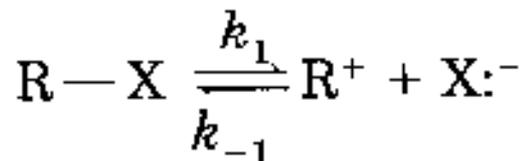


Substituição Nucleofílica Alifática

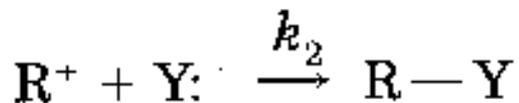
Reações Pelo Mecanismo de S_N1 :

Cinética

Lenta



Rápida



Aproximação do estado estacionário (EE) para $[R^+]$:

$$v = k_2 [R^+] [Y^-]$$

$$\frac{d[R^+]}{dt} = k_1 [RX] - k_{-1} [R^+] [X^-] - k_2 [R^+] [Y^-] \equiv 0 \quad \text{Velocidade global da reação;}$$

$$[R^+] = \frac{k_1 [RX]}{k_{-1} [X^-] + k_2 [Y^-]} \quad \text{Aproximação do EE em } R^+;$$

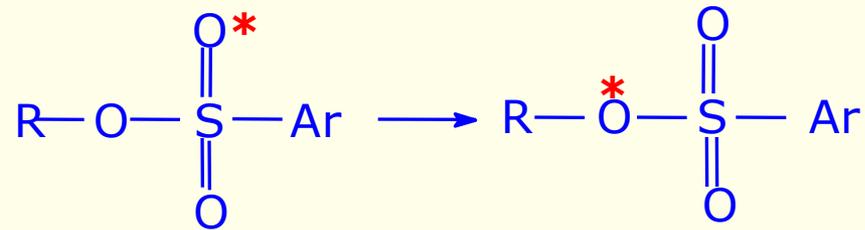
$$v = \frac{k_2 k_1 [RX] [Y^-]}{k_{-1} [X^-] + k_2 [Y^-]} \quad \text{Equação complexa para a velocidade da reação ;}$$

$$\text{para } k_{-1} \ll k_2 : v = k_1 [RX] [Y^-] \quad \text{Condição de contorno, simplificação da equação.}$$

Reações Pelo Mecanismo de S_N1

Reversibilidade da formação do carbocátion

Comprovação *experimental* da reversibilidade da primeira etapa:



Na solvólise de 2-brosilato de octila, determinação de O^* no éster que *não reagiu* mostra distribuição de O^* entre os átomos de oxigênio.

Este resultado indica que ocorre um equilíbrio entre o carbocátion e o reagente, ou seja, a condição $k_{-1} \ll k_2$ não se aplica; velocidade determinada pela equação cinética complexa.

Reações Pelo Mecanismo de S_N1

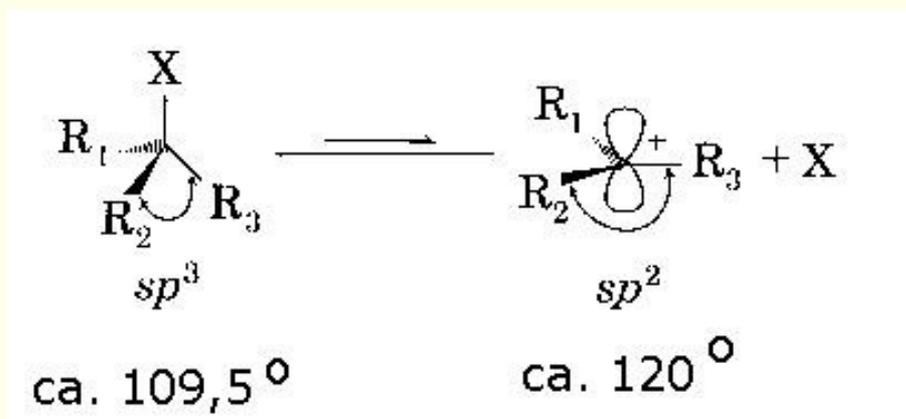
Efeitos da Estrutura do Composto

Ordem de reatividade para reações pelo S_N1 :

$RX\ 3^a > RX\ 2^a > RX\ 1^a$:

(i) Estabilização do carbocátion pelos grupos alquila.

