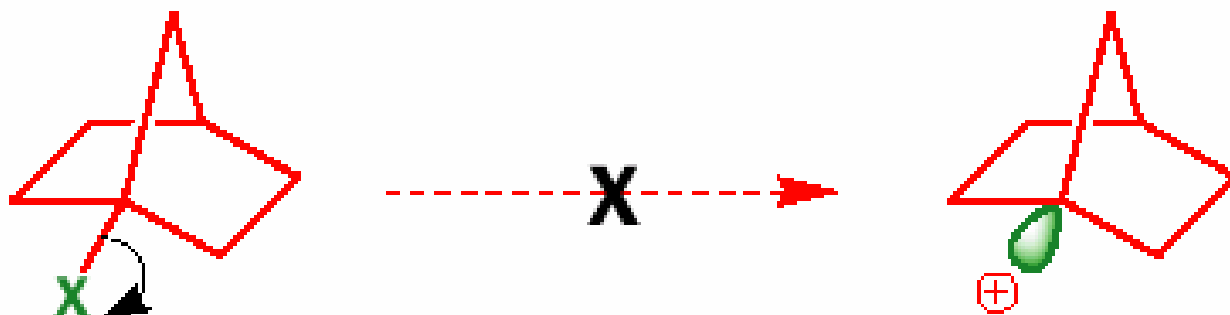
Velocidades relativas: Metila > primário > secundário >>> terciário
(não reage)



Haletos alílico e benzílico também dão reação tipo S_N2



Compostos bicíclicos em que o grupo abandonador está em cabeça de ponte não dão S_N2 e S_N1 : tensão angular muito forte



Natureza do nucleófilo

Mecanismo S_N1

Não sofre influência do nucleófilo

Mecanismo S_N2

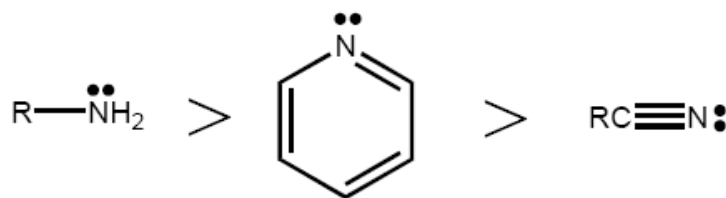
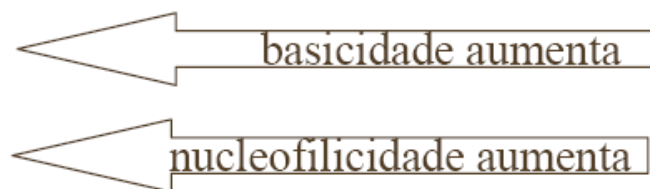
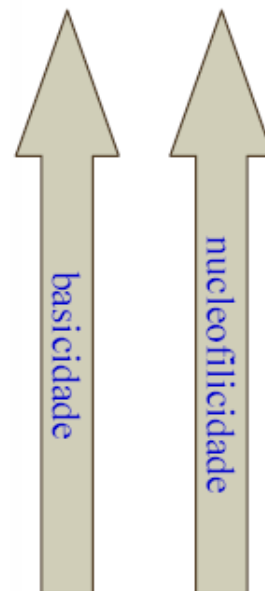
- Depende da concentração e da força de Nu
- Maior [Nu] maior velocidade
- Quanto mais forte o Nu maior velocidade

Força do nucleófilo

- Todos os nucleófilos são bases
- Nucleofilicidade é paralela a basicidade
- Nucleófilos com carga negativa são mais reativos do que seu ácido conjugado:
 - $\text{:OH}^- > \text{H}_2\text{O}$
 - $\text{:SH}^- > \text{H}_2\text{S}$
 - $\text{:NH}_2^- > \text{NH}_3$

