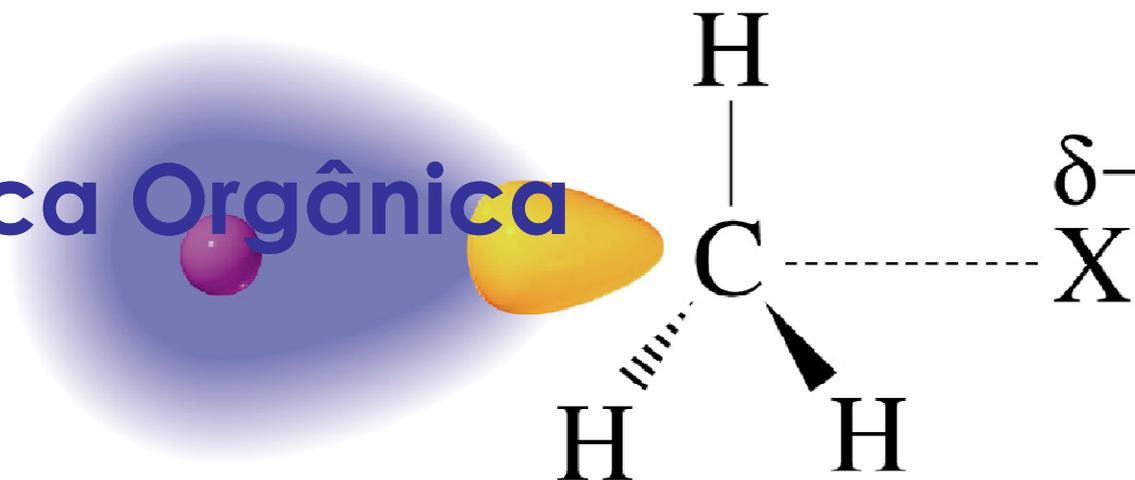
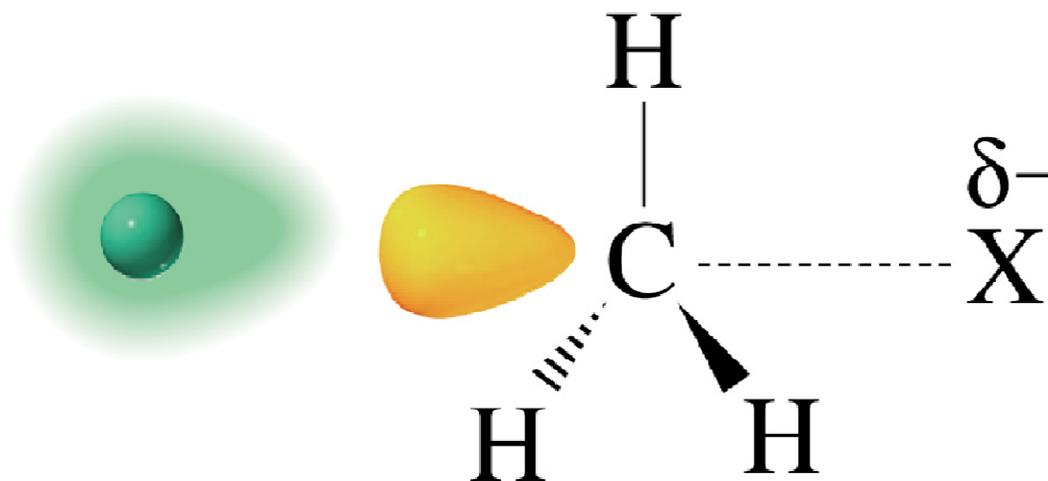


# Química Orgânica



## Substituição

substituição nucleofílica alifática



## Índice

reações de  $S_N2$

reações de  $S_N1$

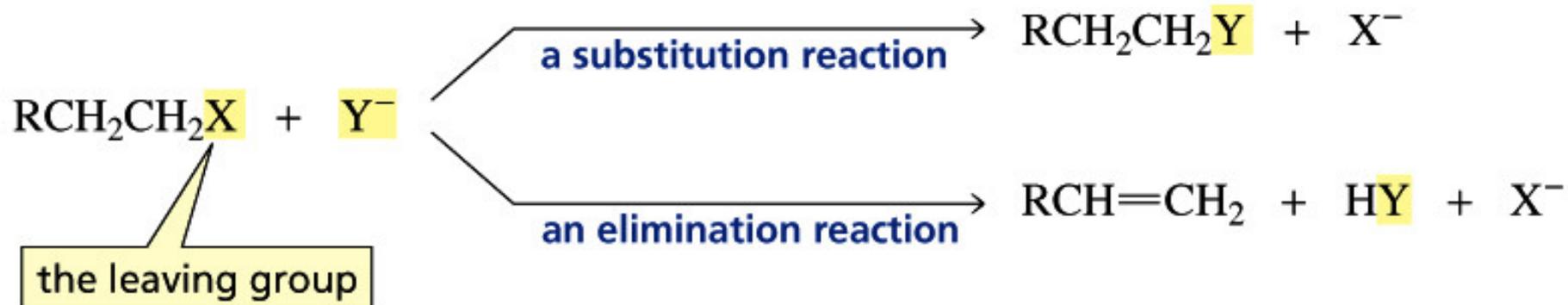
comparação entre  $S_N2$  e  $S_N1$

concorrência entre  $S_N$  e eliminação

## Literatura recomendada

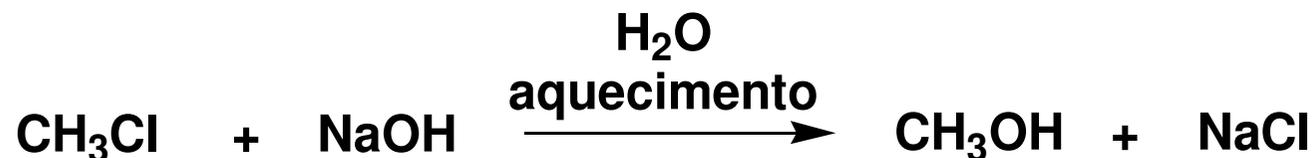
- **Clayden, Greeves, Warren, Wothers (1ª ed.):** cap. 17
- **Vollhardt (4ª ed.):** cap. 6 e 7
- **McMurry (6ª ou 7ª ed.):** cap. 11
- **Bruice (4ª ou 5ª ed.):** cap. 10
- **Solomons, Fryhle (7ª ou 8ª ed.):** cap. 6

## O que é uma reação de substituição nucleofílica?



O átomo ou grupo, que é substituído ou eliminado nestas reações, é chamado **grupo abandonador**

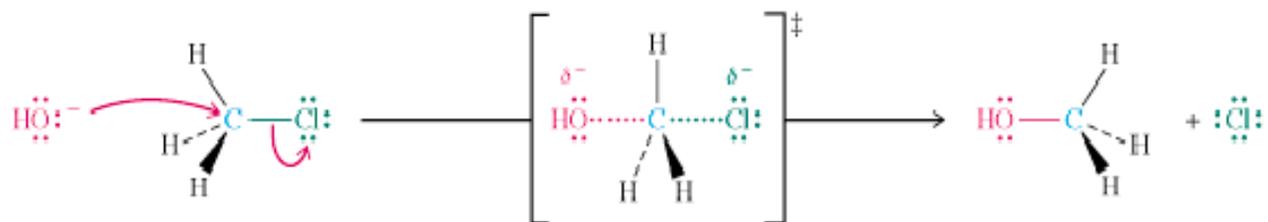
# Reações de S<sub>N</sub>2



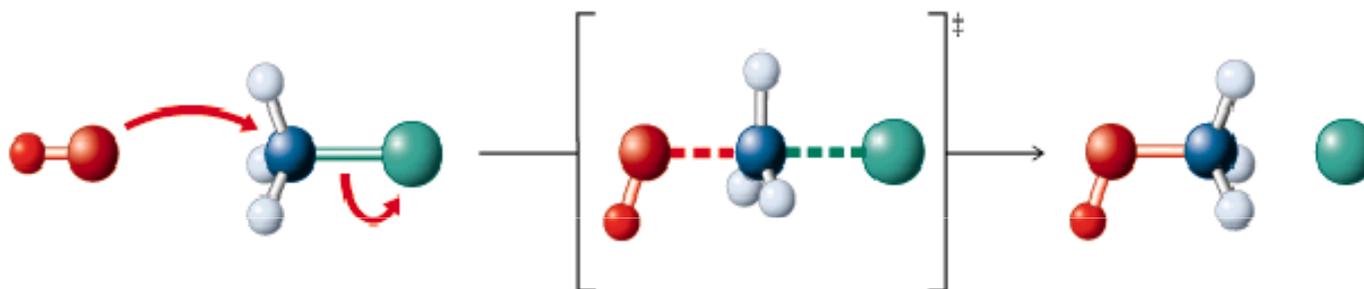
$$V = k [\text{CH}_3\text{Cl}] [\text{OH}^-]$$

A reação de substituição nucleofílica bimolecular é um processo de segunda ordem: a velocidade é proporcional à concentração do substrato e do nucleófilo. Um mecanismo consistente com a cinética deve ser bimolecular.

# Mecanismo de uma reação $S_N2$

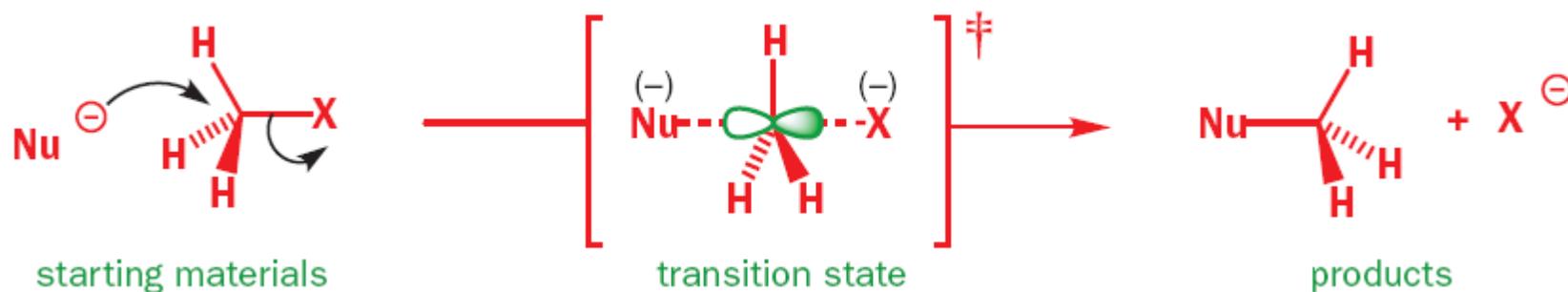


**ET pentacoordenado | inversão de Walden**

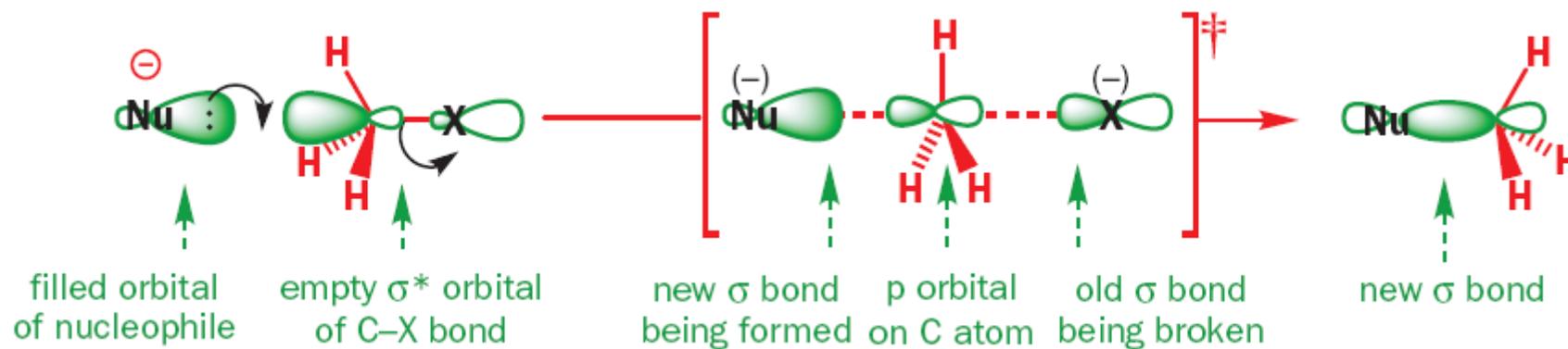


Substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) é um processo que ocorre em uma única etapa: há o ataque pela parte de trás, o que significa que o nucleófilo aproxima-se do substrato com um ângulo de  $180^\circ$  em relação ao grupo abandonador. Esta aproximação minimiza a repulsão estérica e eletrônica entre substrato e nucleófilo (March, Advanced OC, p. 374). 5

## Mecanismo Geral de uma reação S<sub>N</sub>2



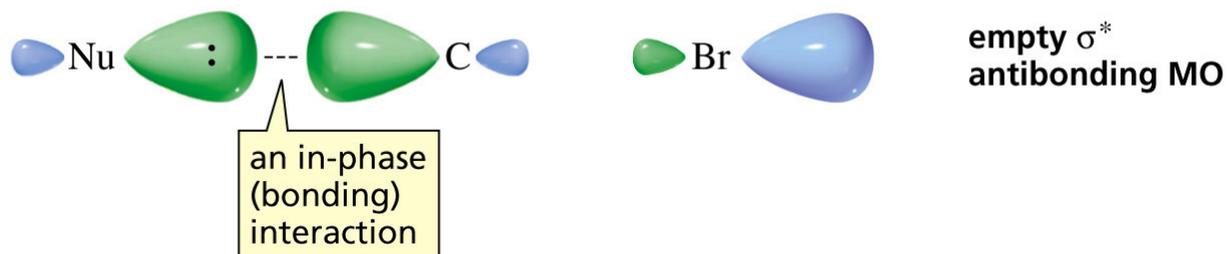
## Orbitais envolvidos em uma reação S<sub>N</sub>2



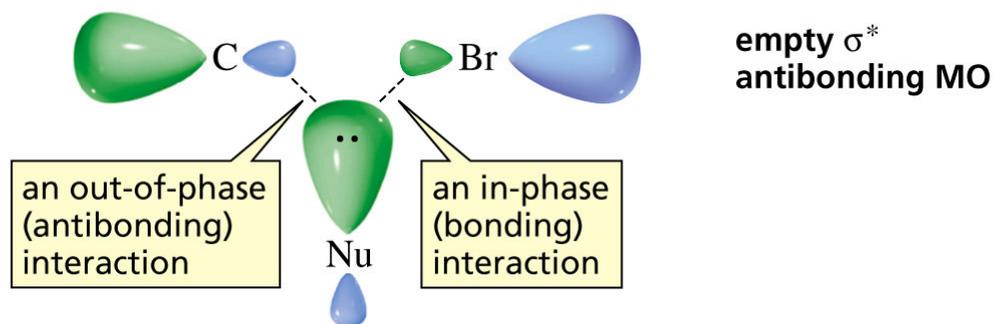
# Por que o nucleófilo ataca pela face oposta?

Uma explicação utilizando-se orbitais moleculares.

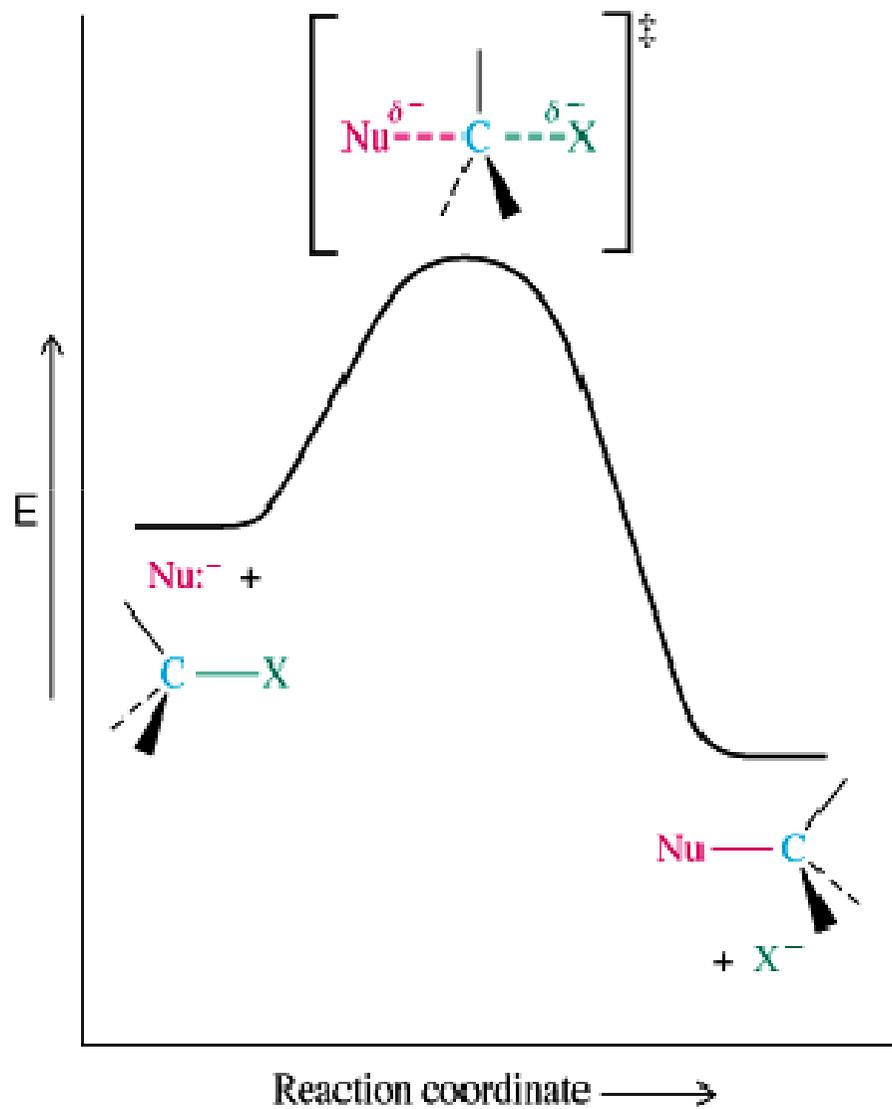
## a) Ataque do Nu pelo lado oposto do GP



## b) Ataque do Nu pelo mesmo lado do GP

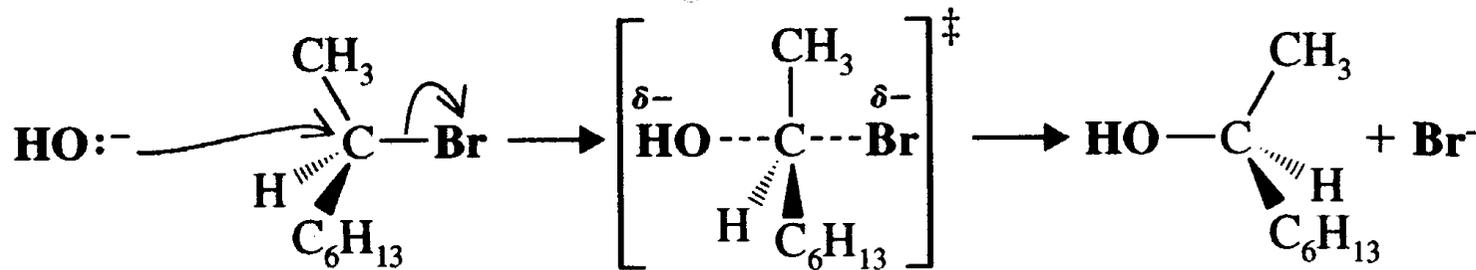


# Diagrama de Energia Potencial para uma $S_N2$



# A Estereoquímica de Reações S<sub>N</sub>2

As reações de S<sub>N</sub>2 ocorrem com inversão de configuração. Exemplo:



**(R)-(-)-2-Bromooctano**  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34,25^{\circ}$   
Pureza enantiomérica = 100%

**(S)-(+)-2-Octanol**  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9,90^{\circ}$   
Pureza enantiomérica = 100%

A reação de S<sub>N</sub>2 é estereoespecífica? E estereosseletiva?

**Reação Regiosseletiva:** formação preferencial de um isômero constitucional:



more B is formed than C where B and C are constitutional isomers

**Reação Estereosseletiva:** Formação Preferencial de um Estereoisômero:



more B is formed than C where B and C are stereoisomers

**Reação Estereoespecífica:** Cada reagente estereoisomérico produz um produto estereoisomérico diferente (ou um diferente conjunto de produtos):



A and C are stereoisomers  
B and D are stereoisomers

# Reação Estereoespecífica

- reação, na qual reagentes estereoquimicamente diferentes levam a produtos diferentes;

**Ou:** um reagente com *determinada estereoquímica* fornece, *preferencialmente, ou exclusivamente*, um produto com *estereoquímica definida* (chamada de X % estereo-específica).

**Exemplos:** adição de bromo a *cis*-2-buteno e *trans*-2-buteno; reação S<sub>N</sub>2;

# Reação Estereosseletiva

- reação, na qual, a partir de um **reagente não definido estereoquimicamente**, um estéreo-isômero (ou par de enantiômeros) é formado com **velocidade (cinética) maior**, ou em **maior quantidade**, (equilíbrio termodinâmico) que outros possíveis produtos estereoisômeros.

**Exemplo:** formação preferencial de *trans*-2-buteno, e não *cis*-2-buteno, a partir de (R) ou de (S) 2-bromobutano

**Confusão:** uso de “*estereosseletiva*” para uma reação “*estereoespecífica*” com uma *especificidade menor que 100%*, embora a IUPAC *permita* esta terminologia, ela *não recomenda*; (nem eu!!!)

# Evidências Experimentais para o Mecanismo da Reação S<sub>N</sub>2

1. A velocidade de reação depende da concentração do haleto de alquila e do nucleófilo (segunda ordem).
2. A velocidade de reação depende da reatividade do nucleófilo (nucleofilicidade).
3. A velocidade de reação com um certo nucleófilo diminui com o aumento do tamanho substrato.
4. A velocidade de reação depende da qualidade do grupo de partida.
5. A configuração do produto de substituição é invertida, comparada com a configuração do substrato quiral, utilizado como reagente.