(ii) Menor impacto estérico no carbocátion pela mudança de hibridização de sp^3 (R-X) para sp^2 (carbocátion).

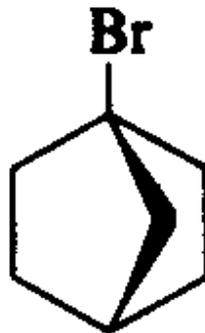
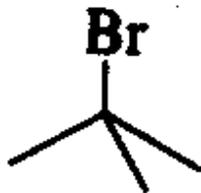


Velocidade da reação de solvólise:

$k_{rel}(\text{PhCH}_2\text{Cl}) = 1$; $k_{rel}(\text{Ph}_2\text{CHCl}) = 1,75 \times 10^3$; $(\text{Ph}_3\text{CCl}) = 2,5 \times 10^7$.

Reações Pelo Mecanismo de S_N1

Efeitos da Estrutura do Composto



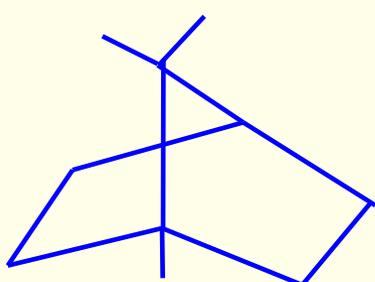
A estrutura dos compostos bicíclicos não permite a formação de carbocátion planar sp^2 . Eles são extremamente inertes perante S_N1 (e perante S_N2 ?)

k_{rel} :

1

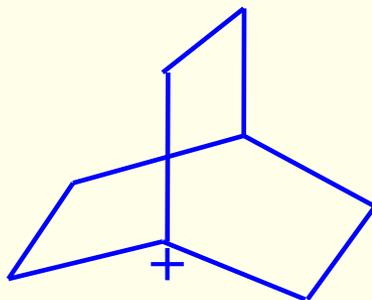
$\approx 10^{-6}$

$\approx 10^{-14}$



Br

(A)



SbF_5^-

(B)