Nucleófilos com mesmo átomo nucleofílico: a força do nucleófilo acompanha a basicidade

nucleofilicidade	pKa de HX	velocidade relativa		
HO ⁻	15.7	1.2×10^4		
PhO ⁻	10.0	2.0×10^3		
AcO ⁻	4.8	9×10^2		
H ₂ O	-1.7	1.0		
ClO ₄ ⁻	-10	0		



Nucleófilos com átomo do mesmo período: a força do nucleófilo acompanha a basicidade

Coluna	4A	5A	6A	7A
Ácido	$\text{H}_3\text{C-H}$	$\text{H}_2\text{N-H}$	HO-H	H-F
Base	H_3C^-	H_2N^-	HO^-	F^-
pKa	48	38	15,7	3,2

← basicidade aumenta

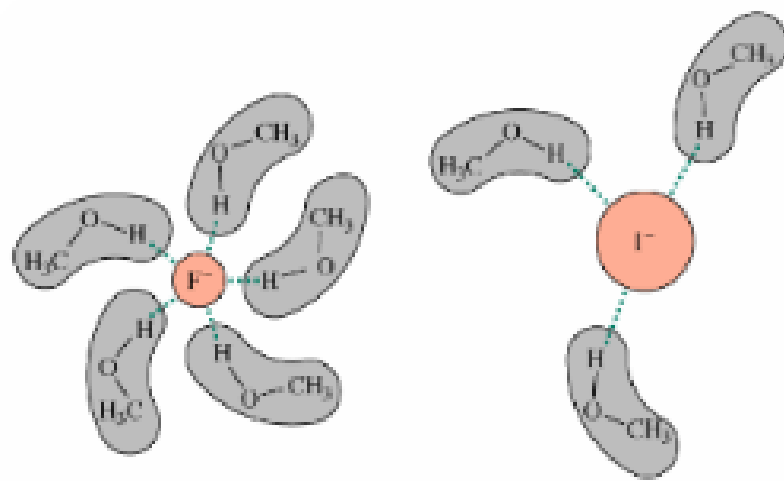
← nucleofilicidade aumenta

Nucleófilos com átomo da mesma coluna

Em solventes PRÓTICOS: o nucleófilo com o átomo nucleofílico maior é o melhor Nu



Solvente polar prótico



Nucleófilos pequenos são mais solvatados pelo solvente.
Os átomos maiores são mais polarizáveis.

A sequência de nucleofilicidade de alguns nucleófilos comuns em solventes próticos é:



Em solventes polares APRÓTICOS: a nucleofilicidade é igual a basicidade a força do nucleófilo acompanha a basicidade