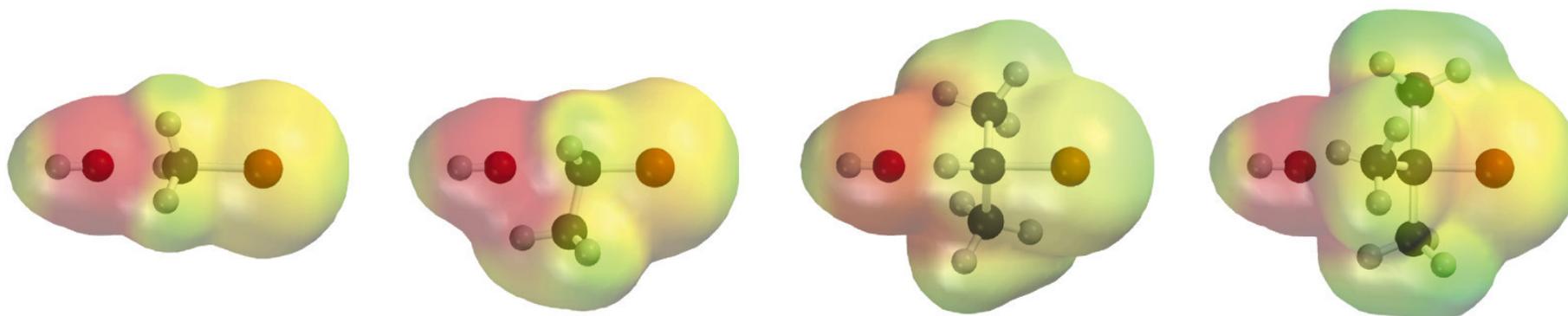
# Efeito da Estrutura do Substrato

Table 10.1 Relative Rates of S<sub>N</sub>2 Reactions for Several Alkyl Halides

$\text{R}-\text{Br} + \text{Cl}^- \xrightarrow{\text{S}_{\text{N}}2} \text{R}-\text{Cl} + \text{Br}^-$		
Alkyl halide	Class of alkyl halide	Relative rate
CH <sub>3</sub> -Br	methyl	1200
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -Br	primary	40
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Br	primary	16
CH <sub>3</sub> CH(Br)	secondary	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{Br} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	tertiary	too slow to measure

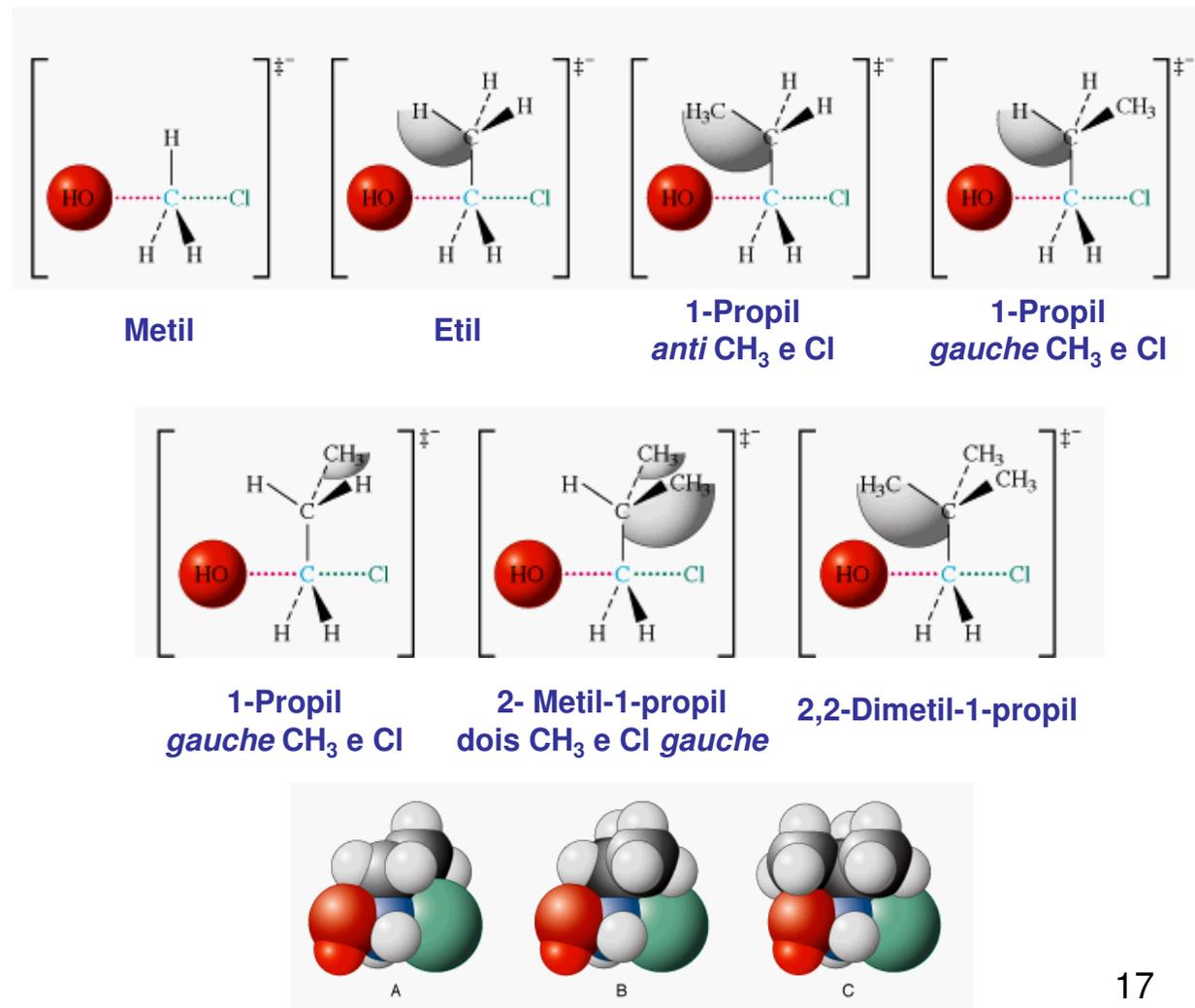
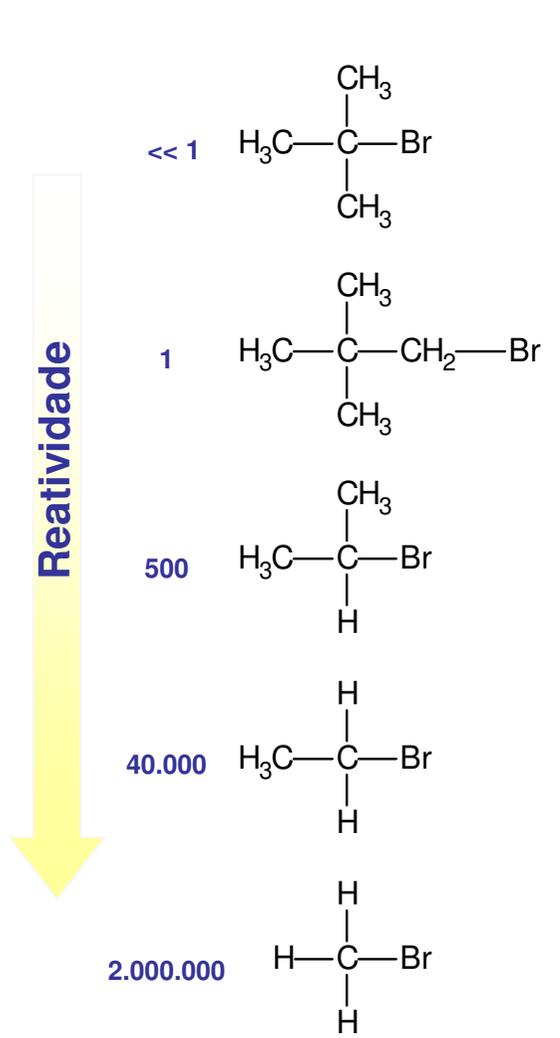
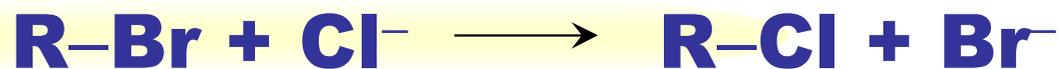
# Impedimento Estérico em Reações S<sub>N</sub>2

relative reactivities of alkyl halides in an S<sub>N</sub>2 reaction



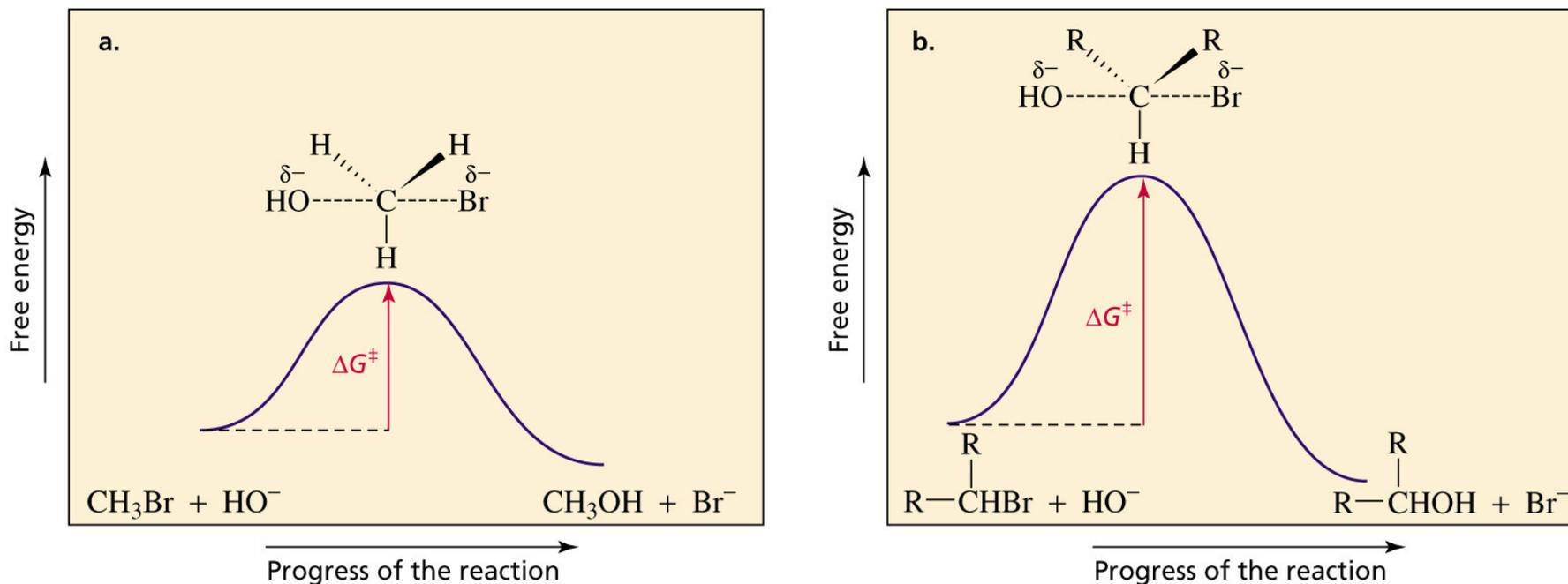
Um substituinte volumoso no substrato reduz a reatividade (velocidade): **impedimento estérico**

# Impedimento Estérico em Reações S<sub>N</sub>2



# Diagramas de Energia Potencial para S<sub>N</sub>2

## Impedimento Estérico



Diagramas da coordenada de reação

(a) reação S<sub>N</sub>2 de brometo de metila

(b) reação S<sub>N</sub>2 com um brometo de alquila impedido

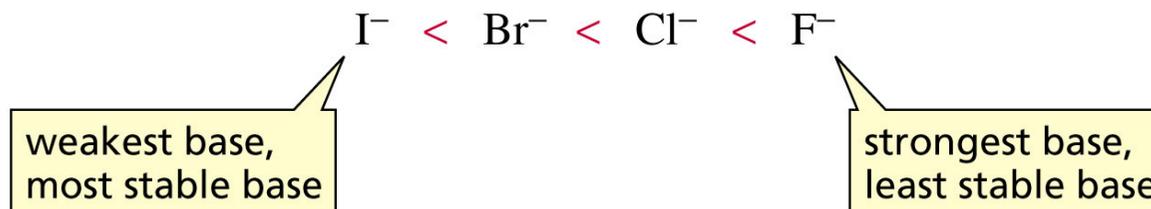
## Reatividade S<sub>N</sub>2: Grupo de Partida

				velocidades relativas
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> I	→ RCH <sub>2</sub> OH + I <sup>-</sup>	30,000
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> Br	→ RCH <sub>2</sub> OH + Br <sup>-</sup>	10,000
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> Cl	→ RCH <sub>2</sub> OH + Cl <sup>-</sup>	200
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> F	→ RCH <sub>2</sub> OH + F <sup>-</sup>	1

**Melhor Grupo Abandonador (Grupo de Partida – GP), ou seja, base mais fraca leva a maior velocidade de S<sub>N</sub>2.**

# Reatividade S<sub>N</sub>2: Grupo de Partida

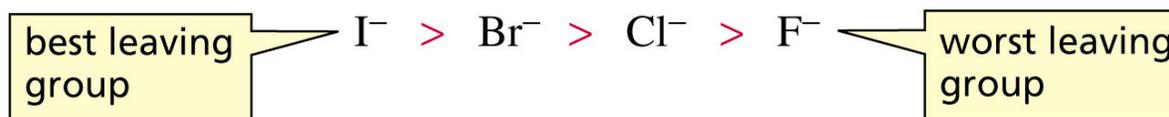
## Basicidade de Íon Haletos:



## Acidez de Haletos de Hidrogênio: $HI > HBr > HCl > HF$

Como explicar este fato experimental? Eletronegatividade?

## Qualidade de Grupo de Partida de Íons Haletos:



- quanto mais fraca a base, melhor é o GP
- quanto mais forte o ácido correspondente, melhor o GP
- estabilidade da base determina qualidade do GP

# Reatividade S<sub>N</sub>2: Grupo de Partida

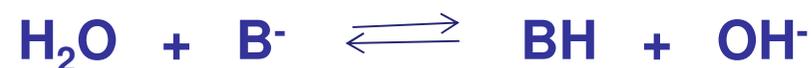
Grupo de Partida	K <sub>b</sub>
I <sup>-</sup>	6,3.10 <sup>-20</sup>
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1,0.10 <sup>-19</sup>
Br <sup>-</sup>	2,0.10 <sup>-19</sup>
Cl <sup>-</sup>	6,3.10 <sup>-17</sup>
H <sub>2</sub> O	2,0.10 <sup>-16</sup>
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6,3.10 <sup>-16</sup>
F <sup>-</sup>	1,6.10 <sup>-11</sup>
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,0.10 <sup>-10</sup>
NC <sup>-</sup>	1,6.10 <sup>-5</sup>
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	1,0.10 <sup>-4</sup>
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	32
HO <sup>-</sup>	50
H <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	1,0.10 <sup>21</sup>
H <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	~ 1,0.10 <sup>36</sup>

Eficiência
 Basicidade

## Melhor Grupo de Partida: Base Fraca

Estabilização do Ânion

- ✓ Eletronegatividade
- ✓ Ressonância
- ✓ Tamanho



$$K_b = \frac{[\text{BH}] [\text{OH}^-]}{[\text{B}^-]}$$

# Comparação entre Basicidade e Nucleofilicidade

Bases fortes são tipicamente bons nucleófilos. Entretanto, existe uma diferença fundamental entre as duas propriedades:

**Basicidade** é uma propriedade **termodinâmica**:

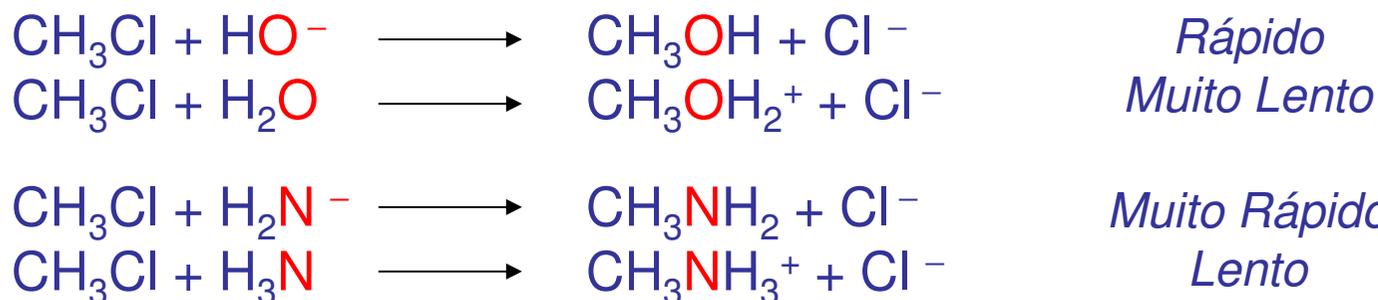


**Nucleofilicidade** é um fenômeno **cinético**:

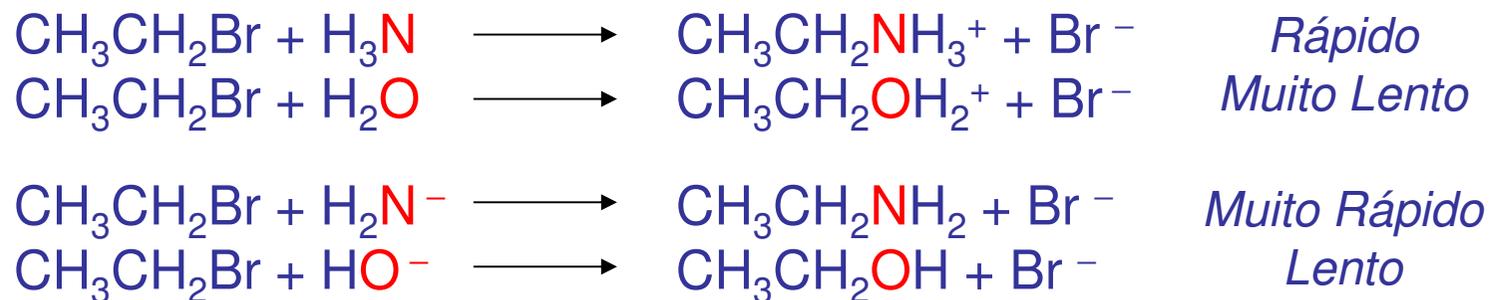


# Reatividade S<sub>N</sub>2: Influência do Nucleófilo

## Carregado X Neutro



## Eletronegatividade do Átomo Central



# A Influência do Nucleófilo nas Reações de S<sub>N</sub>2

**Table 17.14** Relative rates (water = 1) of reaction with MeBr in EtOH

Nucleophile X	pK <sub>a</sub> of HX	Relative rate
HO <sup>-</sup>	15.7	1.2 × 10 <sup>4</sup>
PhO <sup>-</sup>	10.0	2.0 × 10 <sup>3</sup>
AcO <sup>-</sup>	4.8	9 × 10 <sup>2</sup>
H <sub>2</sub> O	-1.7	1.0
ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-10	0

**Conclusão?**

# A Influência do Nucleófilo nas Reações de S<sub>N</sub>2

**Table 17.15** Relative rates (water = 1) of reaction with MeBr in EtOH

Nucleophile X	pK <sub>a</sub> of HX	Relative rate
PhS <sup>-</sup>	6.4	5.0 × 10 <sup>7</sup>
PhO <sup>-</sup>	10.0	2.0 × 10 <sup>3</sup>

**Conclusão?**

# A Influência do Nucleófilo nas Reações de S<sub>N</sub>2

**Nucleófilos com átomos centrais da mesma família  
mas de períodos diferentes**

**Nucleófilo maior é mais forte, apesar da sua basicidade ser menor**

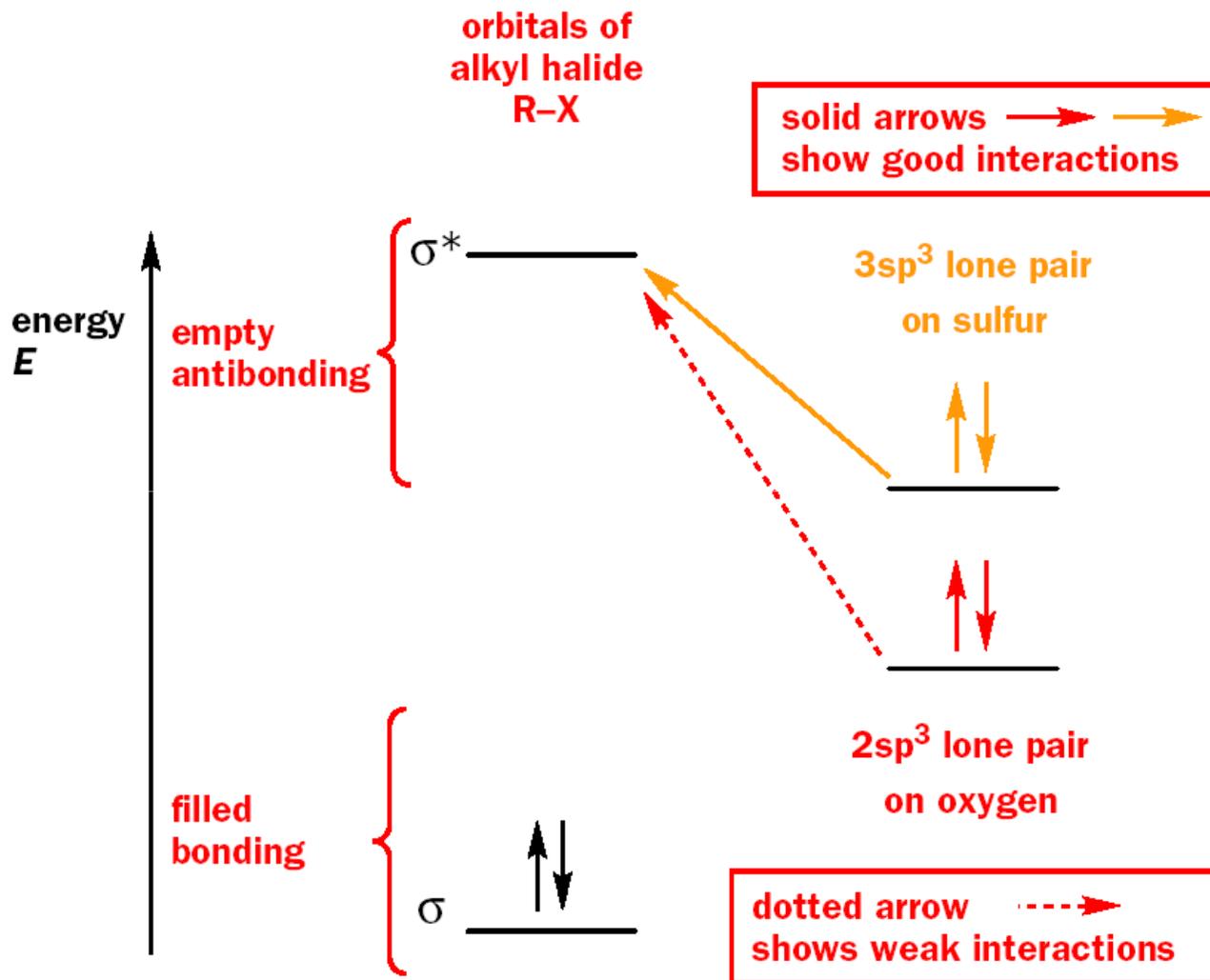


**(válido para solventes polares próticos, p. ex.: H<sub>2</sub>O e álcoois)**

**Explicações:**

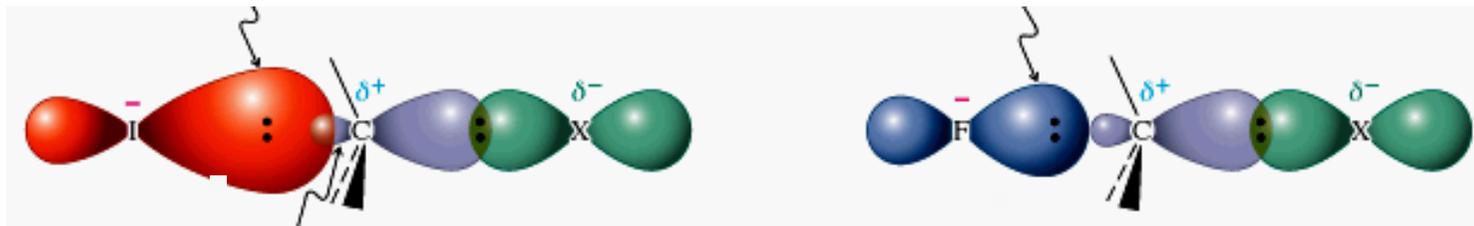
- (i) energia dos orbitais;**
- (ii) polarizabilidade (tamanho);**
- (iii) solvatação.**

# Explicação Nucleofilicidade: energia dos orbitais



# Explicação Nucleofilicidade: polarizabilidade

**Polarizabilidade:** Proporcional ao Raio Atômico



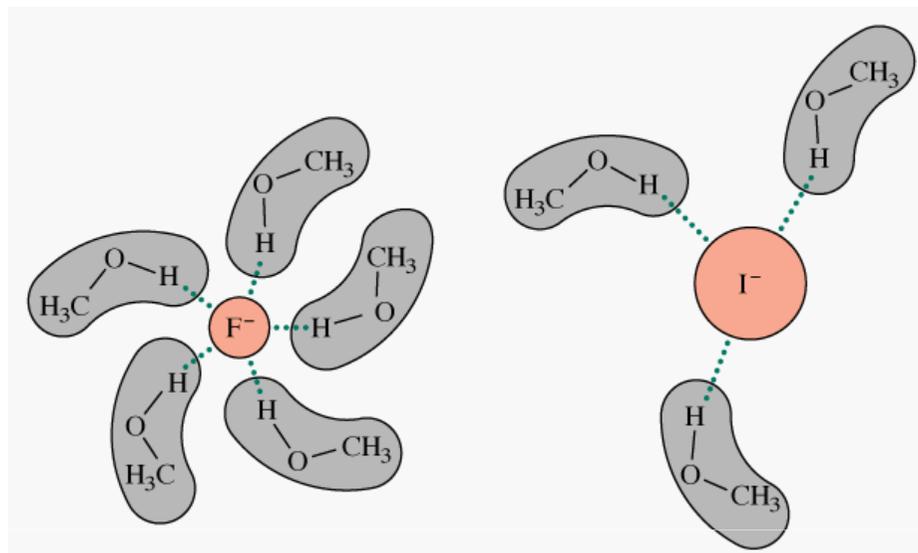
**Porém:** Reatividade depende do SOLVENTE