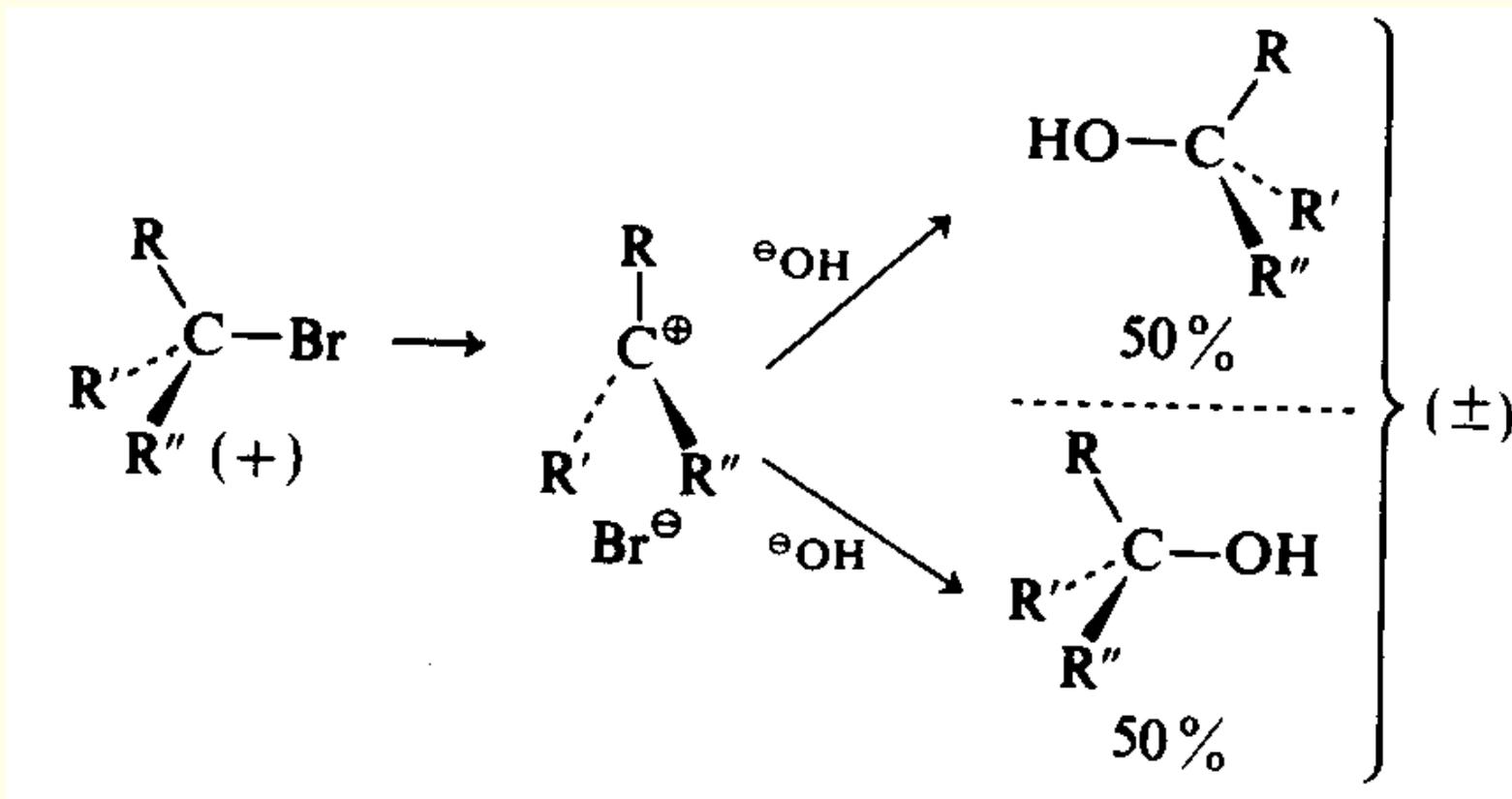
O haleto *terciário* **A** não reage com:
a) **30% KOH**, refluxo por **21** horas;
b) **AgNO₃** (**48** horas!).

O carbocátion **B** foi detectado por RMN a $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

Reações Pelo Mecanismo de S_N1

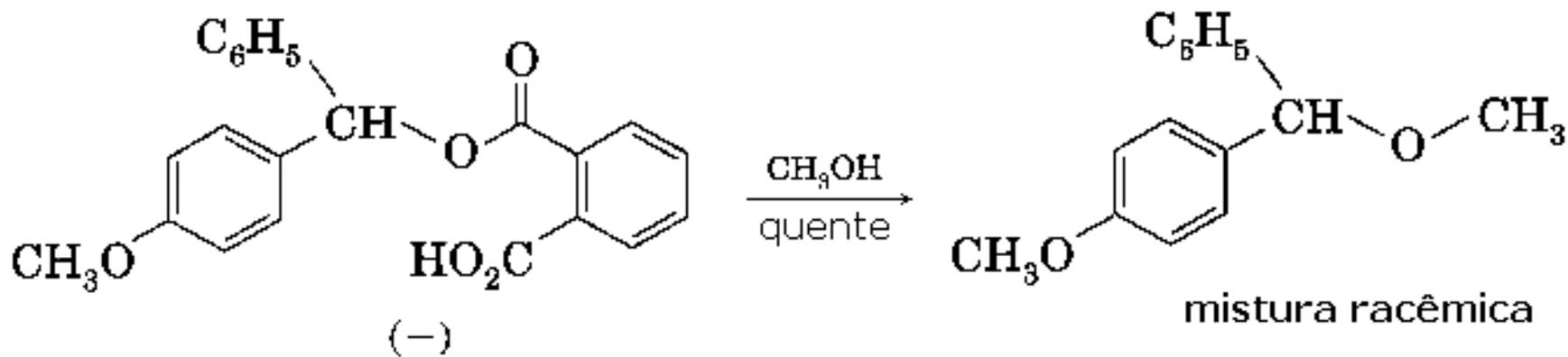
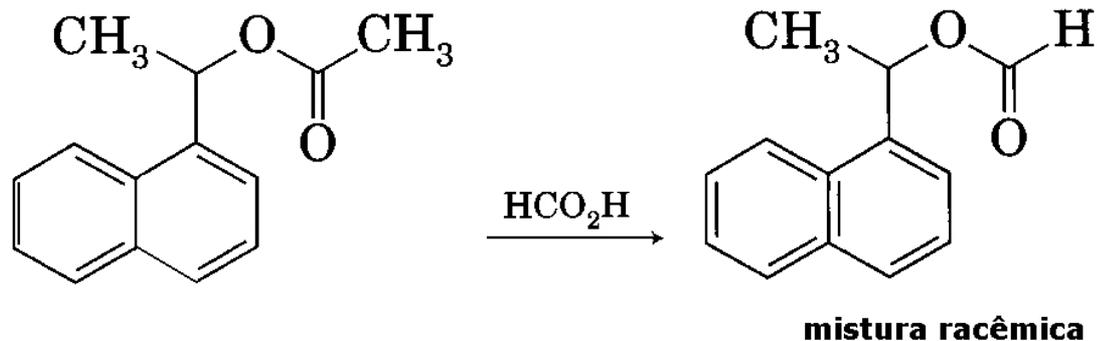
Estereoquímica