pKa	Ácido	Base
3,2	H-F	F ⁻
-7,0	H-Cl	Cl ⁻
-9,0	H-Br	Br ⁻
-10,0	H-I	I ⁻

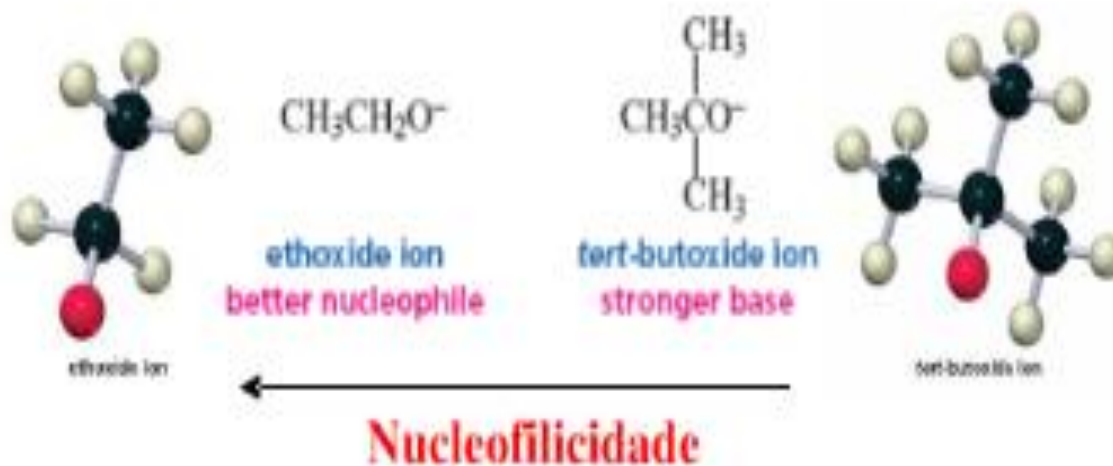
↑
basicidade aumenta

↑
Nucleofilicidade

Volume do nucleófilo

Quanto menos impedidos os nucleófilos maior a velocidade da reação
Íon *terc-butóxido* (base mais forte do que íon etóxido) não dá substituição quando reage com haletos de alquila (impedimento estérico)

Nucleofilicidade e impedimento estérico



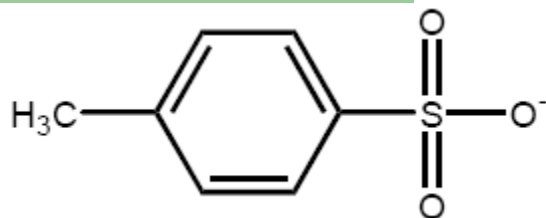
A natureza do grupo abandonador (nucleóforo)

Os melhores grupos abandonadores são aqueles que se tornam mais estáveis depois que se desprendem do substrato, bases mais fracas.

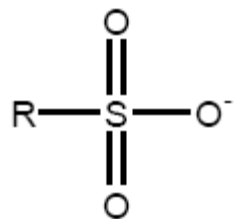
Numa reação S_N2 e S_N1 , o grupo retirante começa a adquirir uma carga negativa quando atinge o estado de transição. A estabilização desta carga negativa pelo retirante, contribui para estabilizar o estado de transição (pois diminui a sua energia potencial); assim diminui a energia de ativação e, por isto, aumenta a velocidade da reação.

Bases fracas, moléculas neutras são ótimos grupos abandonadores

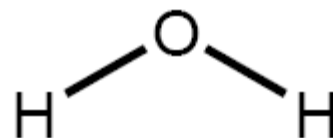




Íon p-toluenossulfonato



Íon alcanossulfonato

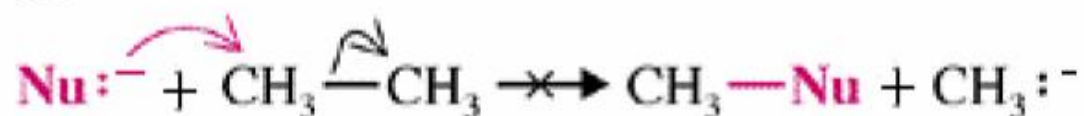
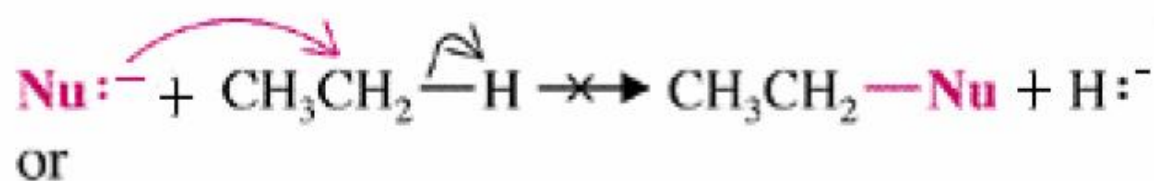
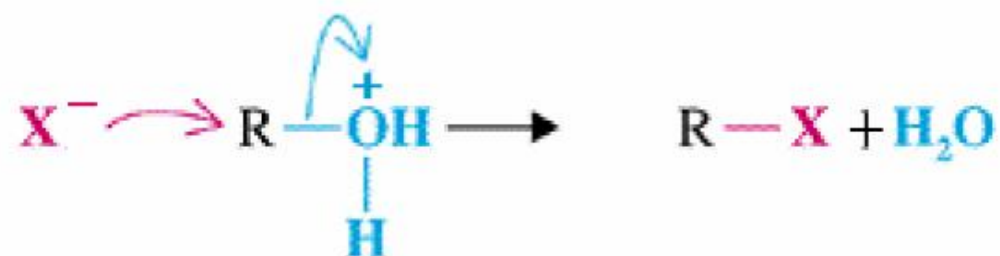


Estes ânions são todos, bases conjugadas de ácidos muito fortes.