**Efeito de Solvente. Não Polarizabilidade**

# Explicação Nucleofilicidade: **solvatação**

## Solvatação de **Nu:<sup>-</sup>** por Solventes Próticos

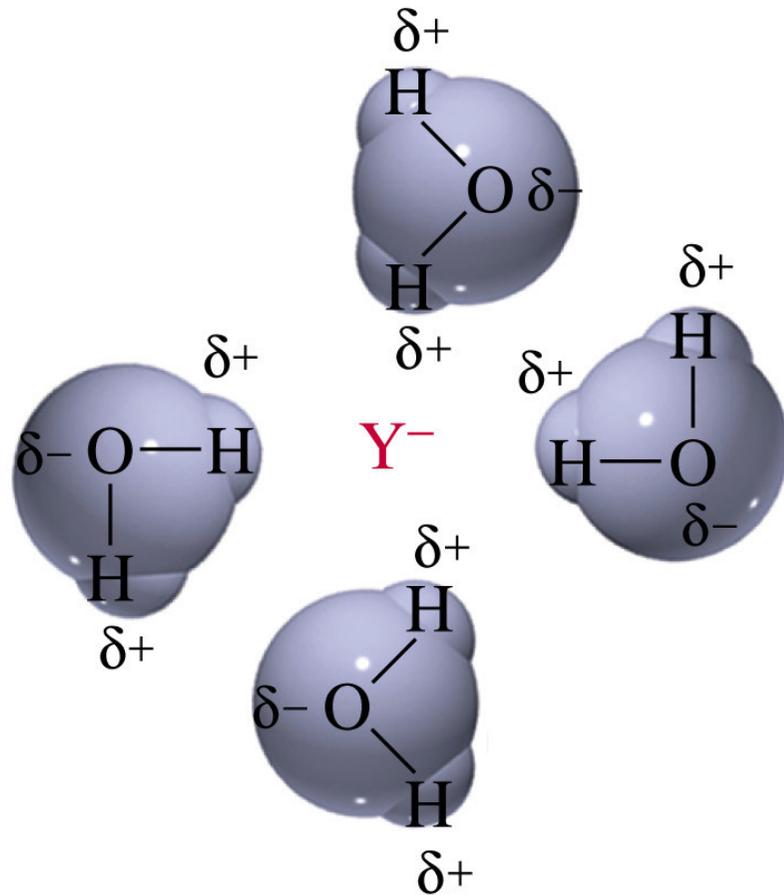


Fluoreto (alta densidade de carga) é mais solvatado que iodeto (baixa densidade de carga):

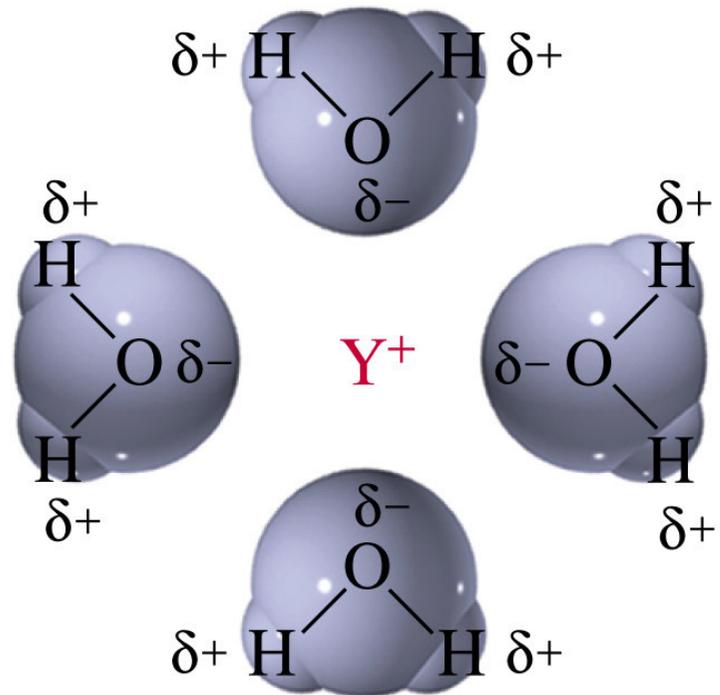
- Assim, iodeto fica “mais livre” e mais nucleofílico;
- Solvatação estabiliza mais o fluoreto,
- maior energia de ativação devido à “dessolvatação” necessário para chegar ao estado de transição (ET);
- ET possui menor densidade de carga que o fluoreto e é menos solvatado.

# Solvatação de Íons por um Solvente Polar Prótico

• Interação íon-dipolo e ligações de hidrogênio



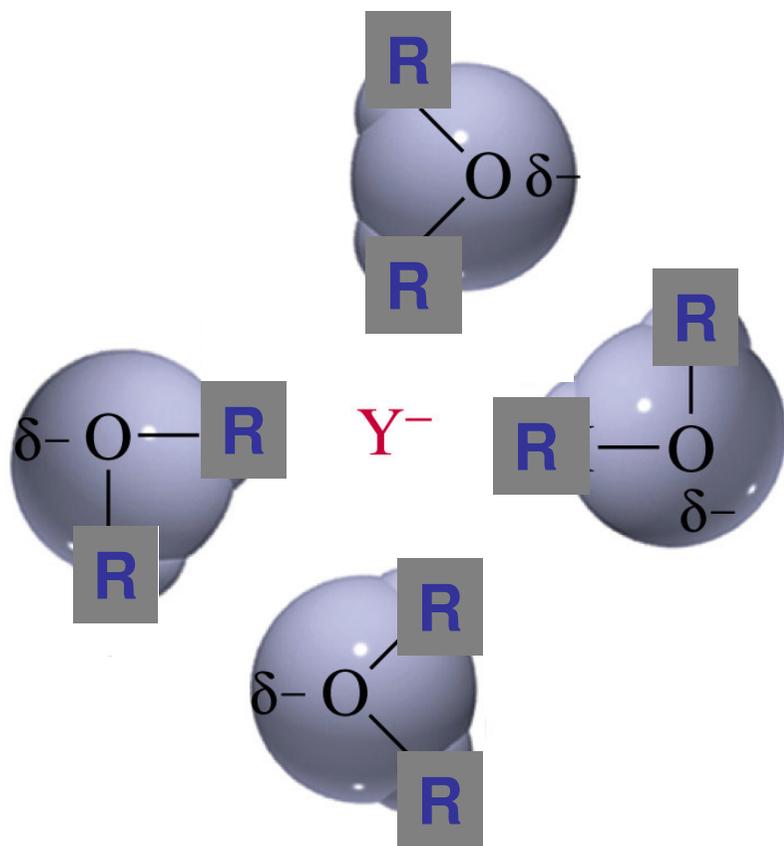
Estabilização de ânions através de ligações de hidrogênio



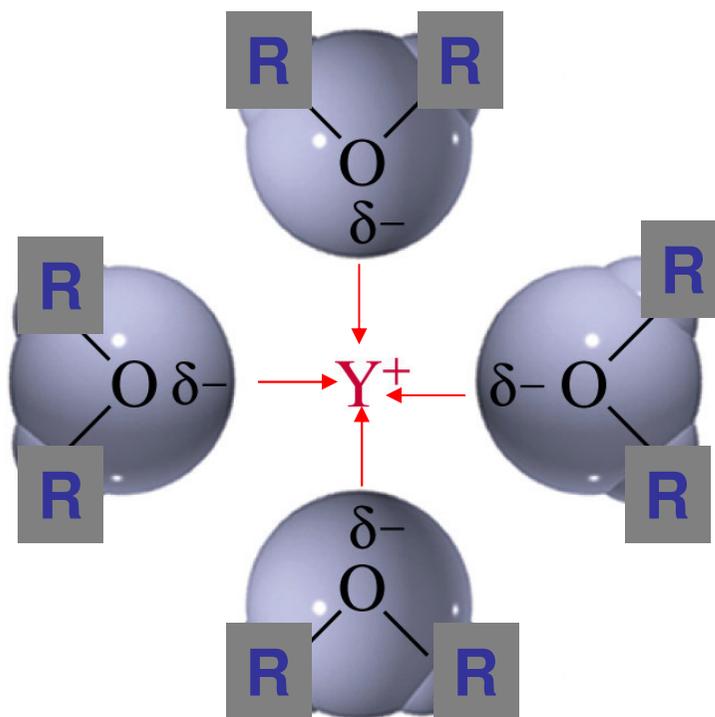
Estabilização de cátions através de interações íon – dipolo

# Solvatação de Íons por um Solvente Polar Aprótico

- Somente interação íon-dipolo



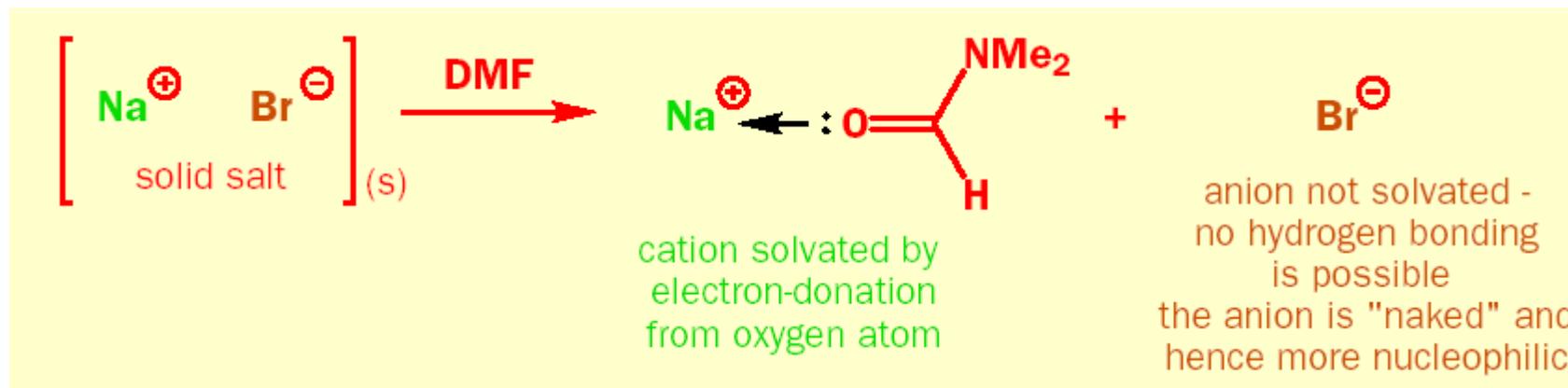
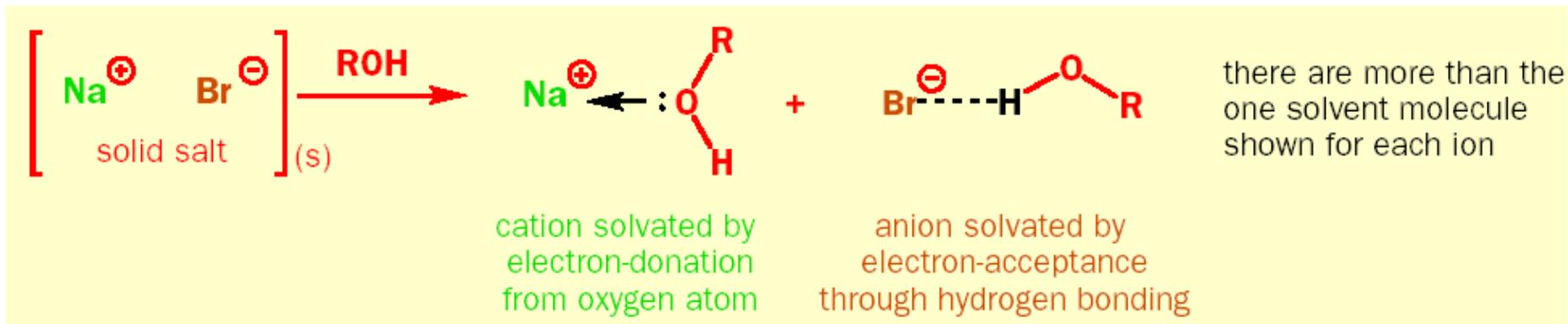
Estabilização de ânions **não** é possível: **não pode** formar **ligações de hidrogênio**



Estabilização de cátions através de interações íon - dipolo

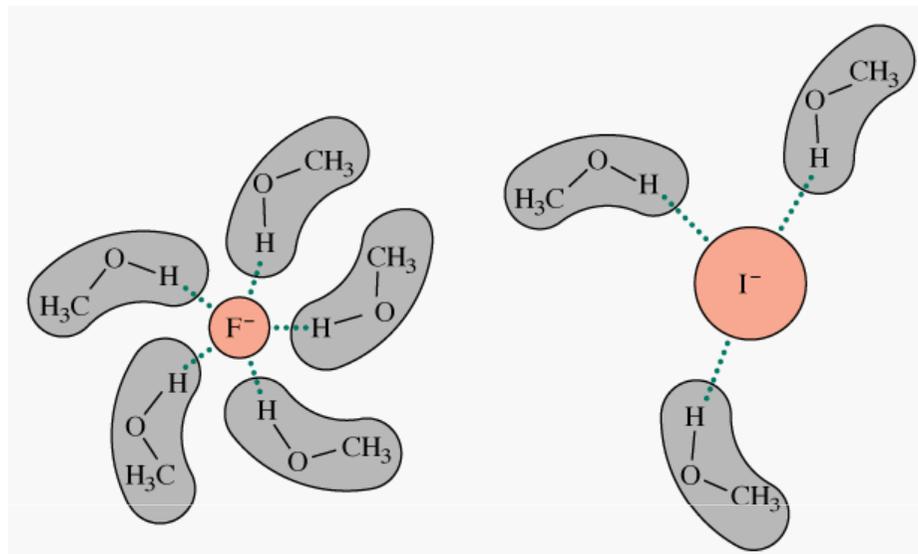
**Table 10.7 The Dielectric Constants of Some Common Solvents**

Solvent	Structure	Abbreviation	Dielectric constant ( $\epsilon$ , at 25 °C)	Boiling point (°C)
<i>Protic solvents</i>				
Water	H <sub>2</sub> O	—	79	100
Formic acid	HCOOH	—	59	100.6
Methanol	CH <sub>3</sub> OH	MeOH	33	64.7
Ethanol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	EtOH	25	78.3
<i>tert</i> -Butyl alcohol	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	<i>tert</i> -BuOH	11	82.3
Acetic acid	CH <sub>3</sub> COOH	HOAc	6	117.9
<i>Aprotic solvents</i>				
Dimethyl sulfoxide	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	DMSO	47	189
Acetonitrile	CH <sub>3</sub> CN	MeCN	38	81.6
Dimethylformamide	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCHO	DMF	37	153
Hexamethylphosphoric acid triamide	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N] <sub>3</sub> PO	HMPA	30	233
Acetone	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	Me <sub>2</sub> CO	21	56.3
Dichloromethane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	9.1	40
Tetrahydrofuran		THF	7.6	66
Ethyl acetate	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	EtOAc	6	77.1
Diethyl ether	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	4.3	34.6
Benzene		—	2.3	80.1
Hexane	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—	1.9	68.7

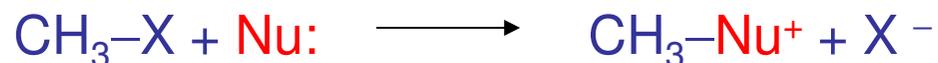


# Explicação Nucleofilicidade: **solvatação**

Solvatação de **Nu:<sup>-</sup>** por Solventes Próticos



**Porém:** Reação com Nucleófilos Neutros de Periodos Diferentes



*Reatividade:*



Solvatação pouco importante  $\Rightarrow$  **Energia dos orbitais e/ou Polarizabilidade**

# Efeito do Solvente sobre Nucleofilicidade

**Solventes próticos** solvatam bem ânions:

ligação de hidrogênio mais fortes entre o solvente e base forte (alta densidade de carga): NUC baixa para base forte.

- fluoreto (**fortes interações** de ligação de hidrogênio) é nucleófilo **fraco** em solventes polares próticos;

**Solventes polares apróticos**, não solvatam ânions:

facilitam as reações  $S_N2$  de nucleófilos iônicos,

- fluoreto é nucleófilo **forte** nestes solventes

Para **NUC neutros**:

- a nucleofilicidade pode ser explicado pela **penergia dos orbitais e/ou pela polarizibilidade** do átomo central do NUC.

# Reatividade S<sub>N</sub>2: Influência do Nucleófilo

✓ **Átomo Central do Mesmo Período:**  
Nucleofilicidade = Basicidade

✓ **Átomo Central da Mesma Família:**  
Nucleofilicidade = **energia dos orbitais (EO)**  
**polarizabilidade, menor solvatação.**

✓ **Grupo de Partida:**  
Melhor = ↓ Basicidade

Velocidades Relativas da Reação de Vários Nucleófilos com Iodometano em Metanol	
Nucleófilo	Velocidade Relativa
CH <sub>3</sub> OH	1
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	~ 32
F <sup>-</sup>	500
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3\text{CO}^- \end{array}$	20,000
Cl <sup>-</sup>	23,500
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	219,000
NH <sub>3</sub>	316,000
CH <sub>3</sub> SCH <sub>3</sub>	347,000
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	603,000
Br <sup>-</sup>	617,000
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	1,950,000
CH <sub>3</sub> SeCH <sub>3</sub>	2,090,000
CN <sup>-</sup>	5,010,000
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> As	7,940,000
I <sup>-</sup>	26,300,000
HS <sup>-</sup>	100,000,000

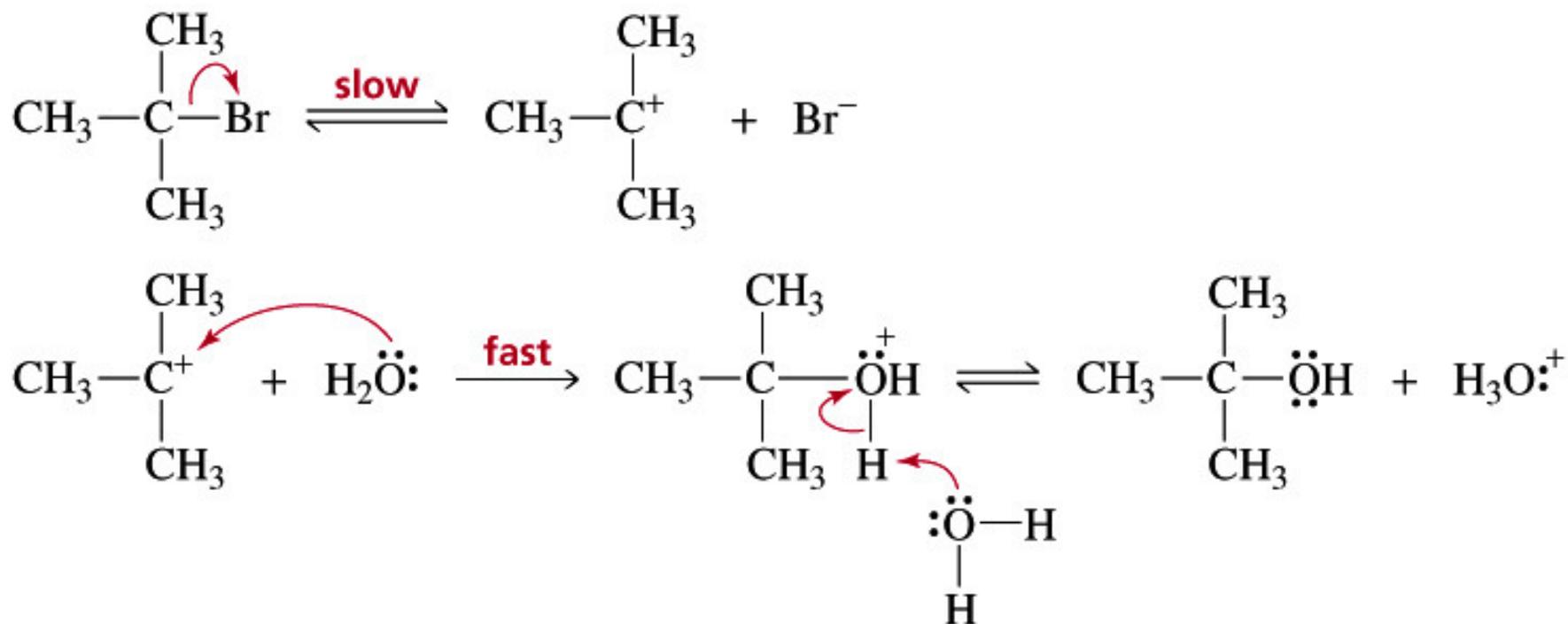
# Reações de Substituição Nucleofílica de Primeira Ordem: $S_N1$

## Evidências Experimentais da Reação $S_N1$ :

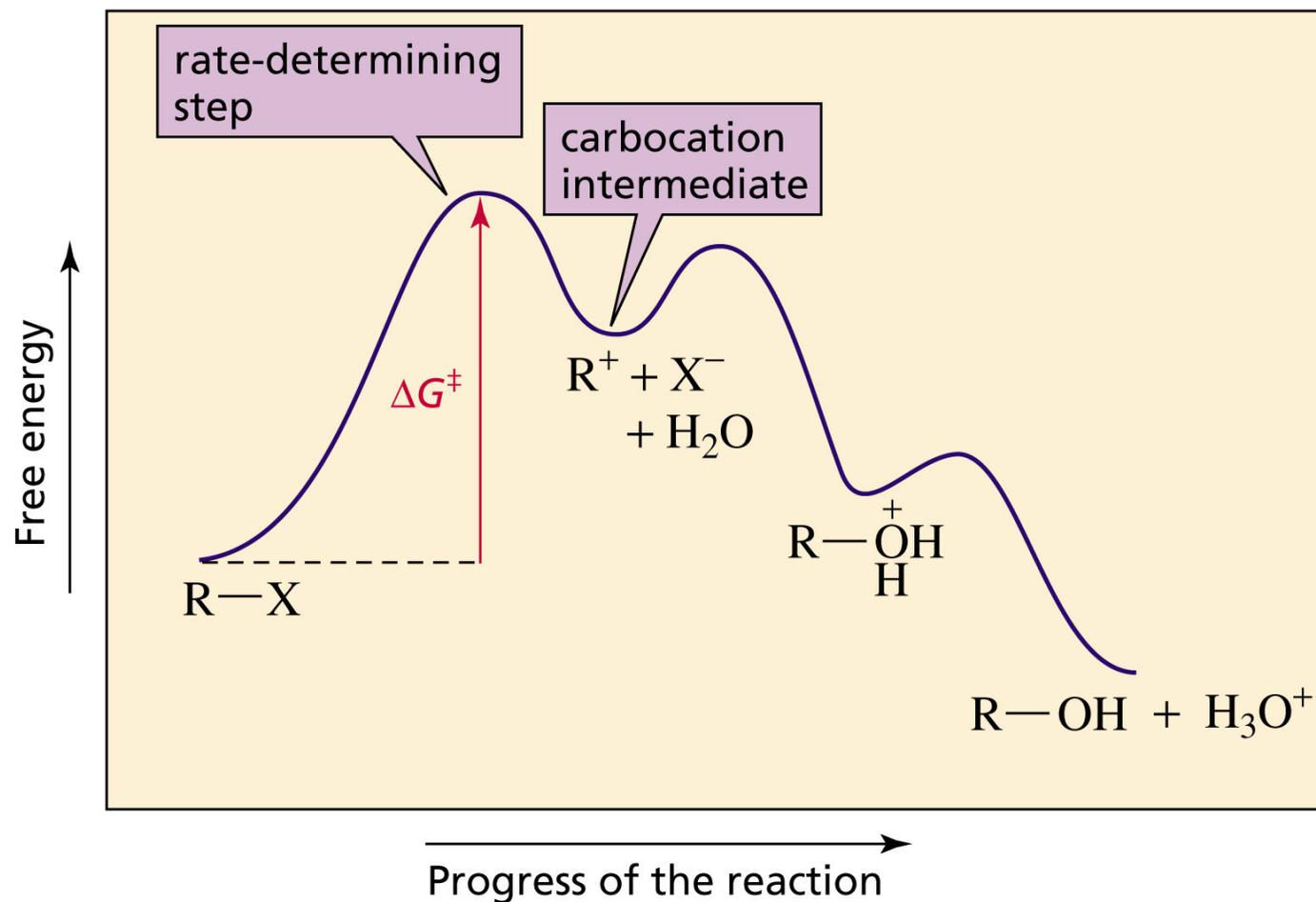
1. A velocidade de reação depende somente da concentração do haleto de alquila.
2. A velocidade de reação é aumentada pela presença de grupos volumosos no haleto de alquila.
3. Na substituição de haletos de alquila quirais, é obtida uma mistura racêmica como produto de reação.