S_N1 : Carbocátion planar: *racemização total* de um centro quiral.



Reações Pelo Mecanismo de S_N1 Estereoquímica

Exemplos de reações de solvólise que dão origem a racemização total:



Reações Pelo Mecanismo de S_N1

Estereoquímica: racemização parcial

Reações com racemização parcial mais inversão de configuração:

Experimentalmente, como determinar se a solvólise ocorreu por racemização total, ou racemização parcial mais inversão de configuração? Quais são os compostos e equipamentos necessários; quais são os resultados esperados para cada possibilidade?

Explicar os seguintes resultados em termos da estereoquímica da reação:

(i) A acetólise de $\text{PhCH}(\text{Cl})\text{CH}_3 \rightarrow \text{PhCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$ por ácido acético é de **1ª** ordem, e k_{obs} não é afetada pela presença de íon acetato.

(ii) O mesmo produto se forma por uma reação de **2ª** ordem, entre o haleto e $\text{Et}_4\text{N}^+ \text{ } ^-\text{OAc}$ em acetona.

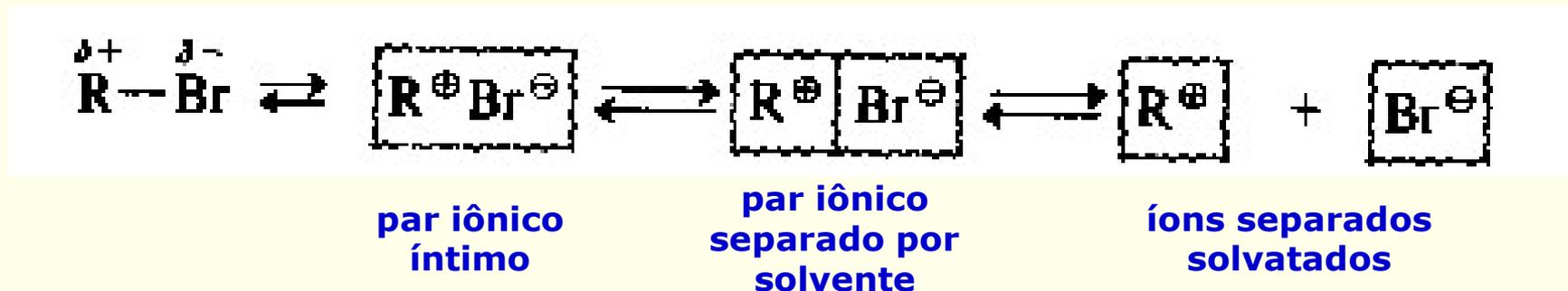
(iii) O $\alpha_{\text{rotação}}$ dos produtos de (i) e (ii) tem o mesmo sinal, embora

$|\alpha|_{\text{Et}_4\text{N}^+ \text{ } ^-\text{OAc}} > |\alpha|_{\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}}$?