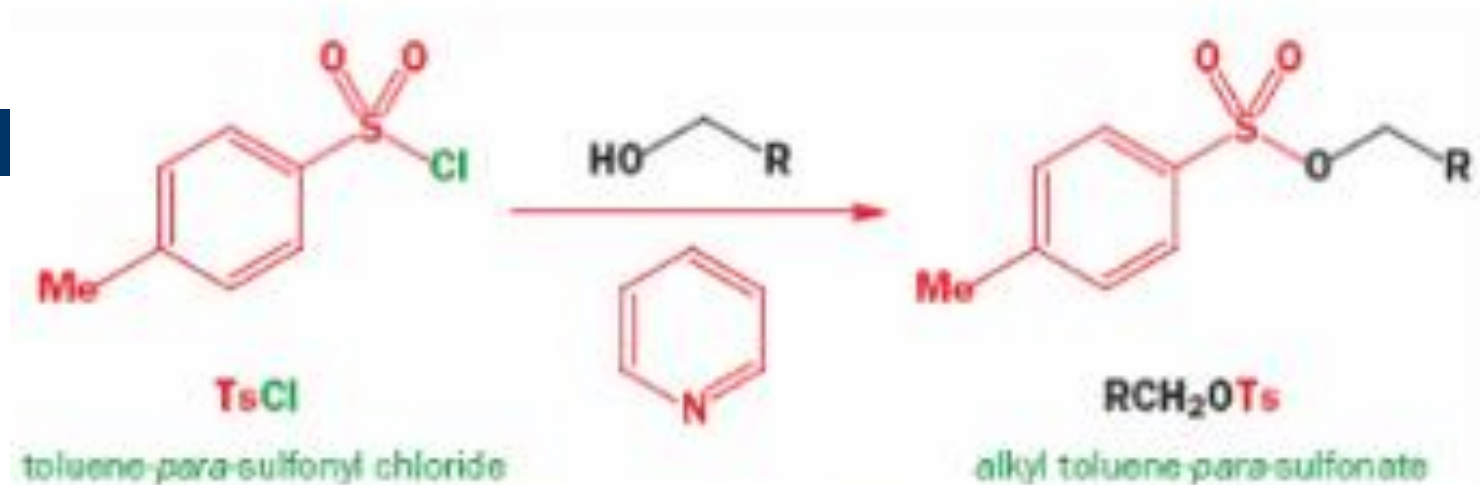
Os íons muito básicos raramente atuam como grupos abandonadores.
Estes não são deslocados por nucleófilos:



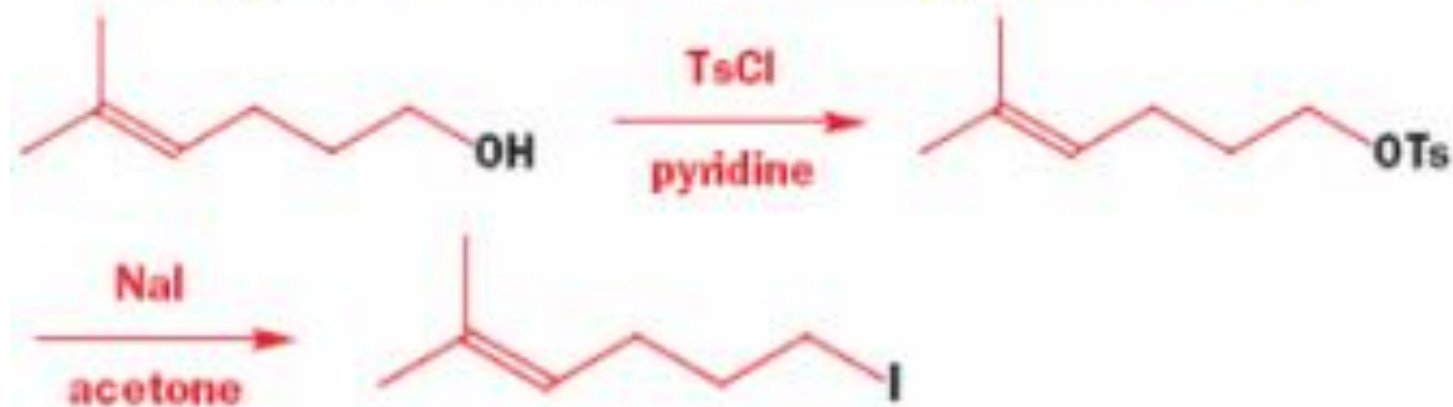
Observe que nas reações $\text{S}_{\text{N}}1$, frequentemente realizadas em condições ácidas, alguns grupos citados acima, podem ser convertidos em melhores grupos abandonadores.



Outros bons grupos abandonadores



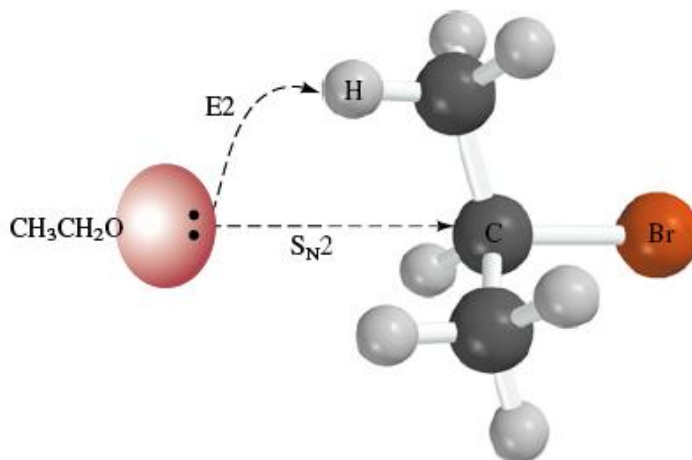
O grupo tosil é um excelente grupo de saída



Reações competitivas Substituição contra Eliminação

Uma vez que a parte reativa de um nucleófilo ou de uma base é um par de elétrons não compartilhados, todos os nucleófilos são bases em potencial e todas as bases são nucleófilos em potencial. Não é surpresa, por isso, que as reações de S_N e as reações de E frequentemente estejam competindo umas com as outras.