# Mecanismo da Substituição Nucleofílica de Primeira Ordem: S<sub>N</sub>1

## Mecanismo da Reação S<sub>N</sub>1:



# Diagrama da Coordenada de Reação para S<sub>N</sub>1

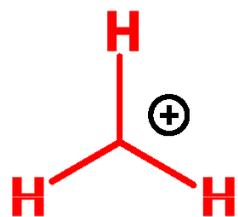


Reatividade relativa em reações S<sub>N</sub>1: haleto **3° > 2° >>> 1°**

• *relacionado à estabilidade do carbocátion intermediário formado.*

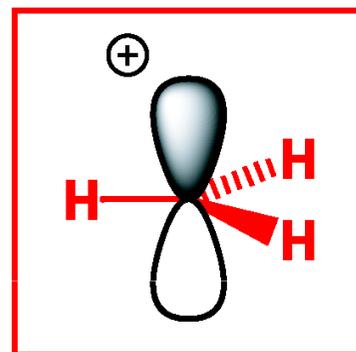
# Características dos Carbocátions

6 elétrons de valência, altamente reativos, intermediários em reações orgânicas, carbono  $sp^2$ .



methyl  
cation

planar trigonal  
 $sp^2$  carbon atom

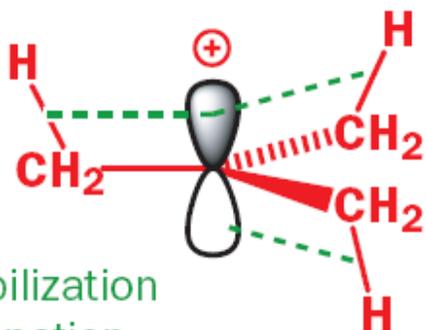


empty p orbital

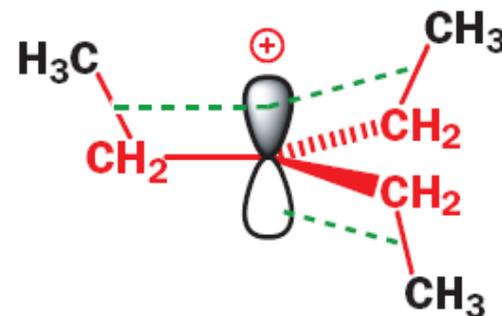
two electrons in  
each C–H bond



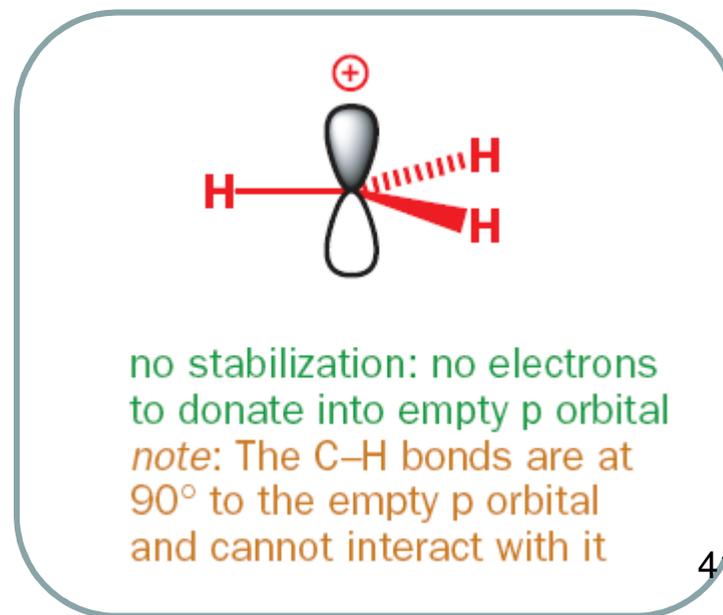
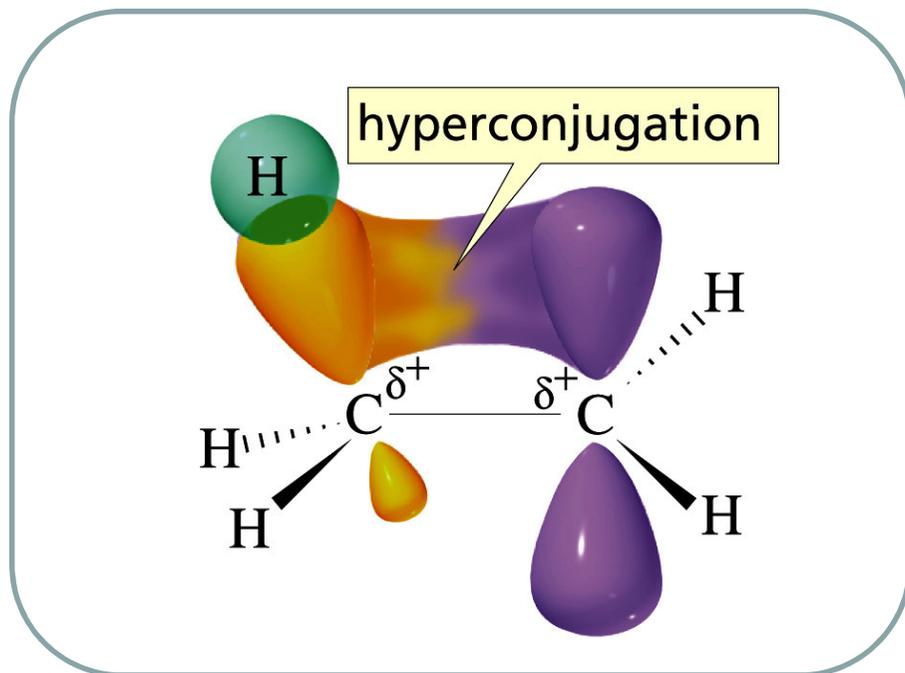
# Estabilização de Carbocátions: Hiperconjugação



extra stabilization  
from  $\sigma$  donation  
into empty p orbital  
of planar carbocation



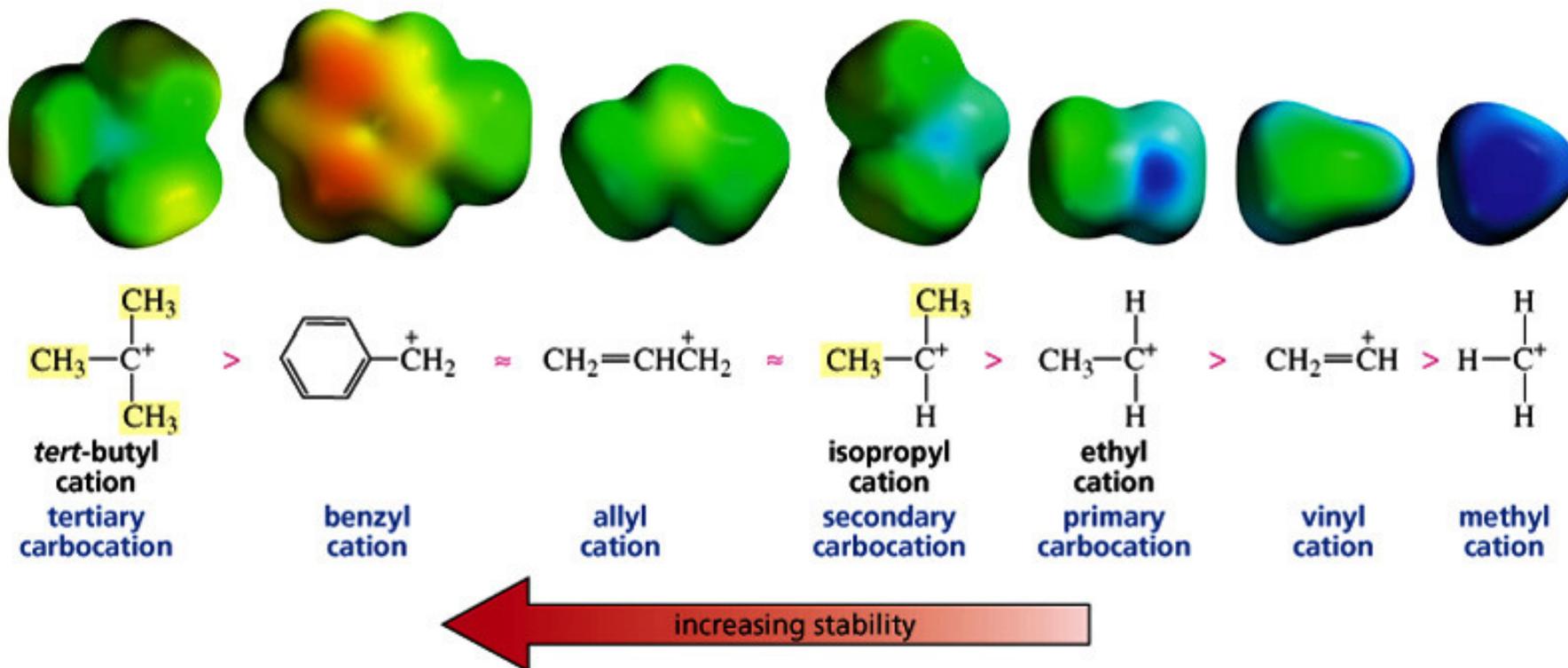
extra stabilization  
from  $\sigma$  donation  
into empty p orbital  
of planar carbocation



no stabilization: no electrons  
to donate into empty p orbital  
*note: The C-H bonds are at  
90° to the empty p orbital  
and cannot interact with it*

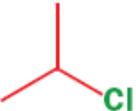
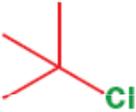
# Estabilidade de Carbocátions

relative stabilities of carbocations

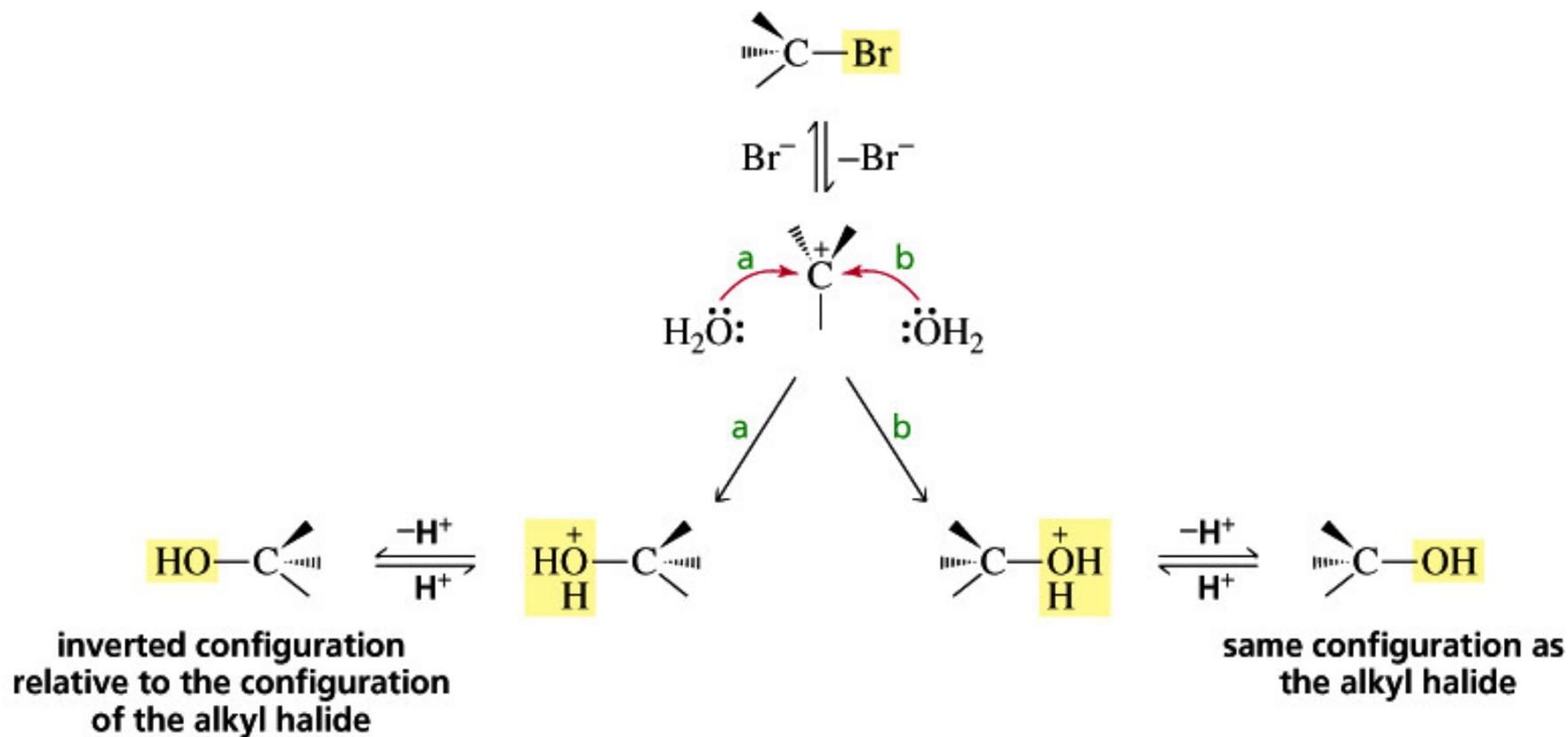


# Velocidade Relativa em Reações de Solvólise

**Table 17.8** Rates of solvolysis of alkyl chlorides in 50% aqueous ethanol at 44.6 °C

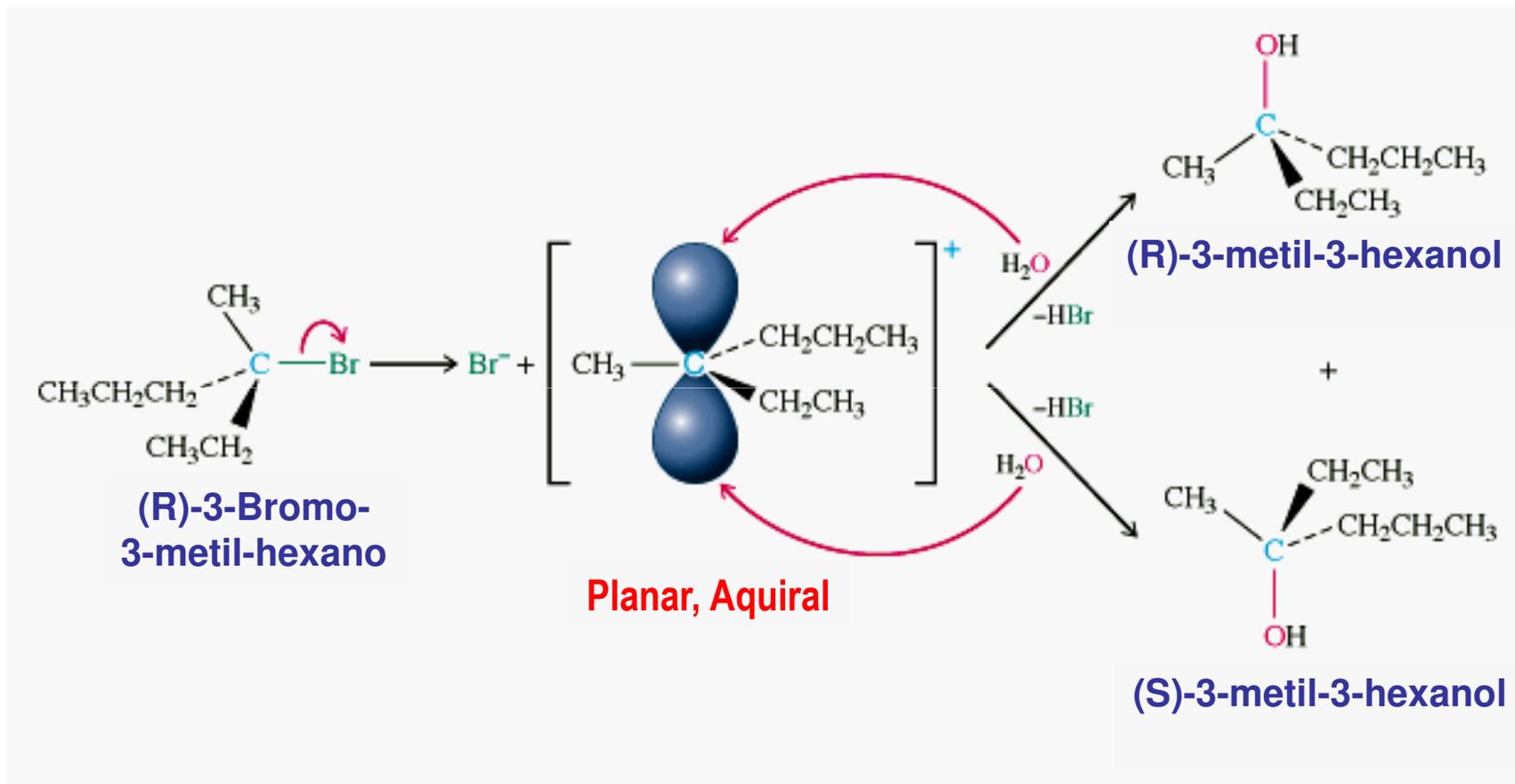
Compound	Relative rate	Comments
	0.07	primary chloride: probably all S <sub>N</sub> 2
	0.12	secondary chloride: can do S <sub>N</sub> 1 but not very well
	2 100	tertiary chloride: very good at S <sub>N</sub> 1
	1.0	primary but allylic: S <sub>N</sub> 1 all right
	91	allylic cation is secondary at one end
	130 000	allylic cation is tertiary at one end: compare with 2100 for simple tertiary
	7 700	primary but allylic and benzylic

# A Estereoquímica de Reações S<sub>N</sub>1



O carbocátion intermediário da reação leva à formação de dois estereoisômeros (enantiômeros) no caso de reagentes com um carbono quiral.

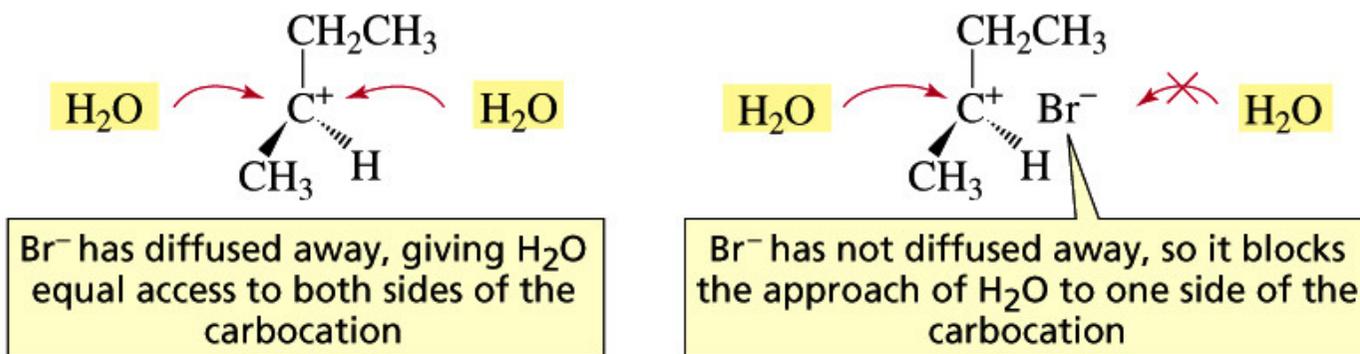
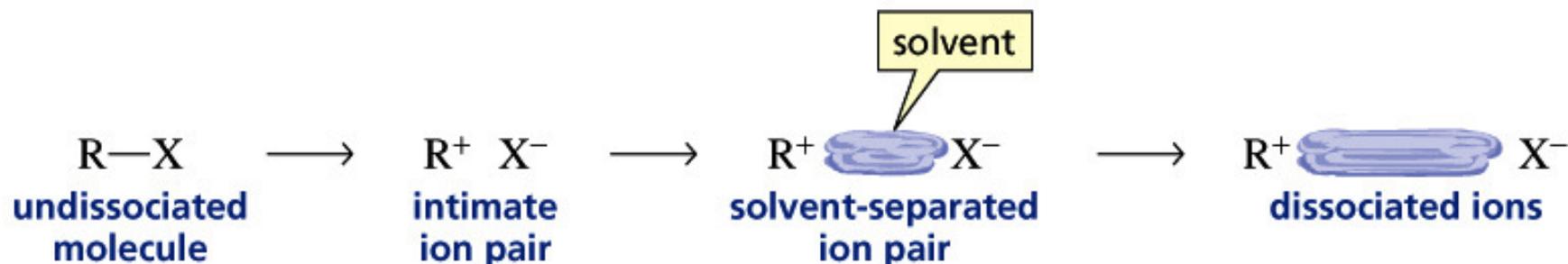
# A Estereoquímica de Reações S<sub>N</sub>1



**Mistura Racêmica**



# A Estereoquímica de Reações S<sub>N</sub>1: Efeito da Solvatação



- **Extensão da inversão** depende do grupo de partida, estabilidade do carbocátion, qualidade do nucleófilo e do solvente.
- **NUNCA** pode ocorrer **retenção** da configuração.

# O Efeito do Grupo de Partida e do Nucleófilo em uma Reação $S_N1$

relative reactivities of alkyl halides in an  $S_N1$  reaction



Quando **melhor** o GP maior a velocidade da reação

• *Efeito análogo ao na  $S_N2$  (na  $S_N1$  o efeito do GP é maior, por quê?)*

O nucleófilo **não** tem efeito sobre a reação  $S_N1$ :

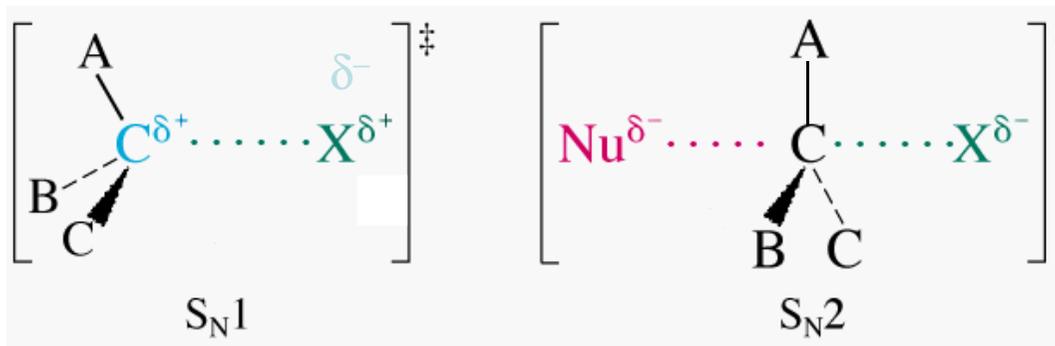
- ‘**qualidade**’ e **concentração** do NUC **não** influenciam a velocidade;
- **ataque nucleofílico não** ocorre no **passo limitante**.