Reações Pelo Mecanismo de S_N1

Estereoquímica: racemização parcial

Reação de formação do carbocátion:



O resultado final depende do **momento de ataque** do solvente sobre o carbocátion (par iônico de contato; par iônico separado parcialmente, ou totalmente pelo solvente).

Este depende da atração carbocátion - contra íon; da estabilidade do carbocátion formado e da nucleofilicidade do solvente.

Explicar:

- (i) A solvólise de (+) $PhCH(Cl)Me$ e $C_6H_{11}CH(Cl)Me$ em 80% acetona aquosa dão origem a 98% e 34%, de racemização, respectivamente.
- (ii) A solvólise de (+) $PhCH(Cl)Me$ em 80% acetona aquosa e em água dá origem a 98% e 80%, de racemização, respectivamente.

Assistência Anquimérica em Reações de S_N1 ***Participação do Grupo Vizinho***

A reação de (\pm)***treo-3-bromo-2-butanol*** e de ***eritro-3-bromo-2-butanol*** com **HBr**, pode ocorrer pelo mecanismo **S_N1** ou pelo **S_N2**, dependendo das condições de reação. Qual é a estereoquímica esperada dos 2,3-dibromobutanos obtidos em cada caso?

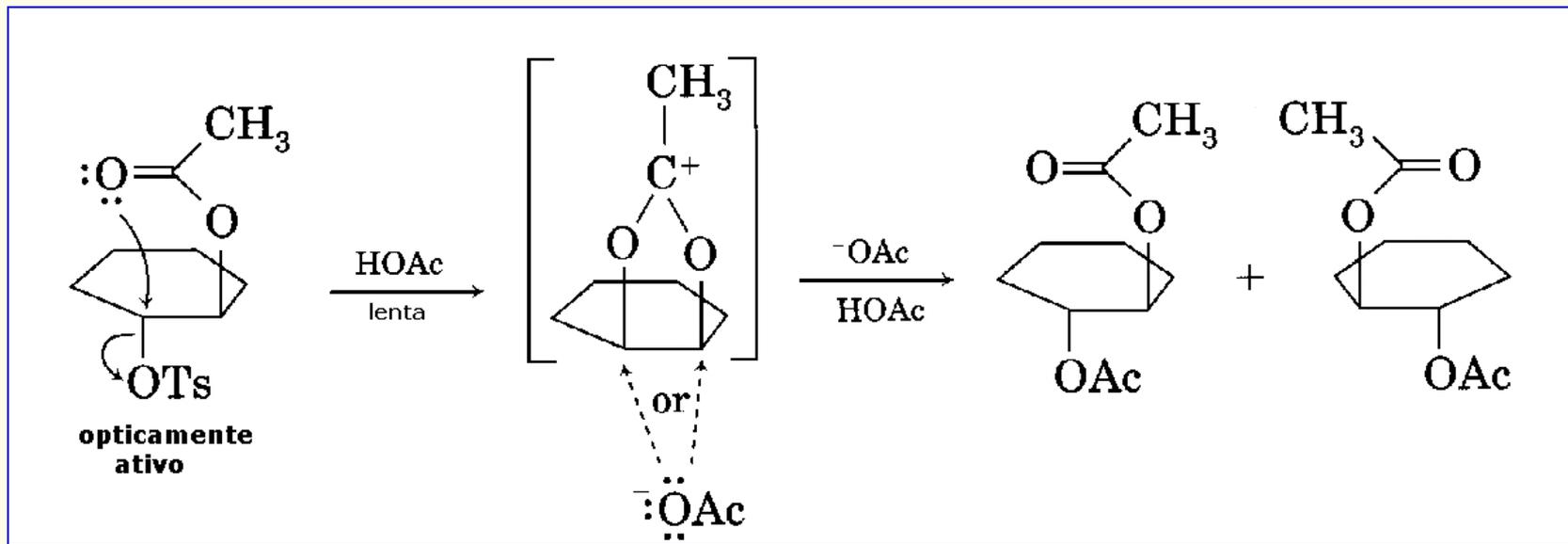
Resultado experimental: A partir do reagente ***treo*** obtém-se a mistura ***racêmica*** e a partir do composto ***eritro*** obtém-se o produto ***meso***.