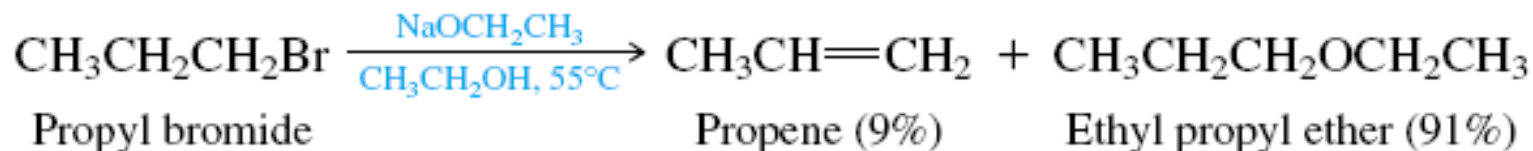
S_N2 contra E2



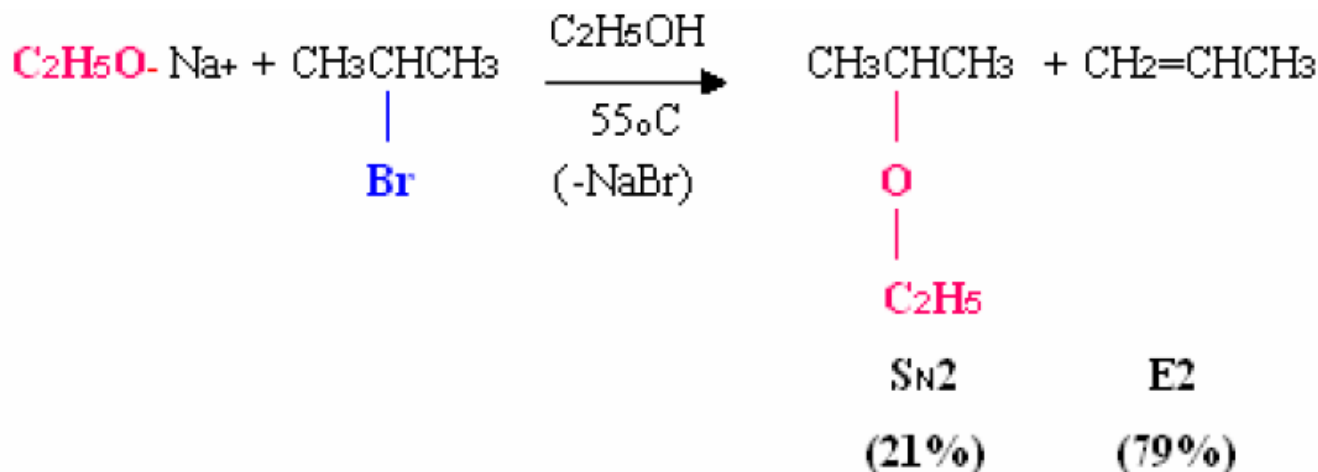
Para favorecer S_N2 sobre E2:

Usar um bom nucleófilo, usar a menor temperatura que puder e um solvente relativamente não polar. Os substratos favoráveis serão haletos de metila e os primários, exceto os que têm muito impedimento estérico. Os haletos 2º reagem lentamente, e os 3º de todos os tipos não reagem por esse mecanismo.

Quando o substrato é um haleto primário e a base é o íon etóxido, a substituição é muito favorecida