# Efeito do Grupo de Partida em $S_N1$ e de $S_N2$

**Table 17.13** Halide leaving groups in the  $S_N1$  and  $S_N2$  reactions

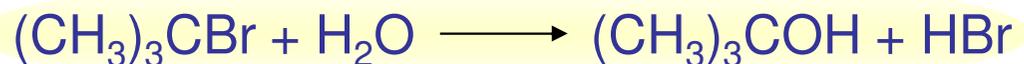
Halide (X)	Strength of C–X bond, <sup>1</sup> kJ mol <sup>-1</sup>	pK <sub>a</sub> of HX
fluorine	118	+3
chlorine	81	-7
bromine	67	-9
iodine	54	-10

# O Efeito do Solvente em Reações S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2



## ✓ Polaridade do Solvente

### S<sub>N</sub>1



### Meio

H<sub>2</sub>O  
H<sub>2</sub>O/Acetona 1:9

### Velocidade Relativa

400.000  
1

## ✓ Prótico X Aprótico

### S<sub>N</sub>2



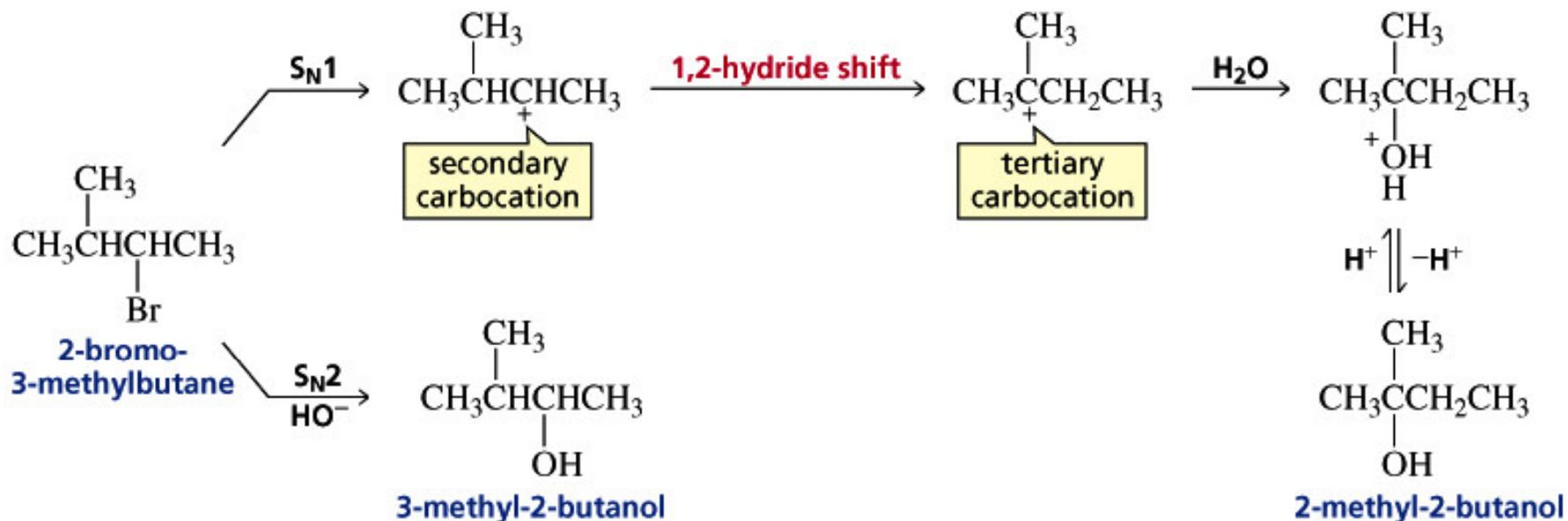
### Meio

CH<sub>3</sub>OH  
HCONH<sub>2</sub>  
HCONHCH<sub>3</sub>  
HCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

### Velocidade Relativa

1  
12,5  
45,3  
1.200.000  
50

# Ocorrência de Rearranjos em Reações S<sub>N</sub>1

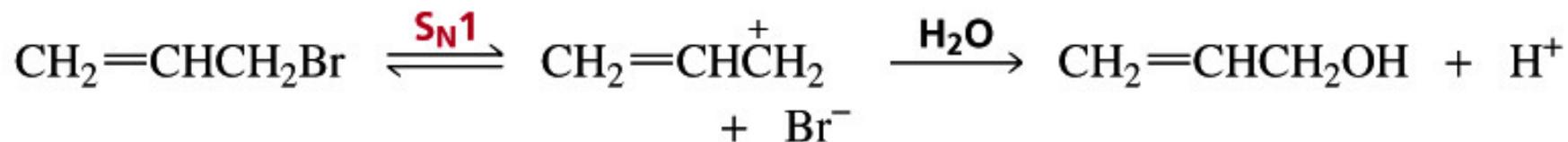
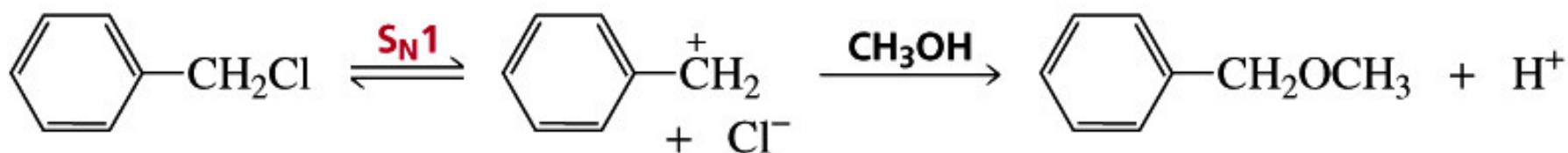


Como na reação S<sub>N</sub>1 se forma um carbocátion intermediário, há a possibilidade de rearranjos para o carbocátion mais estável (Rearranjo de Wagner – Meerwein).

# Reatividade S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2 de Haletos de Benzila e Alila

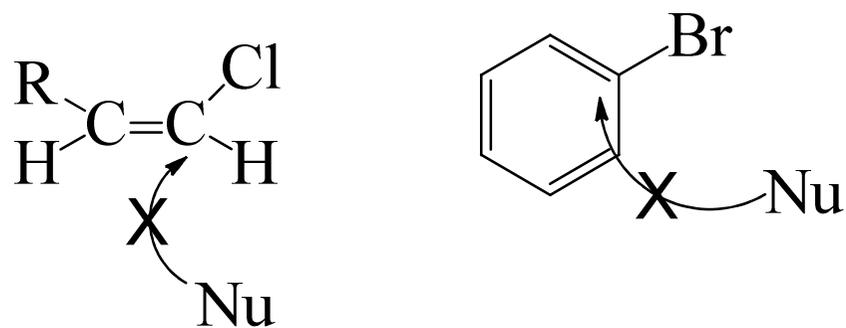


Haletos de benzila e alila reagem rapidamente por S<sub>N</sub>2 (conjugação no estado de transição) e S<sub>N</sub>1 (formação de carbocátions estáveis).



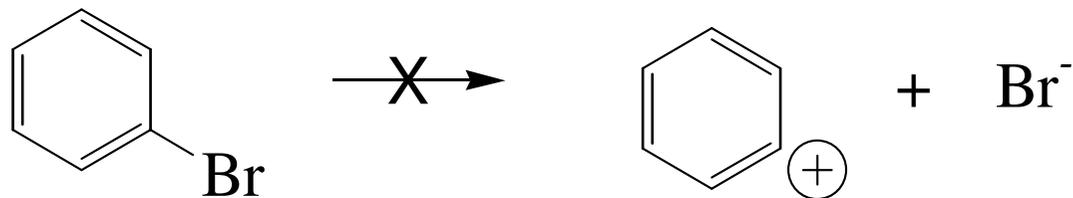
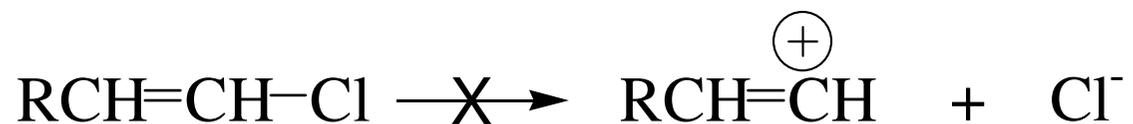
# Reatividade S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2 de Haletos de Arila e Vinila

Haletos de vinila e arila não sofrem S<sub>N</sub>2: Impedimento estérico e alta densidade eletrônica.



Ocorre substituição nucleofílica em derivados aromáticos, porém, não pelo mecanismo S<sub>N</sub>2.

Haletos de vinila e arila não sofrem S<sub>N</sub>1: Baixa estabilidade dos Carbocátions.

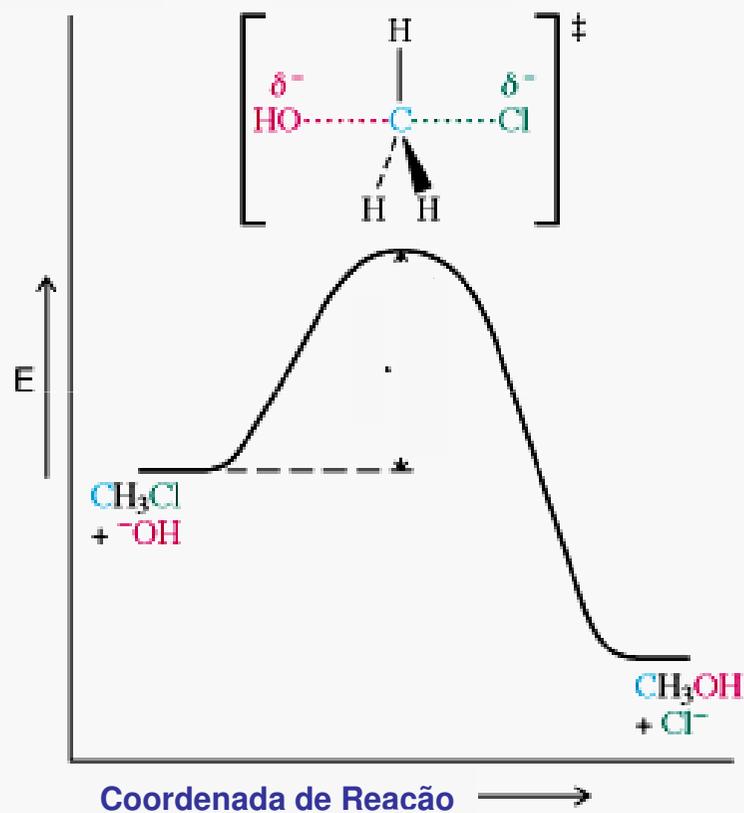


## Comparação entre S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2

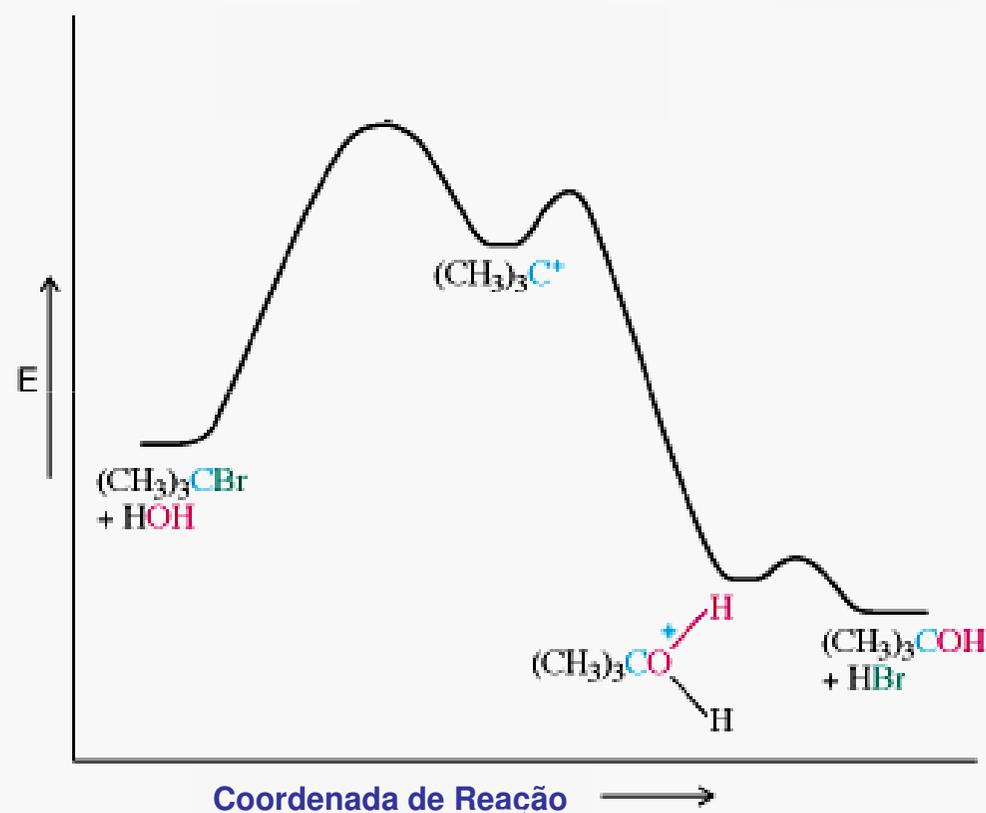
	S <sub>N</sub> 2	S <sub>N</sub> 1
Cinética:	Segunda ordem	Primeira-ordem
Estereoquímica:	Inversão	Racemização
Rearranjo:	Não Ocorre	Pode Ocorrer
Reatividade:	CH <sub>3</sub> W > 1° > 2° > 3°	3° > 2° > 1° > CH <sub>3</sub> W
Aplicações Em Síntese:	Muito Útil	Pouco Útil

# Diagramas da Coordenada de Reação para $S_N2$ e $S_N1$

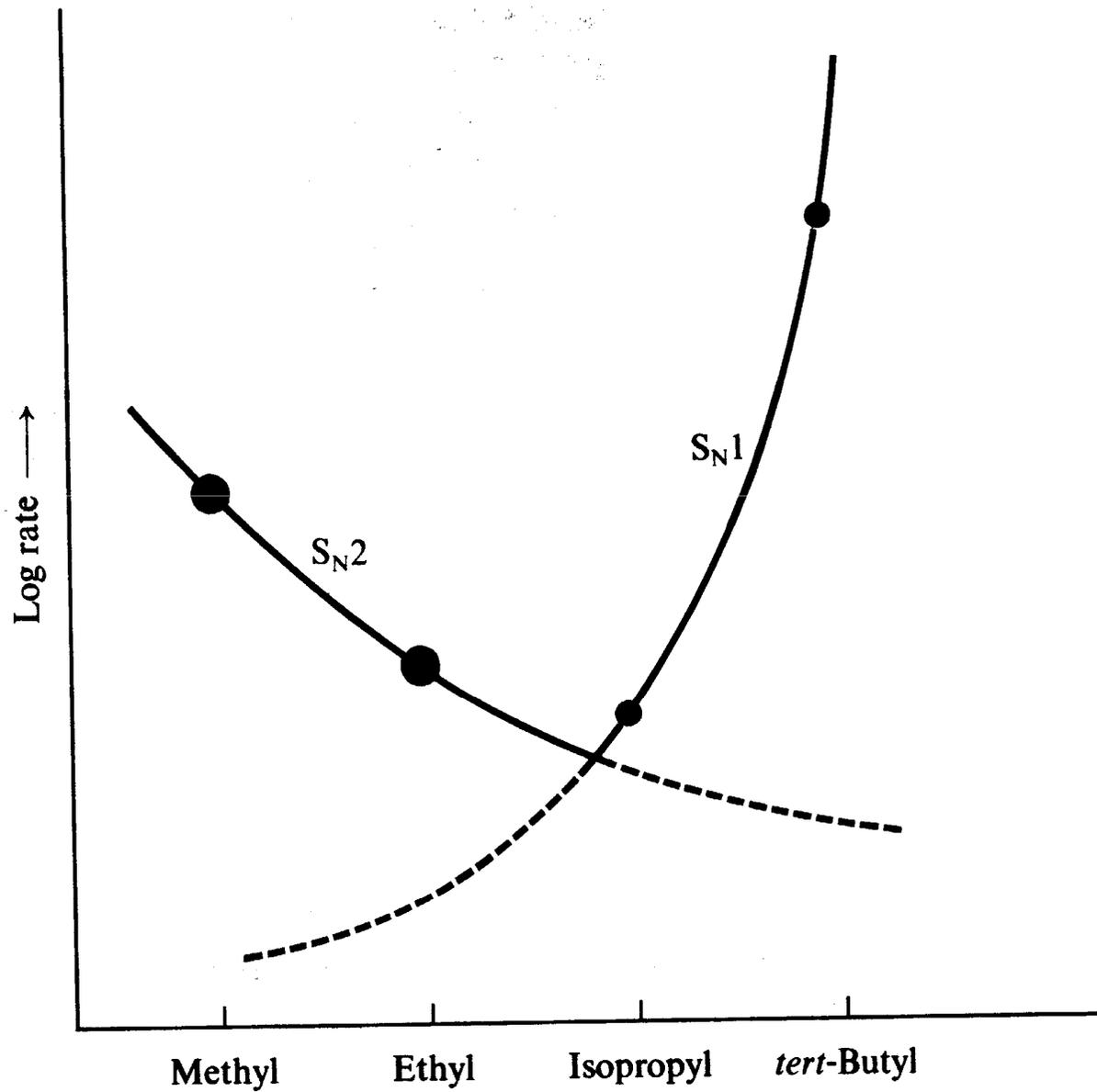
## $S_N2$



## $S_N1$



# Comparação entre $S_N1$ e $S_N2$



# Comparação entre $S_N1$ e $S_N2$

## Grupo de Partida

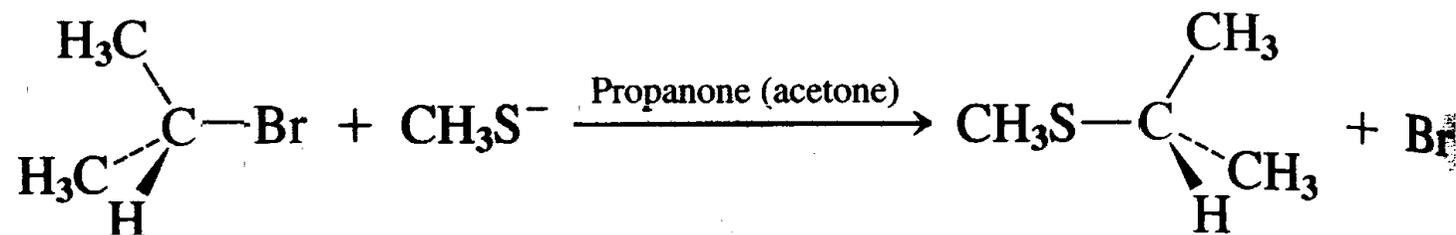
Tem pouco efeito em qual mecanismo é predominante. Por quê?

## Nucleófilo

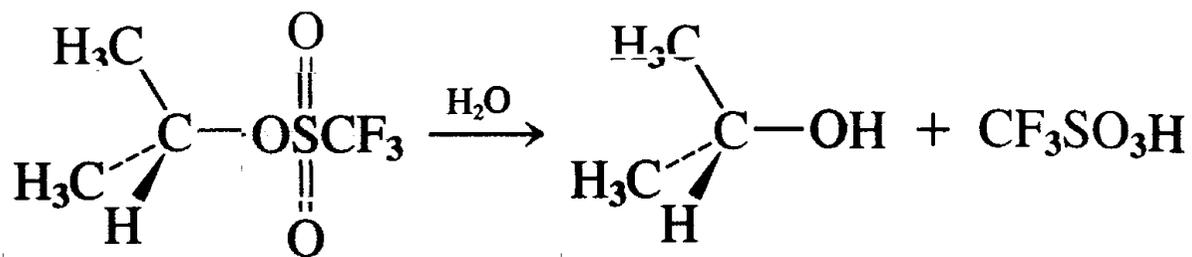
- Alta concentração:  $S_N2$     Baixa concentração:  $S_N1$
- Nucleófilo Forte:  $S_N2$     Nucleófilo Fraco:  $S_N1$

# Sistemas Secundários reagem tanto pelo Mecanismo S<sub>N</sub>1 quanto pelo S<sub>N</sub>2

S<sub>N</sub>2: Bom nucleófilo e solvente polar aprótico

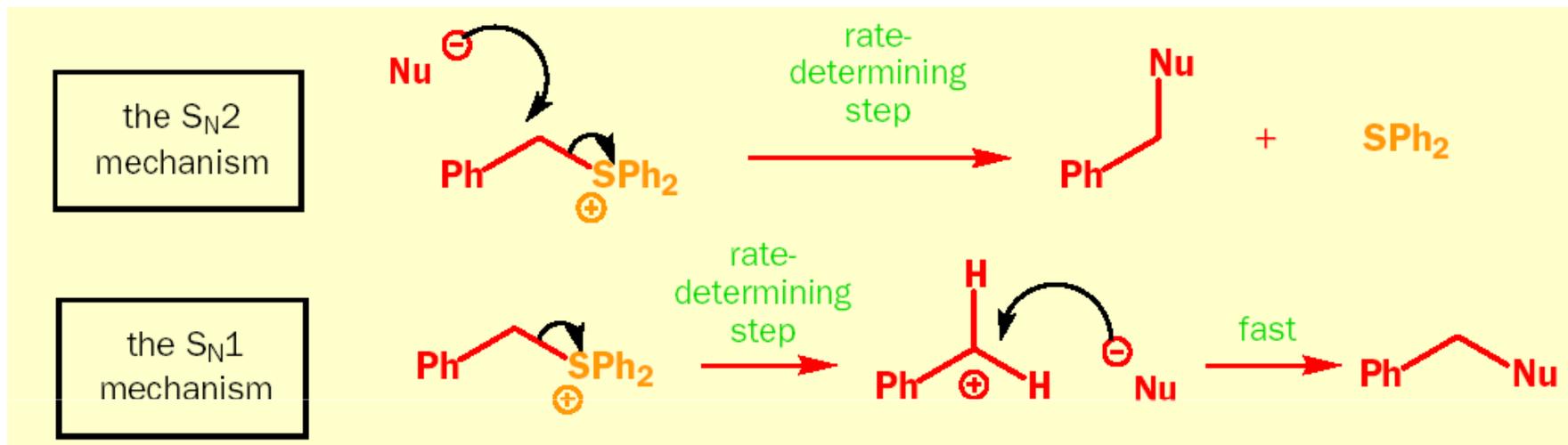


S<sub>N</sub>1: Nucleófilo ruim e solvente polar prótico, GP muito boa



# Comparação entre S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2

Substrato secundários podem reagir por S<sub>N</sub>1 ou por S<sub>N</sub>2



**Table 17.5** Rate of reaction ( $10^5 k, \text{s}^{-1}$ ) of nucleophiles with PhCH<sub>2</sub>S<sup>+</sup>Ph<sub>2</sub>

Nucleophile	AcO <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	PhO <sup>-</sup>	HO <sup>-</sup>	PhS <sup>-</sup>
rate	3.9	4.0	3.8	74	107