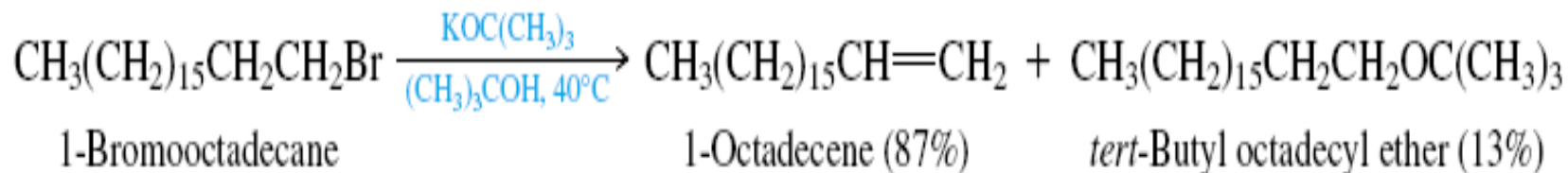


Com os haletos secundários, no entanto, a eliminação é favorecida

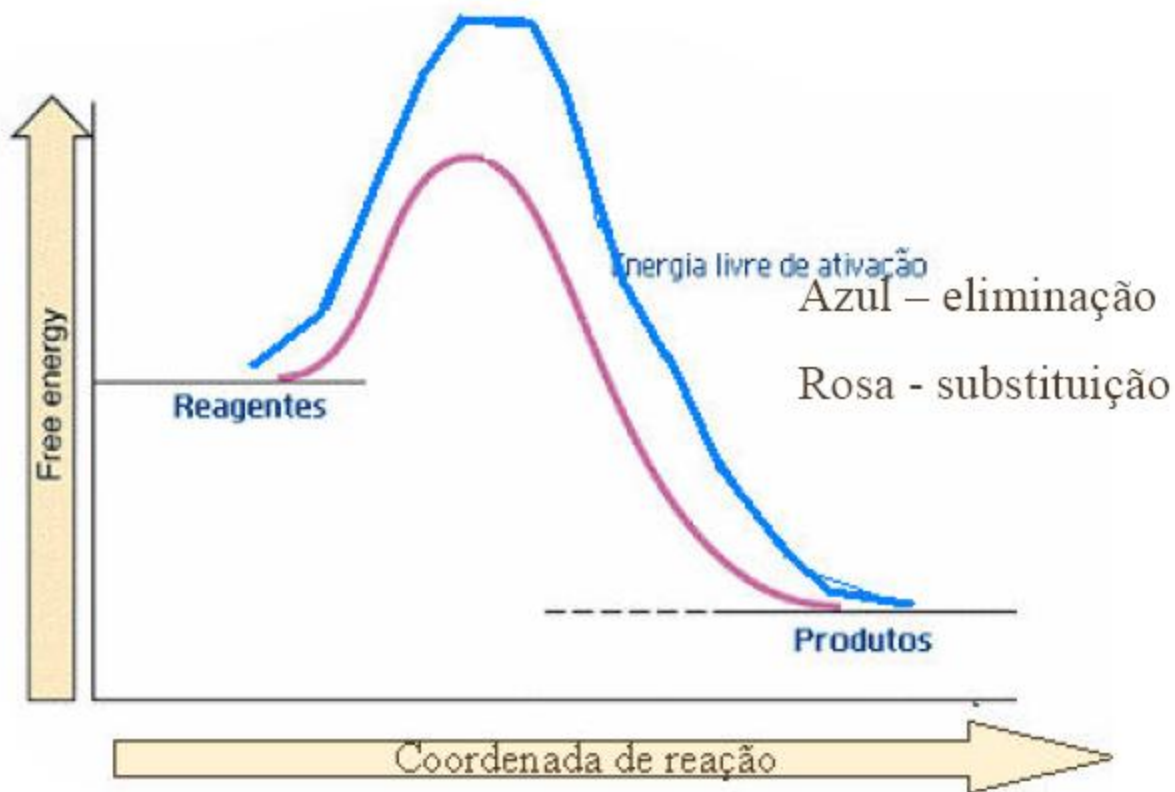


Haletos terciários, predomina reações de eliminação:

Bases com forte bloqueio estérico favorece a reação de eliminação



A elevação da temperatura favorece as reações de eliminação

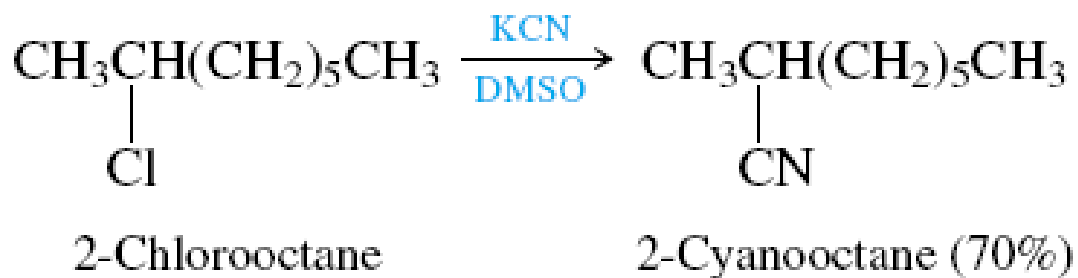


Aumento da temperatura $\Rightarrow$ maior número de moléculas transpõem barreira