# Concorrência entre Reações $S_N1$ e $S_N2$

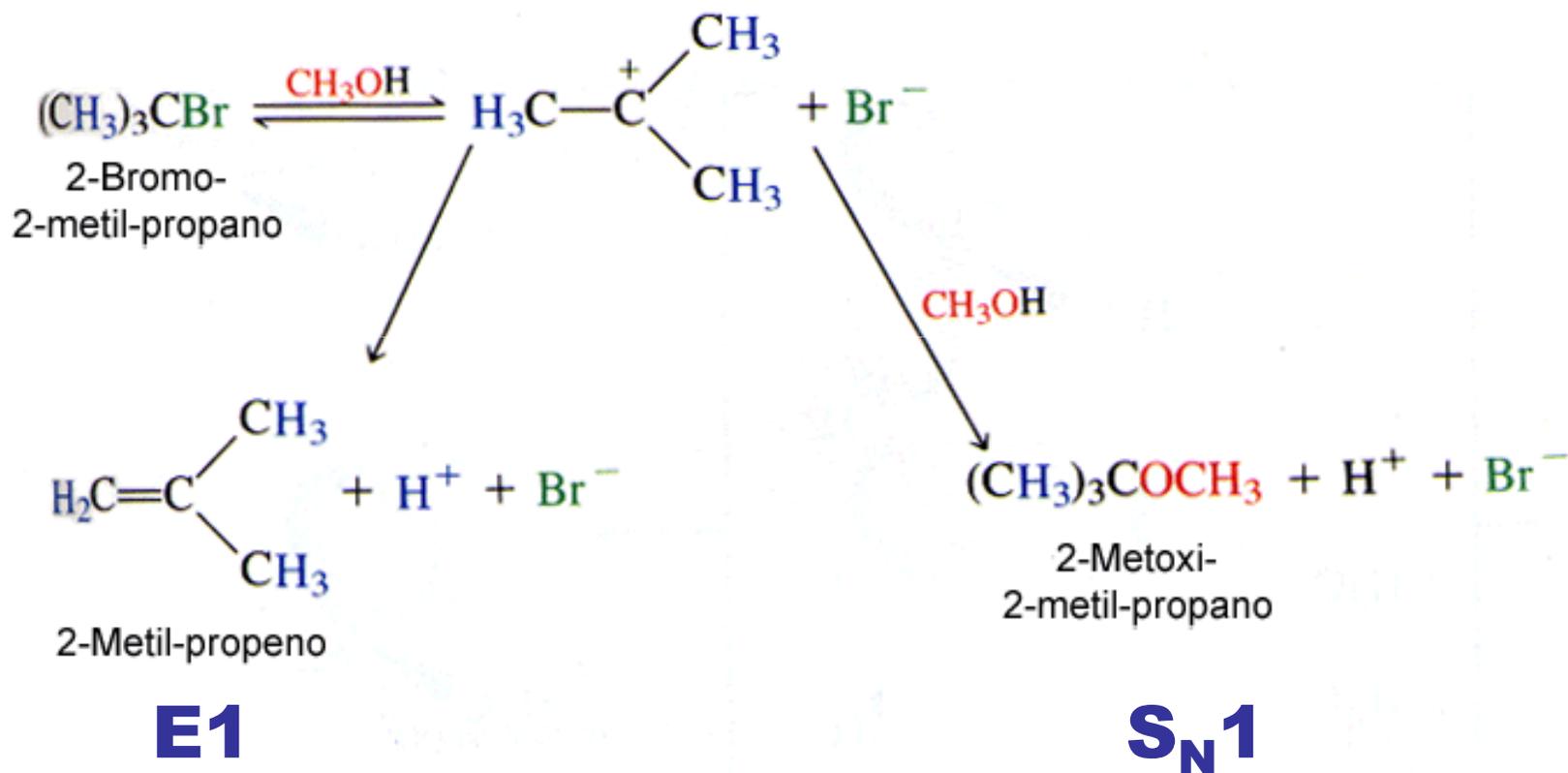
Resumo

	$S_N1$	$S_N2$
$RCH_2X$	Não	Favorecida
$R_2CHX$	Alílica e Benzílica	Concorrência com E2
$R_3CX$	Favorecida em Solventes Próticos	Não

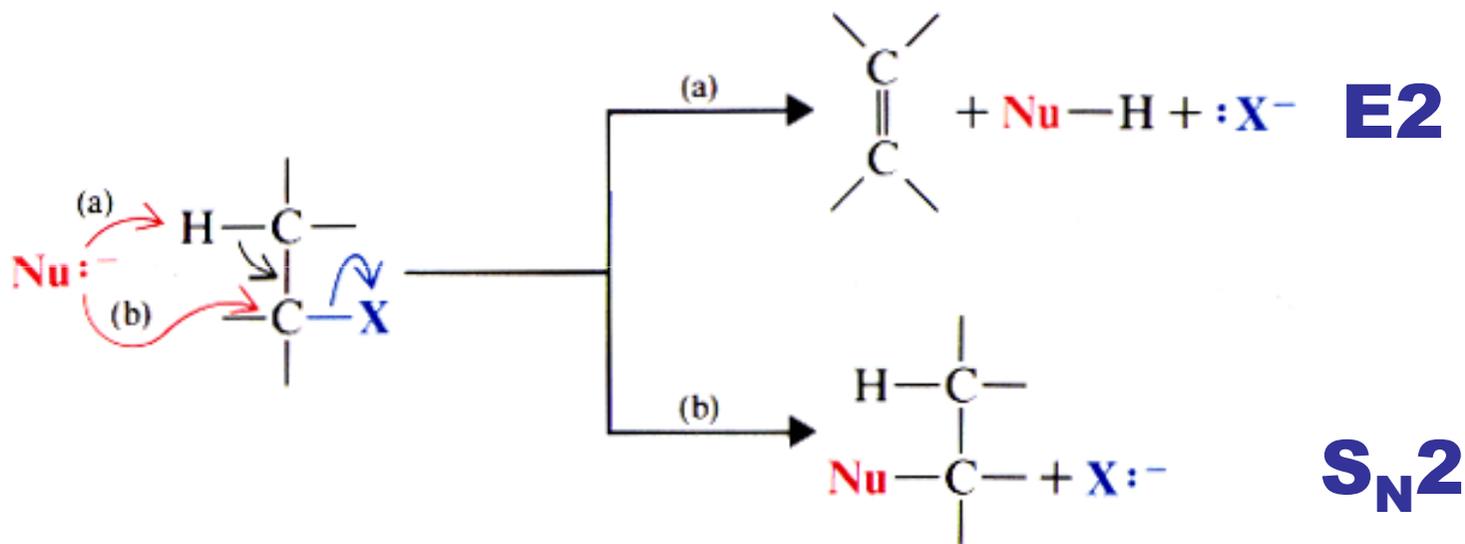
## $R_2CHX$ : $S_N1/S_N2$

- ✓ Grupo de Partida ( $\uparrow$ ) :  $S_N1$
- ✓ Nucleófilo ( $\uparrow$ ) :  $S_N2$
- ✓ Solvente Prótico (Polaridade  $\uparrow$ ):  $S_N1$
- ✓ Solvente Aprótico:  $S_N2$

# Concorrência entre Substituição e Eliminação E1 e S<sub>N</sub>1

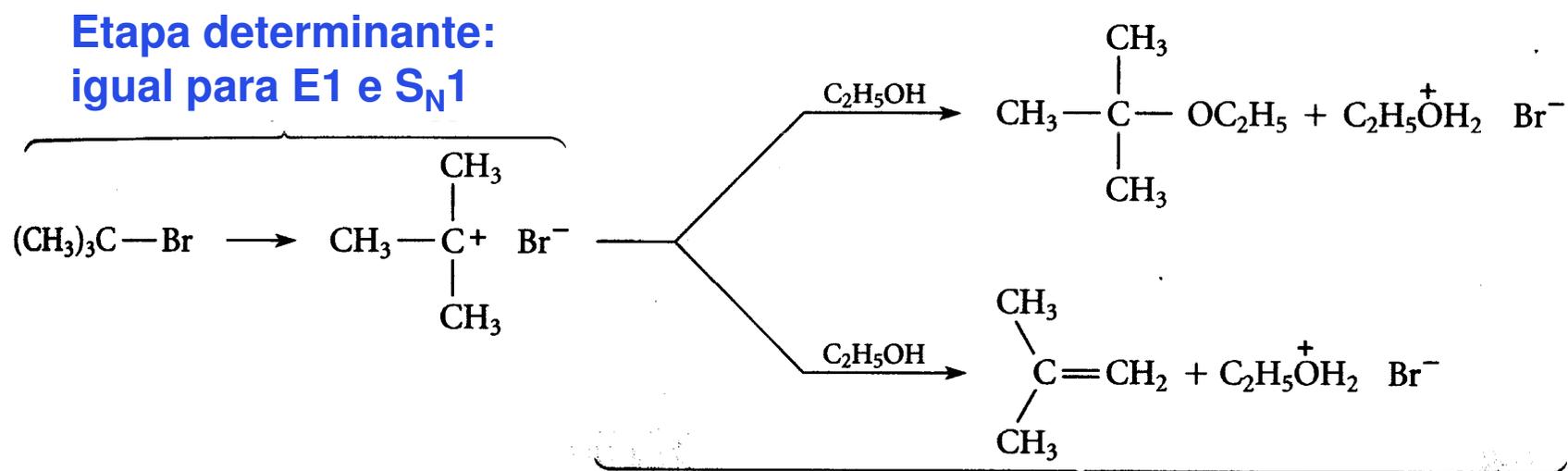


# Concorrência entre Substituição e Eliminação E2 e S<sub>N</sub>2



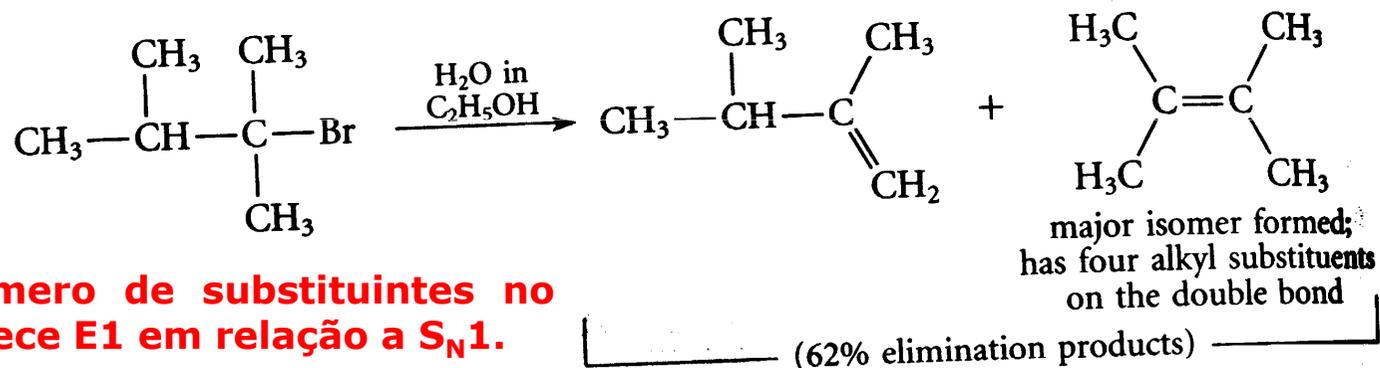
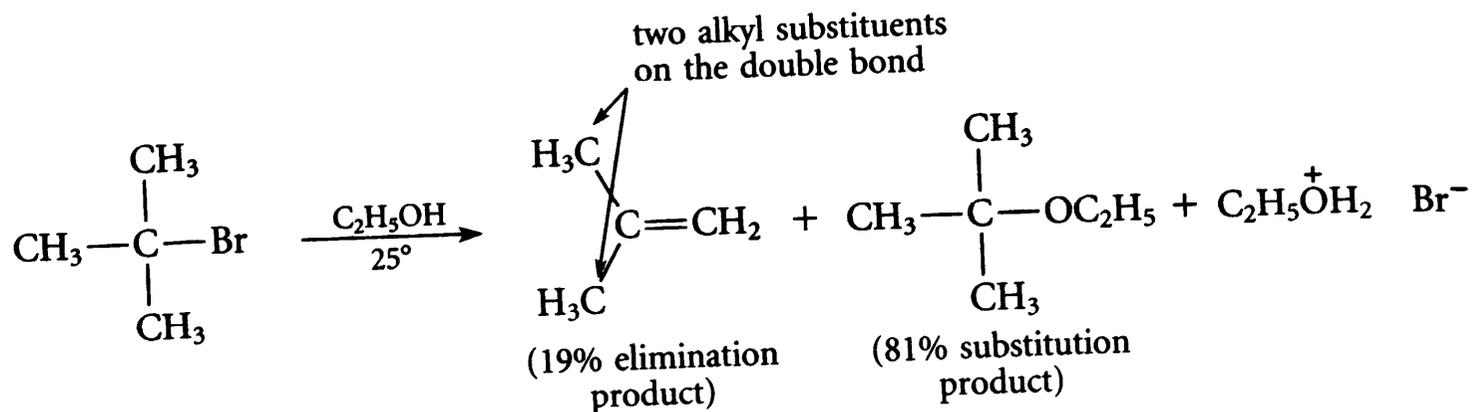
# Comparação entre Substituição e Eliminação E1 e S<sub>N</sub>1

Etapa determinante da velocidade da reação igual para E1 e S<sub>N</sub>1; etapa rápida determinante para a formação do produto.

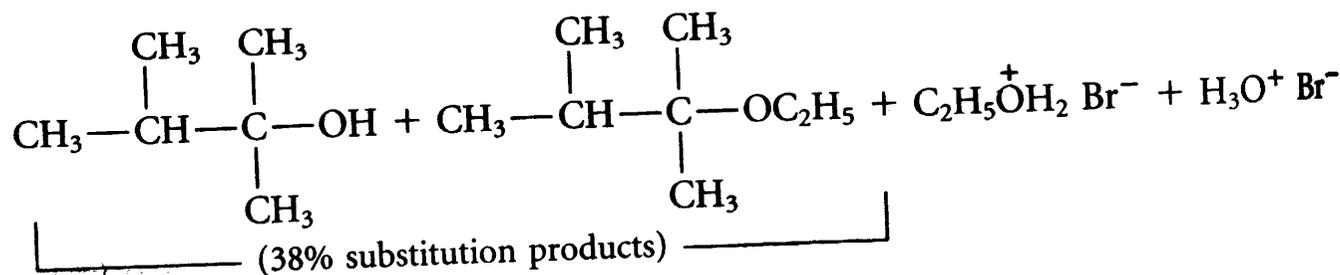


Etapa não determinante para velocidade determina a quantidade relativa de produtos obtidos

# Concorrência entre E1 e S<sub>N</sub>1



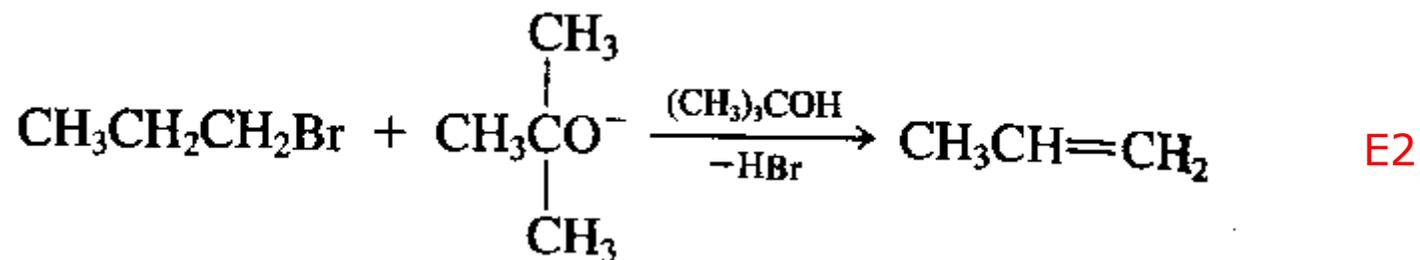
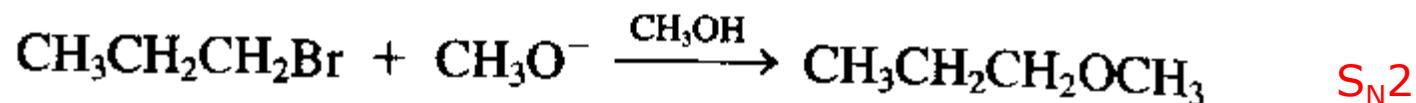
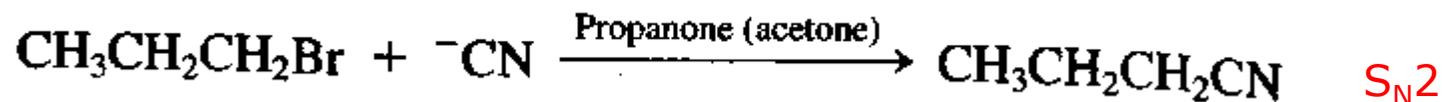
**Um maior número de substituintes no alqueno, favorece E1 em relação a S<sub>N</sub>1.**



# Comparação entre Substituição e Eliminação

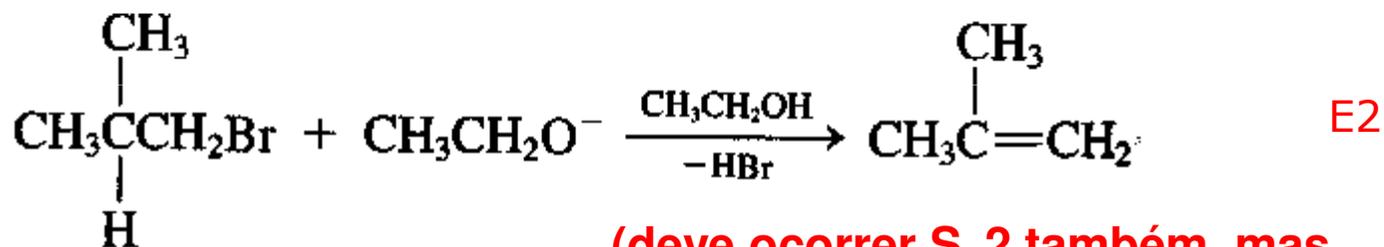
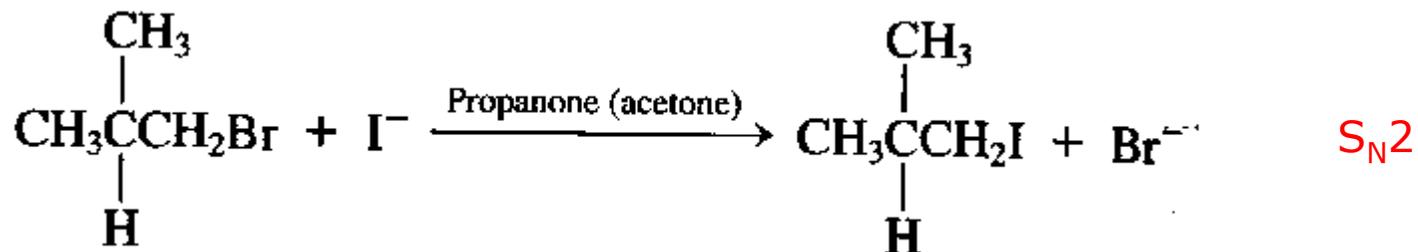
O produto da reação e o mecanismo dependem da estrutura do haleto de alquila e das condições de reação:

## i) Haletos Primários não impedidos: **impedimento estérico do NU**



A reação de **haletos primários** não impedidos com nucleófilos / bases **fracos** (exemplo MeOH) **não** ocorre.

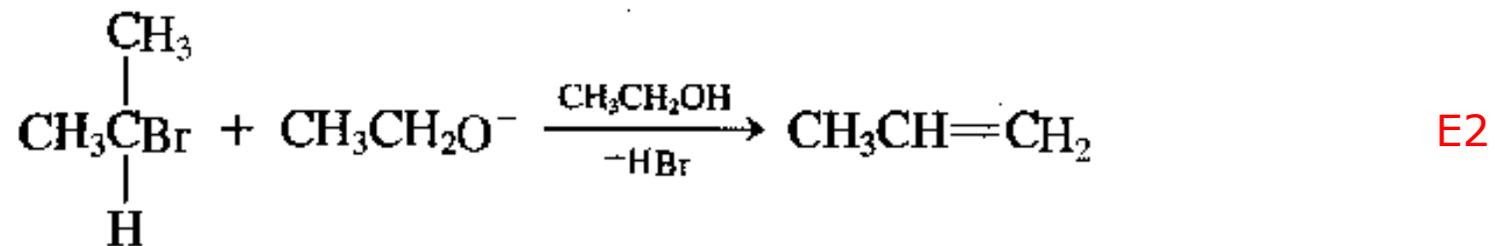
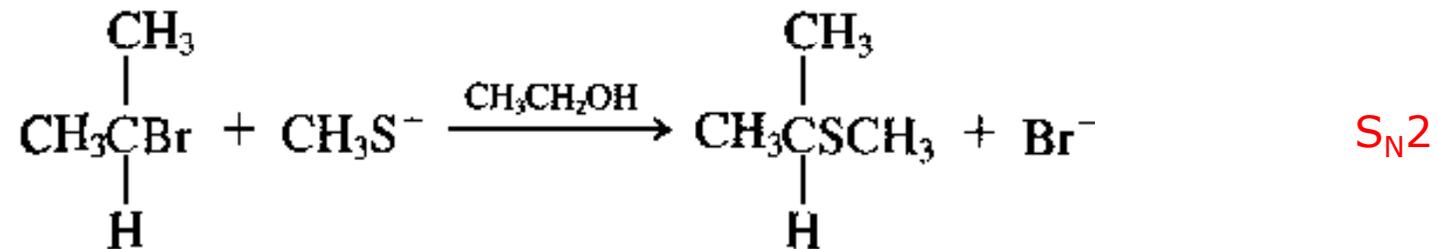
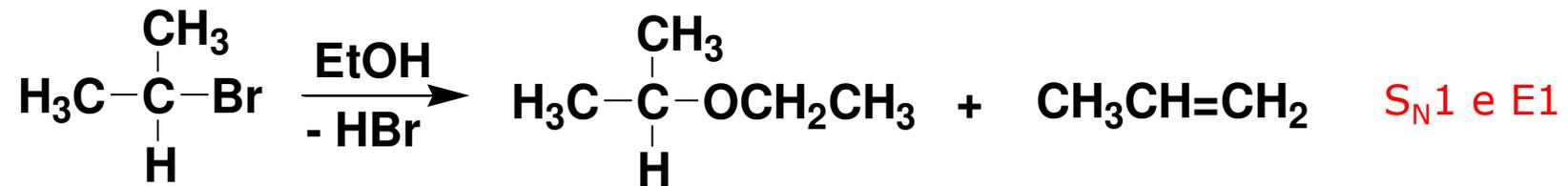
ii) Haletos Primários ramificados. **Natureza do NU / Base**



(deve ocorrer S<sub>N</sub>2 também, mas produto de E2 é o principal)

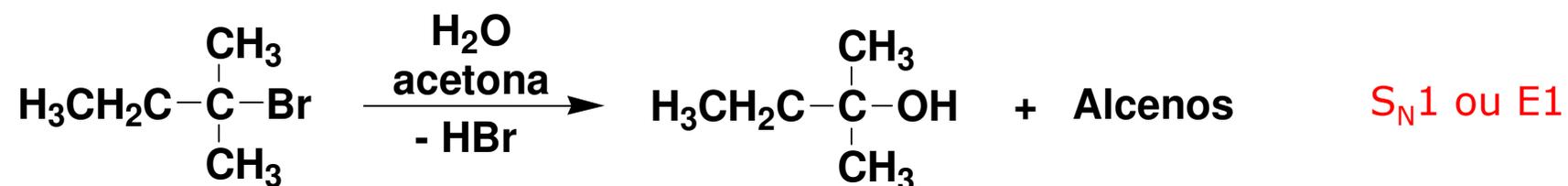
A reação de haletos primários não impedidos com nucleófilos / bases fracos (exemplo MeOH) não ocorre.