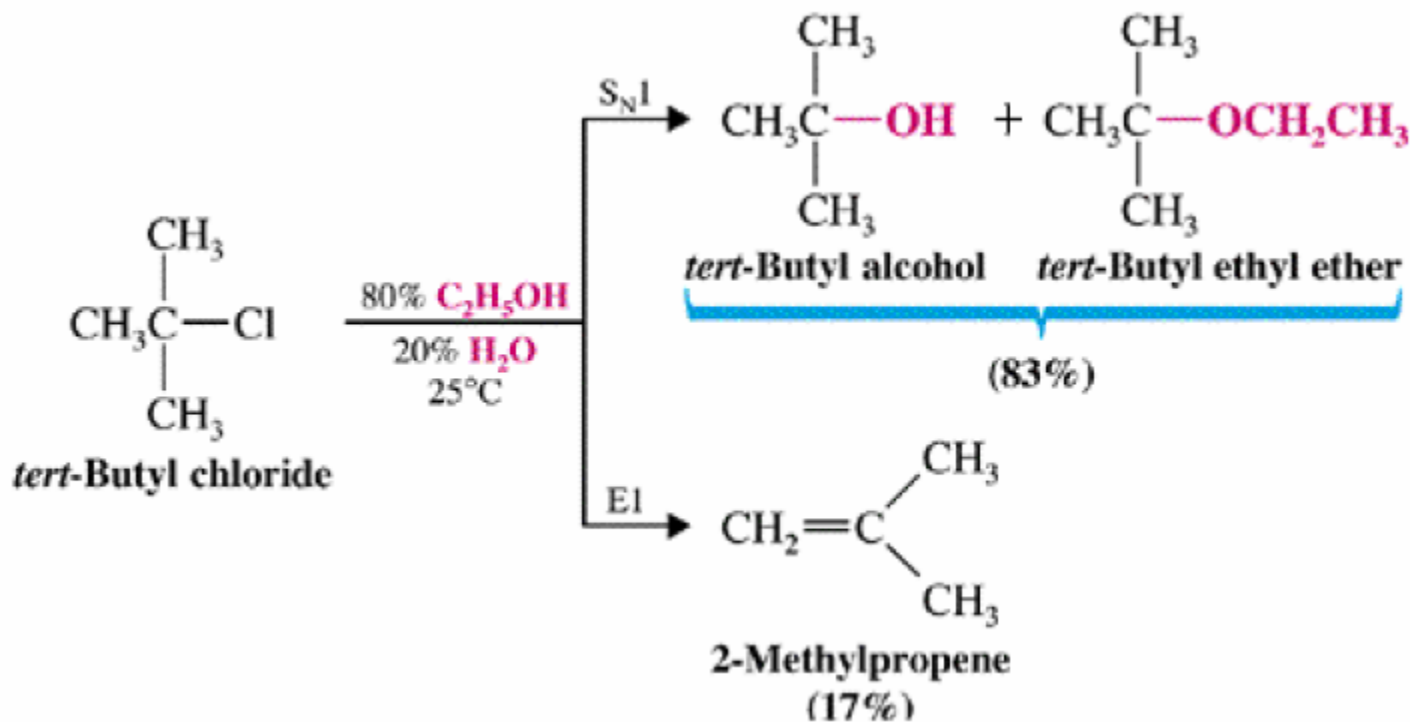
Barreira menor $\Rightarrow$ energia suficiente para voltar

Nucleófilos polarizáveis, tais como I-, RS-, tendem a dar principalmente substituição e pouca eliminação.

Bases fortes (-OH, RO-, -NH₂) são muito reativas em abstrair próton e tendem a dar eliminação preferencialmente sobre substituição. O uso de íon fracamente básico, como o íon cloreto, o íon cianeto, íon acetato, Br-, I- ou RS- eleva a possibilidade de SN.



Eliminação também compete com S_N1



RESUMINDO

Haleto	Nu fraco Solvente H ₂ O, ROH	Nu bom Base fraca I ⁻ , RS ⁻	Nu bom desimpedido Base forte RO ⁻	Nu bom impedido Base forte <i>t</i> -BuO ⁻
Metílico	Não reage	S _N 2	S _N 2	S _N 2
Primário desimpedido	Não reage	S _N 2	S _N 2	E2
Primário impedido	Não reage	S _N 2	E2	E2
Secundário	S _N 1, E1 (lenta)	S _N 2	E2	E2
Terciário	S _N 1 e E1	S _N 1, E1	E2	E2