### iii) Haletos Secundários: Natureza do NU / Base

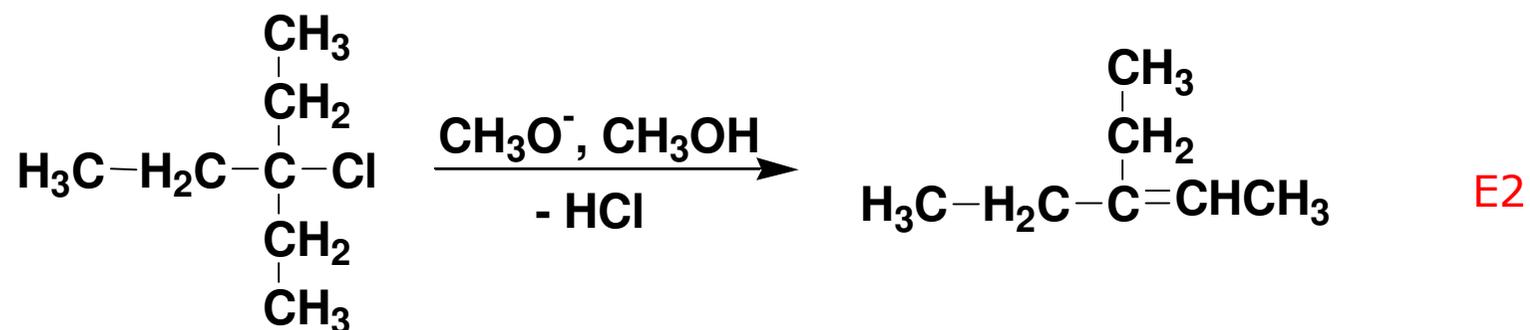


#### iv) Haletos Terciários: **Natureza do NU / Base**

##### NU / Base Fracos: $S_N1$ e/ou $E1$



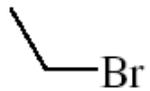
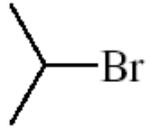
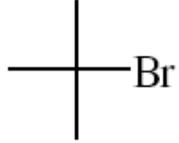
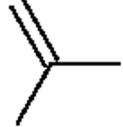
##### NU / Base Fortes: somente $E2$



# O Efeito da Estrutura do Substrato

**Table 4.1.** Effect of Alkyl Groups in the  $\alpha$  Position of the Substrate on the Result of the E2/S<sub>N</sub>2 Competition

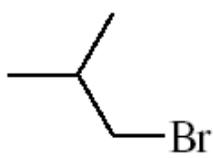
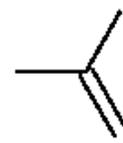
$$\text{R-Br} \xrightarrow[\text{in EtOH, 55}^\circ\text{C}]{\geq 1 \text{ M NaOEt}} \text{R-OEt} + \text{Olefin}$$

Substrate	$k_{\text{S}_{\text{N}}2}$ [10 <sup>-5</sup> l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{E}2}$ [10 <sup>-5</sup> l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{E}2}$ (per $\beta$ -H) [10 <sup>-5</sup> l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	Olefin formed	Olefin fraction
	118	1.2	0.4		1%
	2.1	7.6	1.3		79%
	$\ll 2.1$	79	8.8		100%

# O Efeito da Estrutura do Substrato

**Table 4.2.** Effect of Alkyl Groups in the  $\beta$  Position in the Substrate on the Result of the E2/S<sub>N</sub>2 Competition

$$\text{R-Br} \xrightarrow[\text{in EtOH, 55}^\circ\text{C}]{0.1 \text{ M NaOEt}} \text{R-OEt} + \text{Olefin}$$

Substrate	$k_{\text{S}_{\text{N}}2}$ [10 <sup>-5</sup> l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{E}2}$ [10 <sup>-5</sup> l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{E}2}$ (per $\beta$ -H) [10 <sup>-5</sup> l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	Olefin formed	Olefin fraction
	172	1.6	0.53		1%
	54.7	5.3	2.7		9%
	5.8	8.5	8.5		60%

# Concorrência entre Substituição e Eliminação

O direcionamento da reação para um mecanismo  $S_N1$ ,  $S_N2$ , E1 ou E2, depende:

1. **Estrutura do substrato;**
2. Natureza do **grupo abandonador;**
3. **Nucleofilicidade** e basicidade do Nu;
4. **Solvente** da reação;
5. **Temperatura.**

# Concorrência entre Substituição e Eliminação

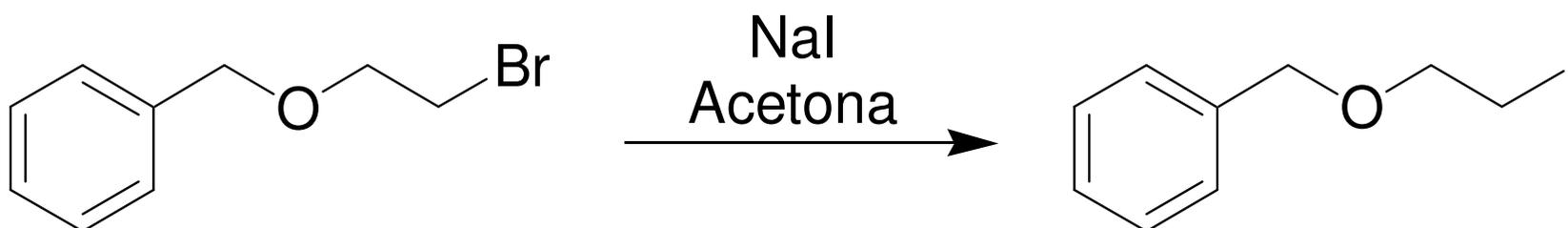
Reagente	Nu fraco – base fraca (H <sub>2</sub> O)	Nu forte – base fraca (I <sup>-</sup> )	Nu forte - base forte, pequeno (CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup> )	Nu forte – base forte, grande ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO <sup>-</sup> )
<b>metila</b>	Não	S <sub>N</sub> 2	S <sub>N</sub> 2	S <sub>N</sub> 2
<b>1º linear</b>	Não	S <sub>N</sub> 2	S <sub>N</sub> 2	E2 / (S <sub>N</sub> 2)
<b>1º ramif.</b>	Não	S <sub>N</sub> 2	E2 / (S <sub>N</sub> 2)	E2
<b>2º</b>	S <sub>N</sub> 1 / E1	S <sub>N</sub> 2	E2 / (S <sub>N</sub> 2)	E2
<b>3º</b>	S <sub>N</sub> 1 / E1	S <sub>N</sub> 1 / E1	E2	E2

**Aumento de temperatura favorece a eliminação (E2).  
Aumento da entropia na eliminação.**

# Reações $S_N1$ e $S_N2$ na Síntese:

## Algumas transformações importantes

### Reação de Troca de Haletos



Trata-se o haleto de alquila com NaI/acetona. Como o brometo e o cloreto de sódio são menos solúveis, ocorre uma precipitação do sal. Isto permite a remoção de NaCl ou NaBr com uma simples filtração.

# Reações S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2 na Síntese:

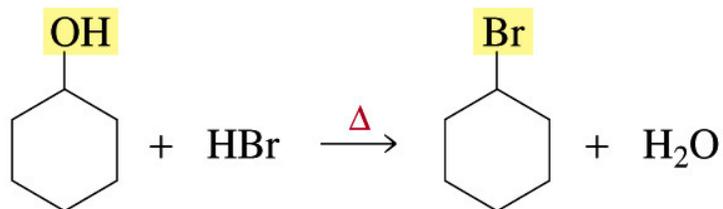
## Reações de alcoóis, éteres e epóxidos:

- a ativação dos grupos de partida ruins HO<sup>-</sup> e RO<sup>-</sup> através da protonação
- formação de haletos de alquila, a partir de álcoois, e de éteres, a partir de alcoóis e haletos de alquila

### Transformação de Álcoois em Haletos de Alquila



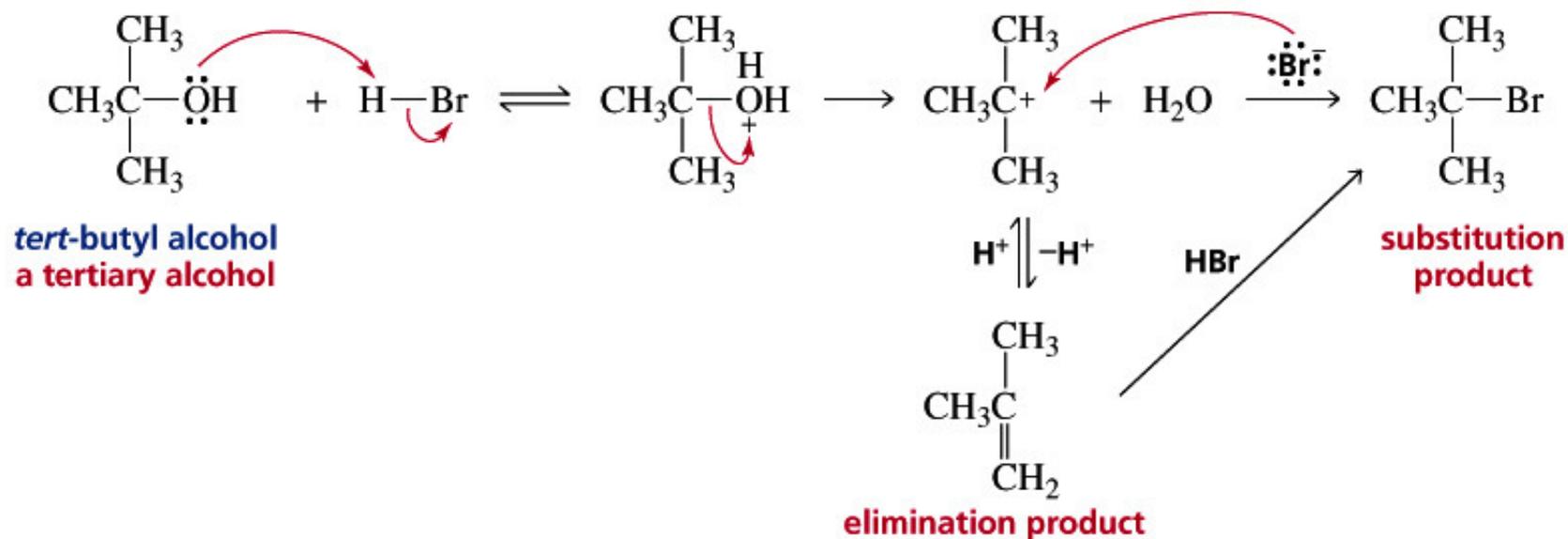
a primary alcohol



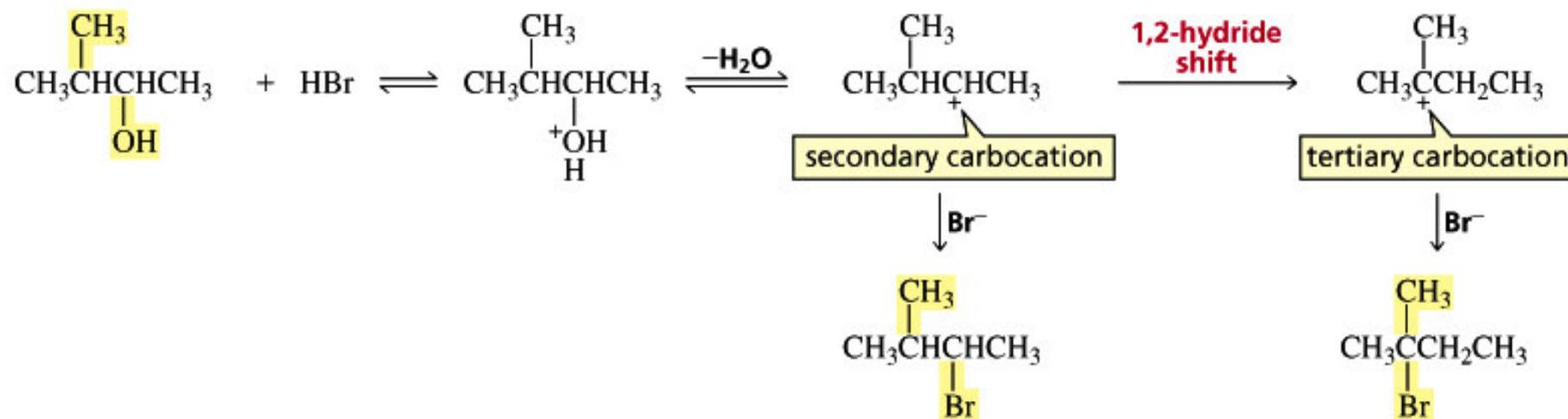
a secondary alcohol

# Álcoois Secundários e Terciários Reagem pelo Mecanismo S<sub>N</sub>1

mechanism of the S<sub>N</sub>1 reaction

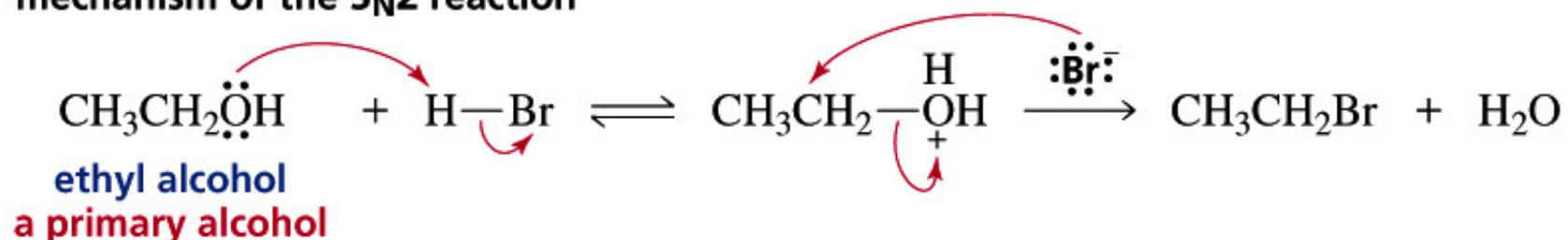


# Álcoois Secundários podem Sofrer Rearranjos na Reação S<sub>N</sub>1



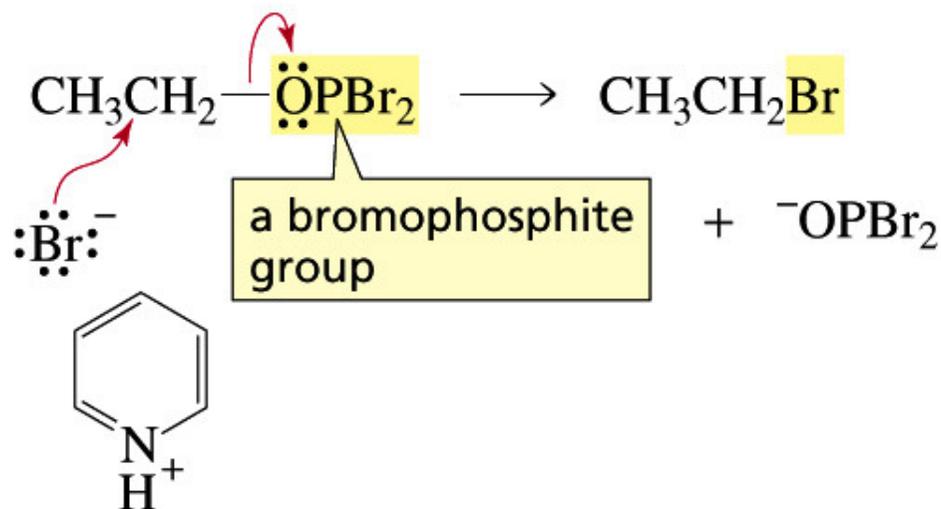
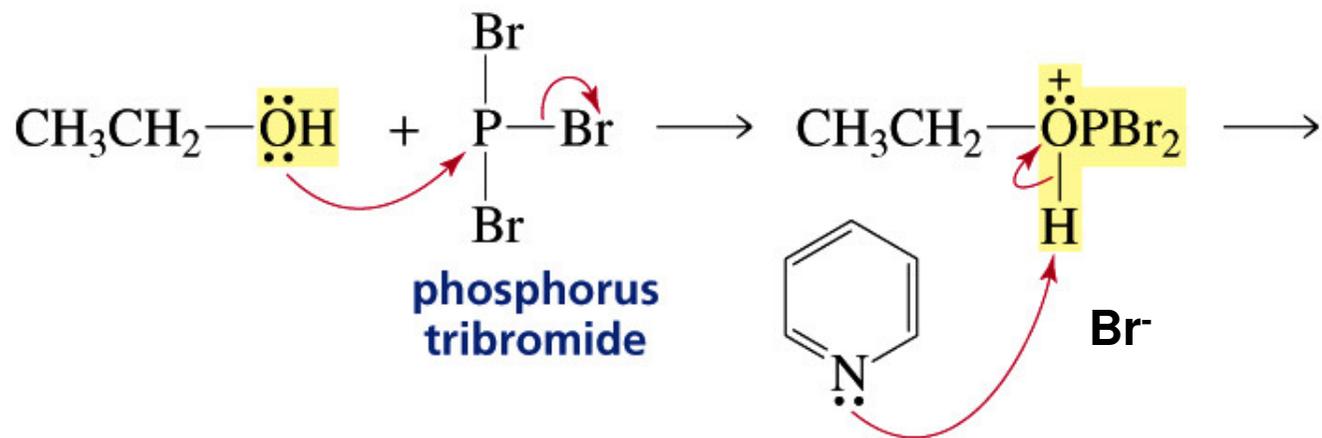
# Álcoois Primários Reagem via S<sub>N</sub>2

mechanism of the S<sub>N</sub>2 reaction

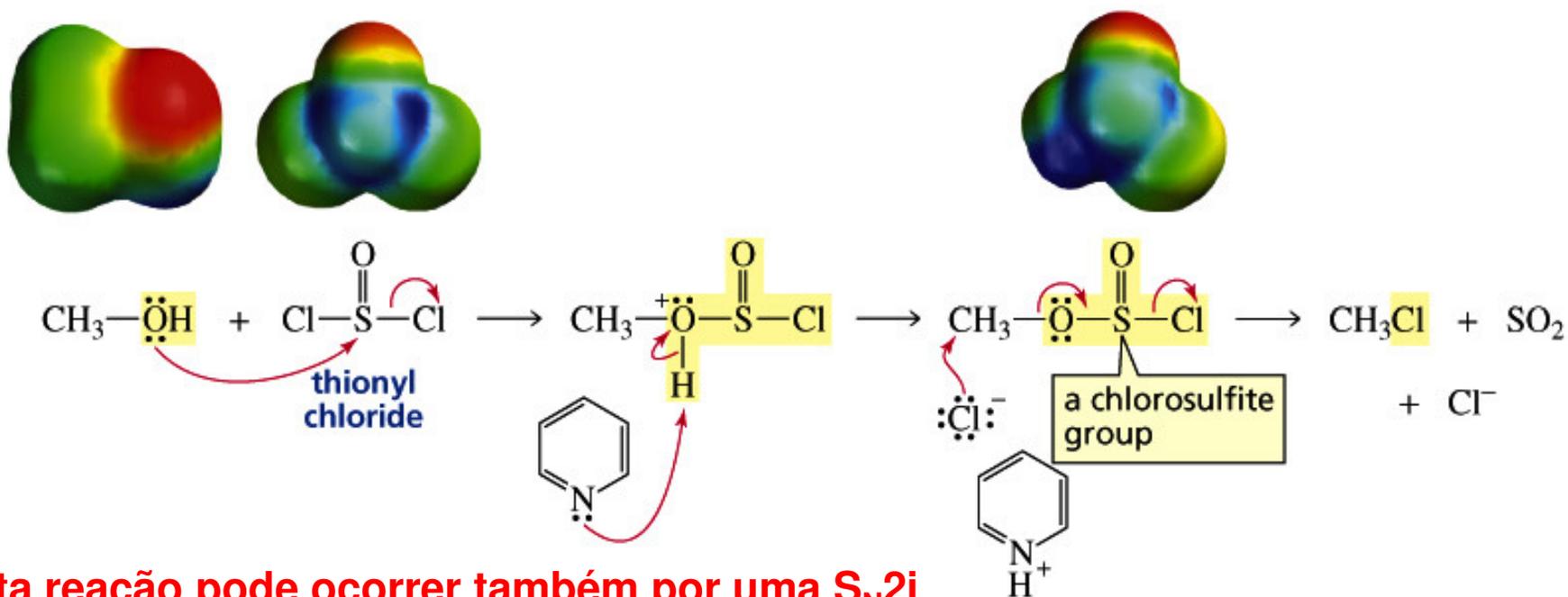


Transformação de álcoois secundários e terciários em haletos de alquila é difícil, em muitos os casos esta transformação é acompanhada pela formação de produtos de eliminação.

# Outros Métodos para Conversão de um Álcool em Haleto de Alquila: PBr<sub>3</sub>



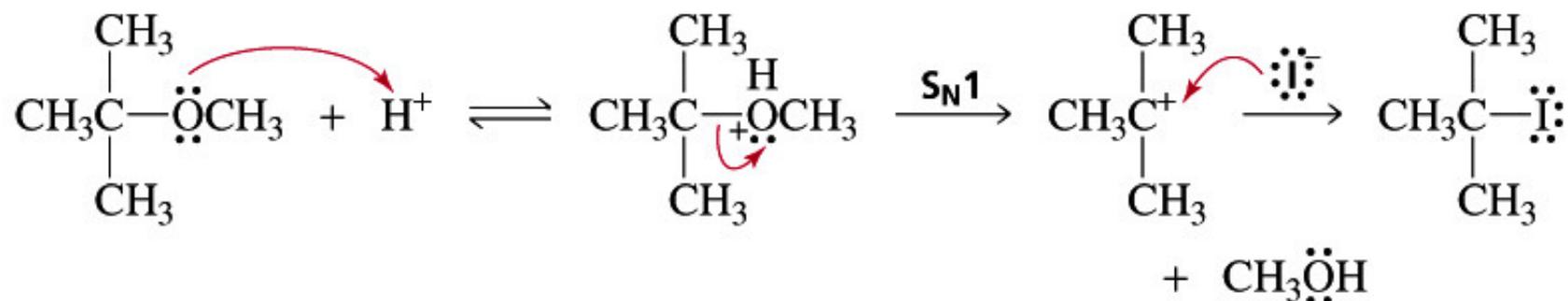
# Outros Métodos para Conversão de um Álcool em Haleto de Alquila: $\text{SOCl}_2$



Esta reação pode ocorrer também por uma  $\text{S}_{\text{N}}2\text{i}$

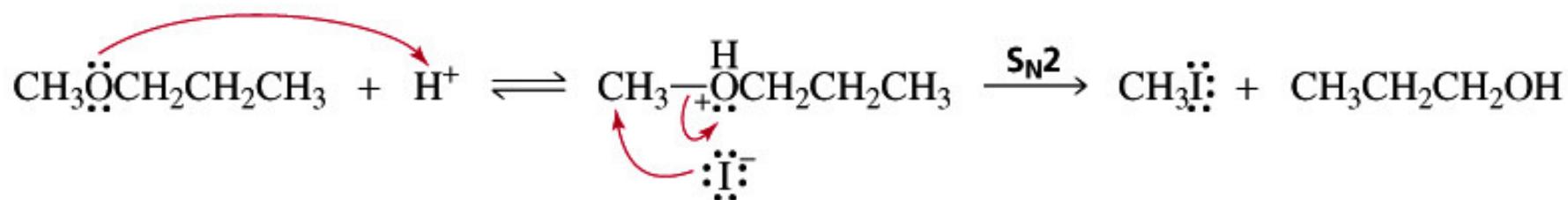
Em ambos os casos ocorre a substituição do grupo de partida  $\text{HO-}$  (ruim) em  $\text{Br}_2\text{PO}^-$  e  $\text{SO}_2$  (muito melhor).

# Reação de Éteres pelo Mecanismo S<sub>N</sub>1



Como no caso da reação de álcoois, o éter é “ativado” por protonação, formando o bom GP álcool (CH<sub>3</sub>OH no caso) ao em vez do alcoolato.

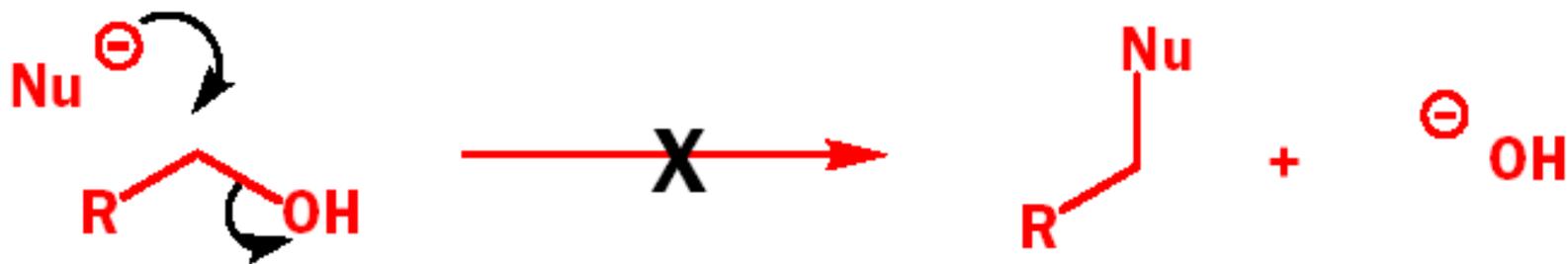
## Clivagem de Éteres pelo Mecanismo S<sub>N</sub>2



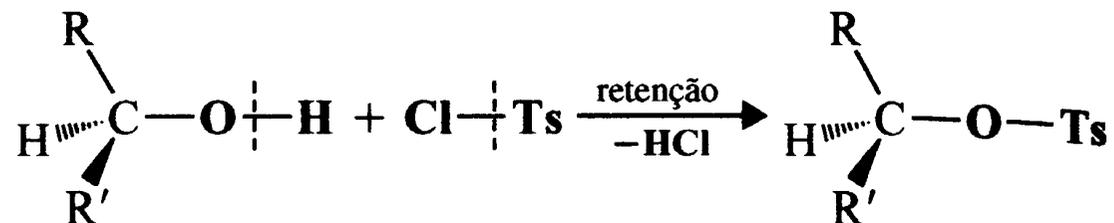
Também neste caso, o éter é “ativado” por protonação, formando um bom GP, o álcool. Esta reação funciona bem somente com HI, com outros HX pode ocorrer preferencialmente eliminação (maior basicidade de haleto)

# Transformação de Álcoois: Método alternativo

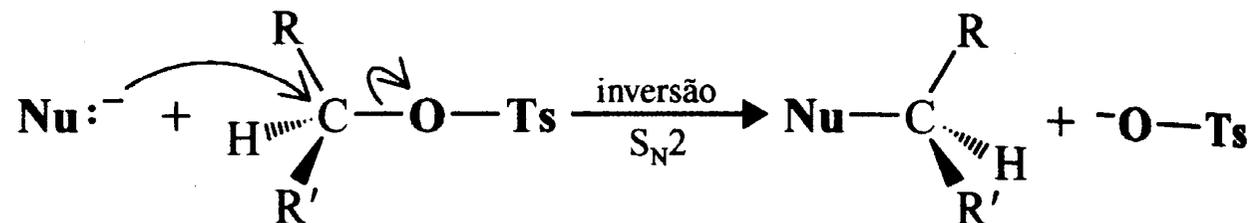
$S_N2$  displacement of hydroxide ion is *not* a known reaction



*Etapa 1*

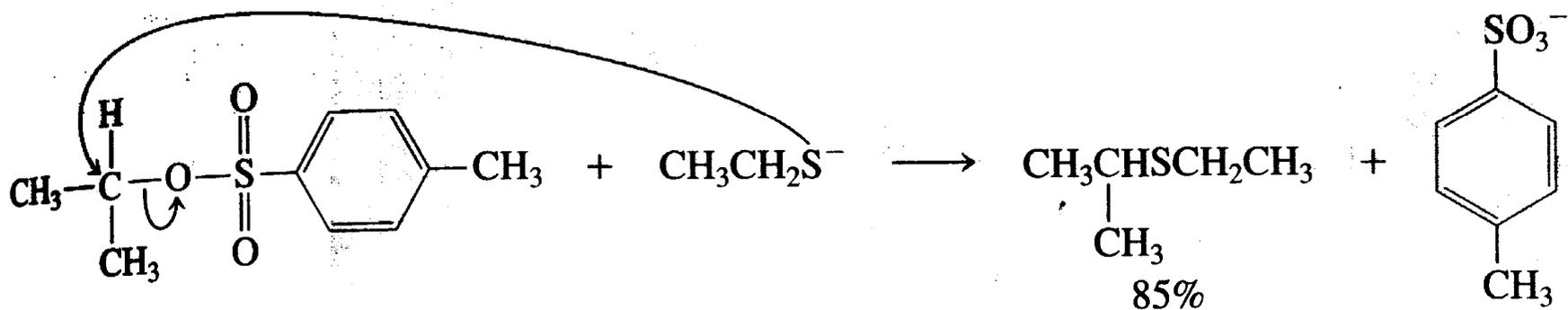
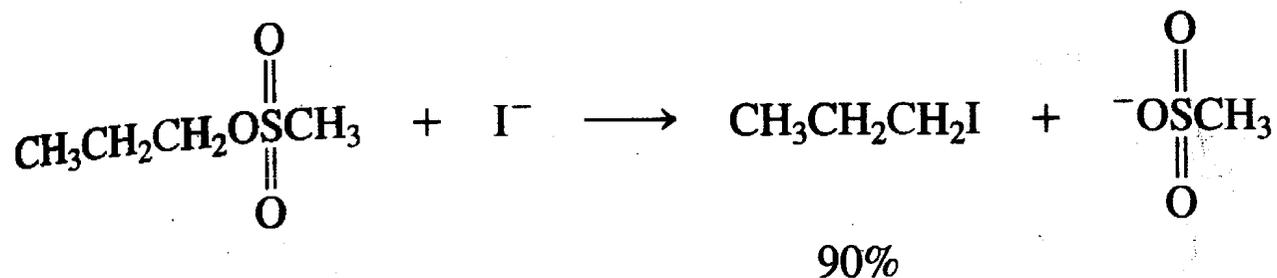


*Etapa 2*

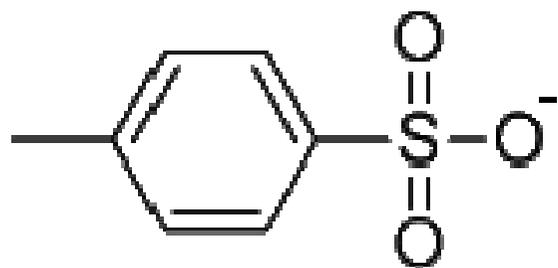


# Transformação de Álcoois: Método alternativo

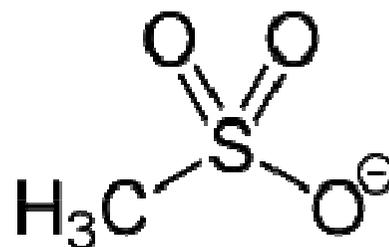
Sulfonatos de alquila fornecem um método indireto de executar reações de substituição nucleofílica com os álcoois.



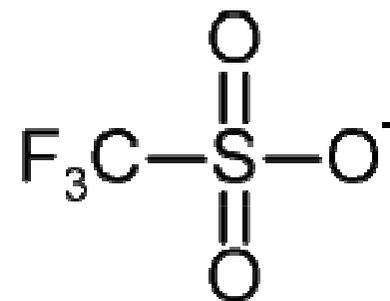
# 'Super' grupos abandonadores



tosila (Ts)

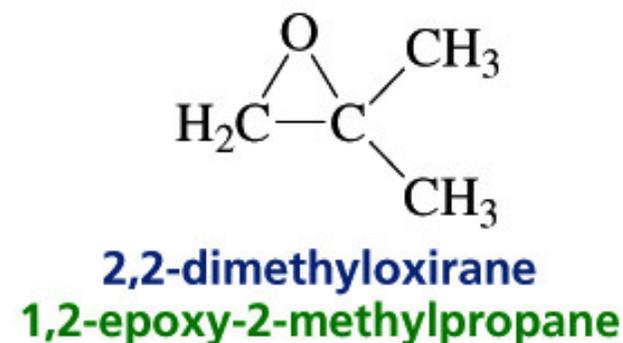
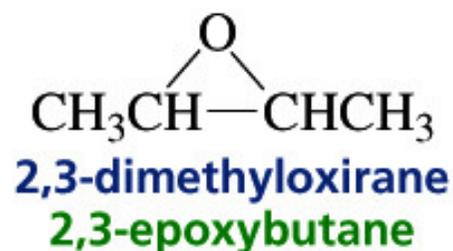
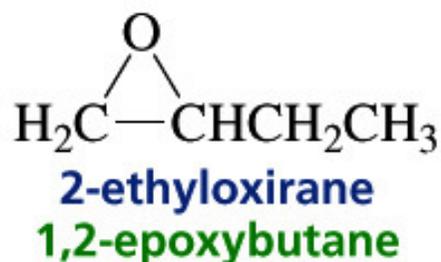
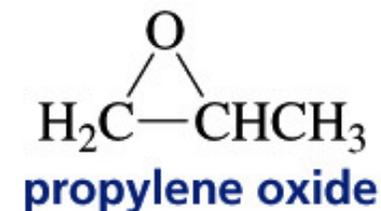
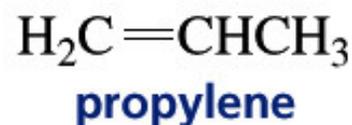
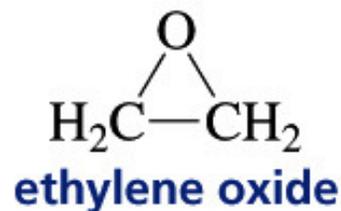
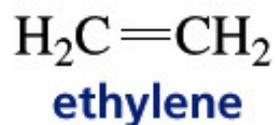


mesila (Ms)

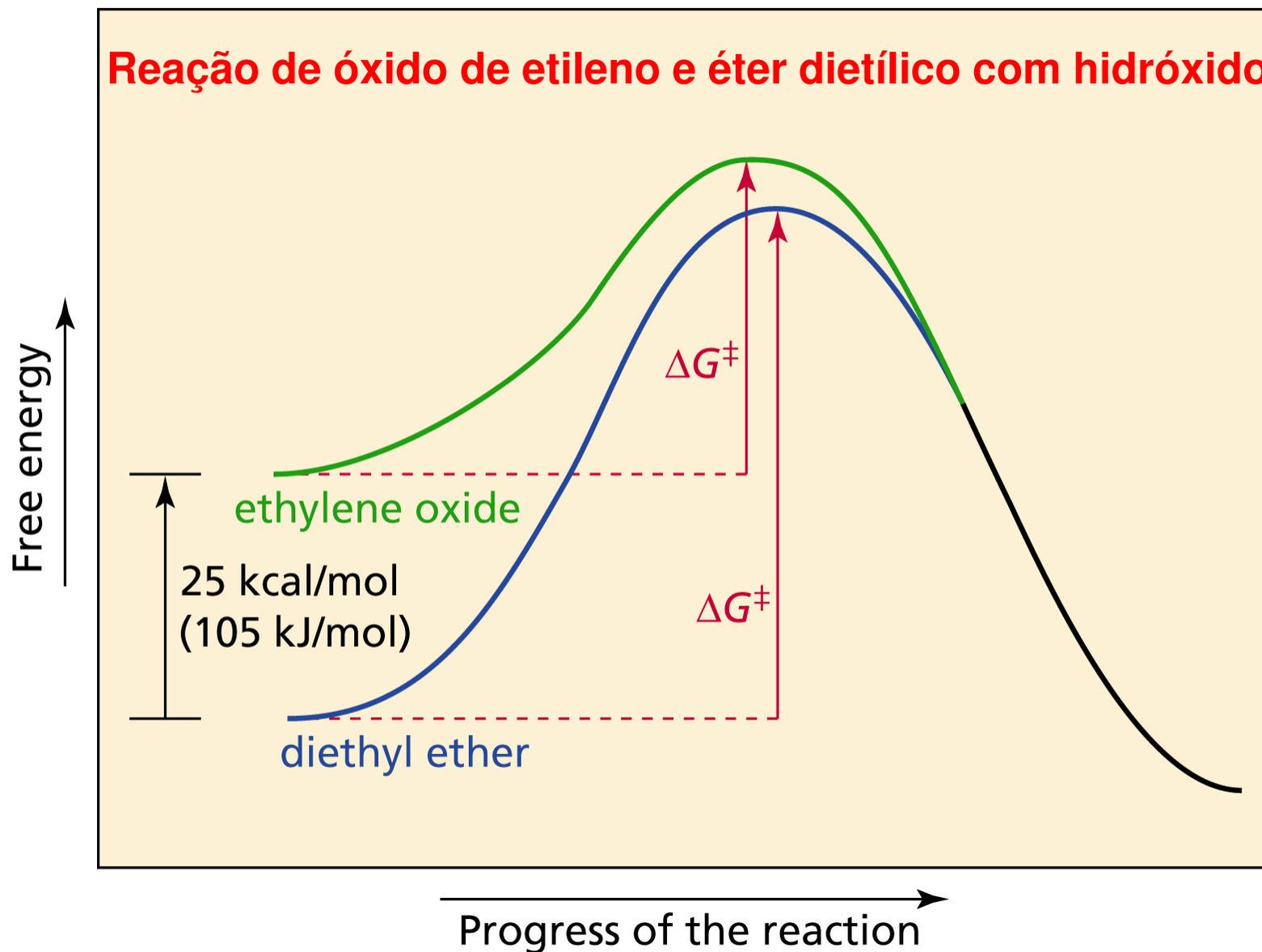


triflato (Tf)

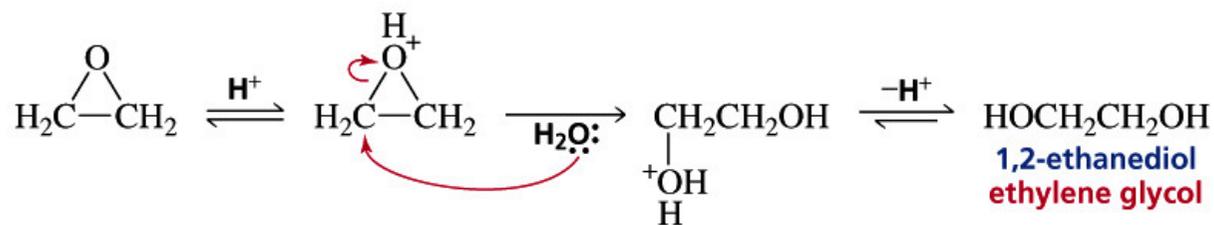
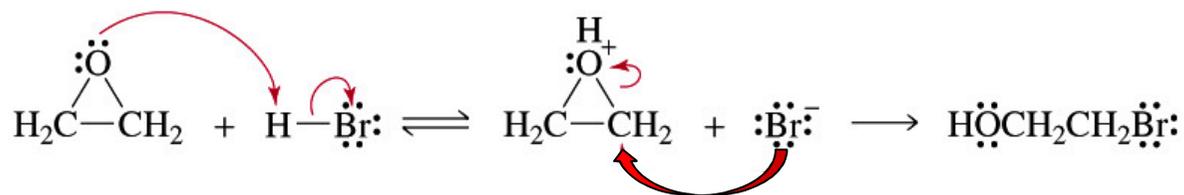
# Epóxidos são Éteres Cíclicos com Anéis de Três Átomos.



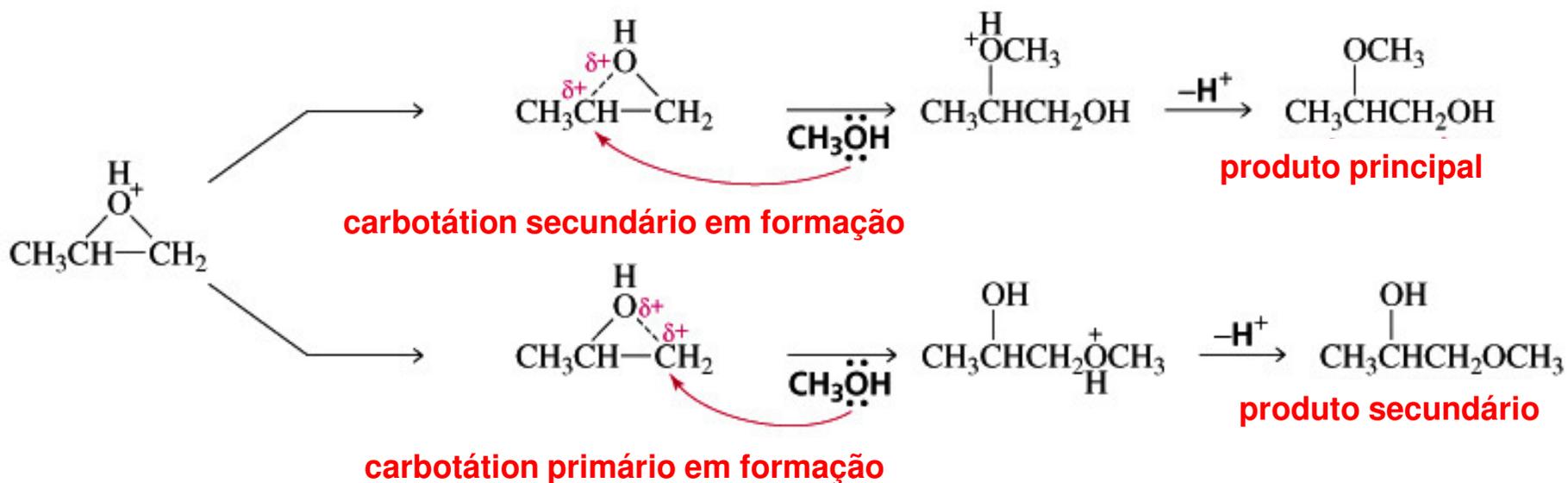
# Reatividade de Epóxidos comparada com Éteres Acíclicos



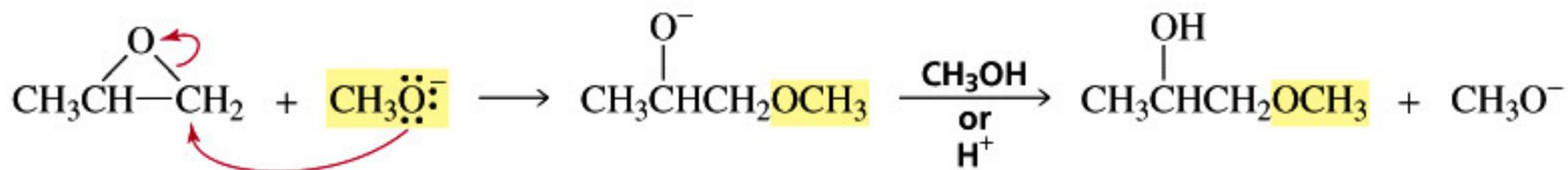
# Abertura de Anel de Epóxidos Catalisada por Ácido



# Abertura de Anel de Epóxidos Assimétricos Catalisada por Ácido

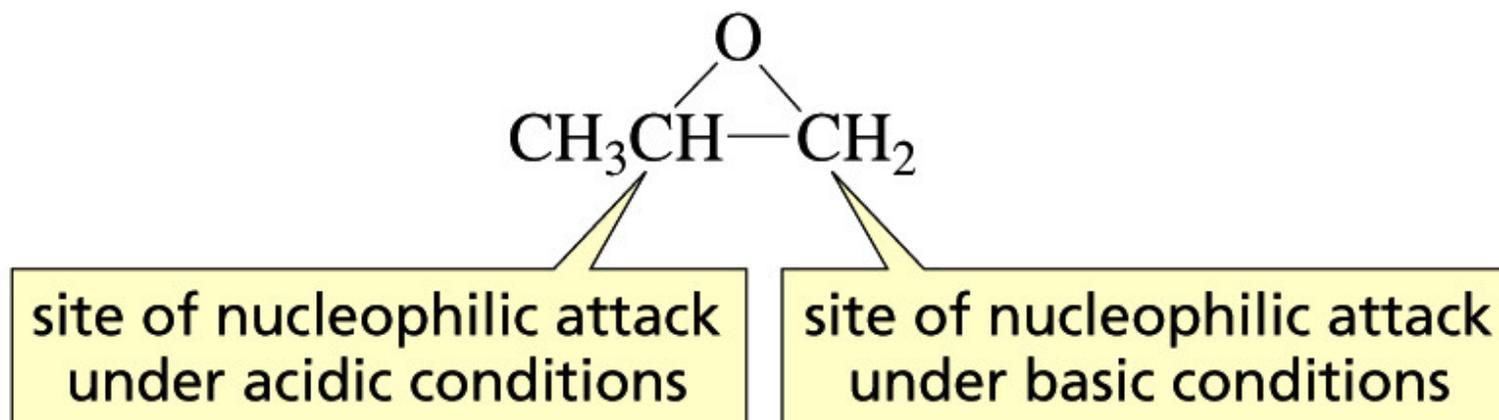


# Abertura de Anel de Epóxidos Assimétricos Catalisada por Base



Ataque preferencial ao carbono menos impedido  
Reação por um mecanismo S<sub>N</sub>2

# Posição de Ataque a Epóxidos Assimétricos Protonados ou não Protonados.

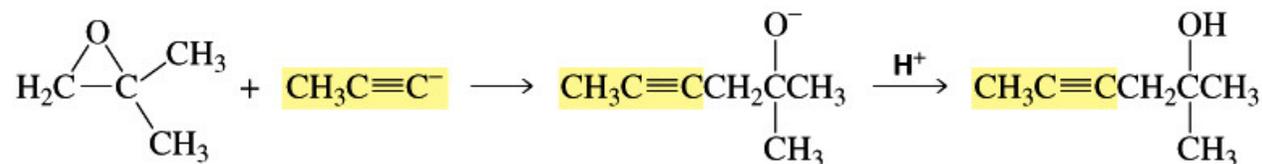


O ataque do nucleófilo ao **epóxido não protonado** ocorre preferencialmente ao carbono **menos impedido** ( $S_N2$ )

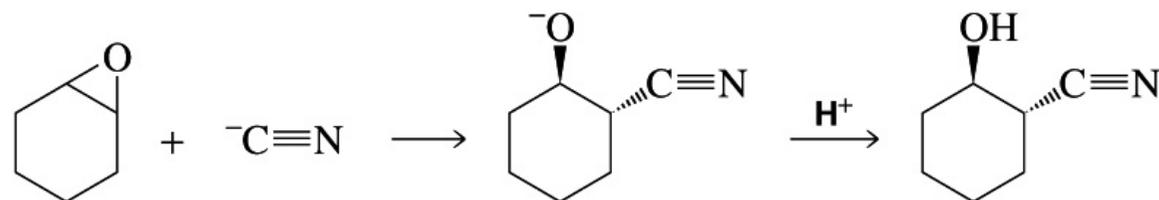
O ataque do nucleófilo ao **epóxido protonado** ocorre principalmente para a formação do **carbocátion parcial mais estável**, ou seja, no carbono **mais substituído** (tipo  $S_N1$ )

# Epóxidos como Reagentes na Síntese

## Adição de Acetileto:



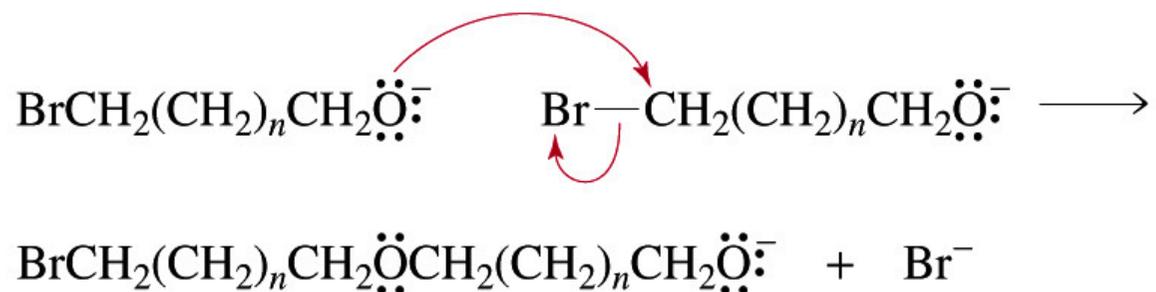
## Adição de Cianeto:



**Esta transformação pode ser utilizada para a formação de ácidos β-hidróxi-carboxílicos**

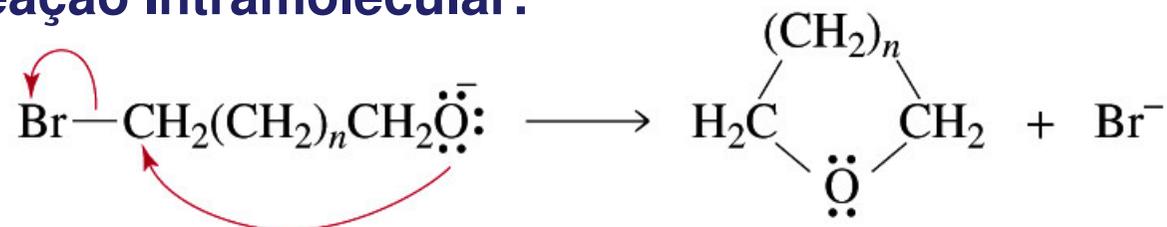
# Substituição Inter vs. Intramolecular

Reação Intermolecular:



**Formação de polímeros ou oligômeros**

Reação Intramolecular:



**Formação de éteres cíclicos**

- Concentração baixa favorece o processo intramolecular.
- O processo intramolecular também é favorecido quando se formam anéis de cinco ou seis membros.