Resultado explicado por uma ***dupla inversão*** da configuração, resultando em ***retenção*** da configuração. A participação do grupo hidróxi da reação (grupo vizinho) leva à ocorrência de duas reações S_N2 no centro reacional.

De maneira geral, a presença de um heteroátomo ou outro grupo doador vizinho de elétrons pode levar a ***retenção de configuração***, devido a ***dupla inversão***.

Assistência Anquimérica em Reações de S_N1 Participação do Grupo Vizinho

Reação de S_N1 do tosilato de *trans*-2-acetoxyciclo-hexila:



Ocorre a formação exclusiva do produto *trans*-1,2-diacetylciclo-hexano;

Velocidade da reação com reagente *trans* três ordens de grandeza maior que com o isômero *cis*;

Velocidade da reação com reagente *trans* cinco vezes maior que com o tosilato de ciclo-hexila.

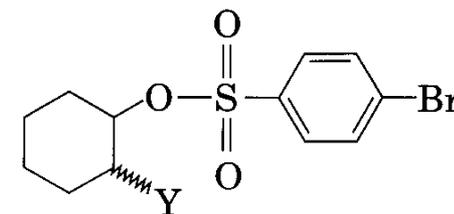
Participação do grupo acetoxi no passo limitante (não so em passo posterior).

Assistência Anquimérica em Reações de S_N1

Participação do Grupo Vizinho

Acetólise de brosilatos de ciclo-hexila 2-substituídas:

Y	k_{rel}	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (u.e.)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
H	1	27,0	+ 1,5	26,5
<i>trans</i> -OAc	0.24	26,0	- 4,2	27,3
<i>cis</i> -OAc	0.0004	30,9	- 3,5	32,0
<i>trans</i> -Br	0.1	28,4	+ 0,8	28,2
<i>trans</i> -Cl	0.0005	33,0	+ 2,7	32,2
<i>trans</i> -OCH ₃	0,06	27,3	- 3,4	28,3

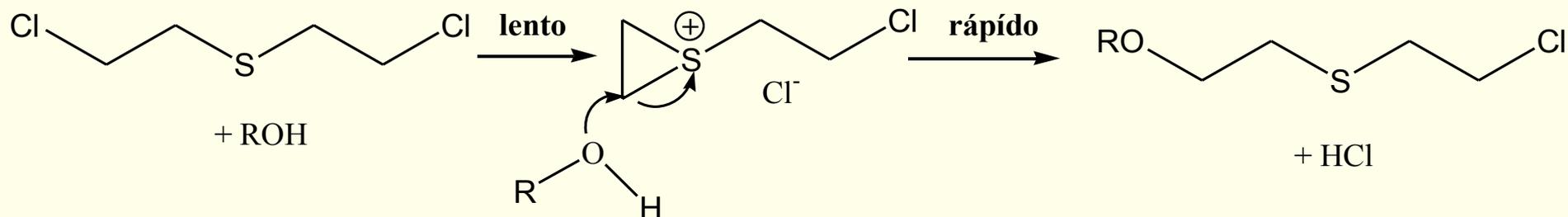


- Reagente (X=H) reage mais rapidamente: efeito -I dos substituintes; efeito é principalmente entrópico;
- *trans*-OAc mais eficiente que *cis*: deslocamento axial; diferença maior na entalpia; para *trans* ET mais ordenado que para *cis*;
- *trans*-Br mais eficiente que *trans*-Cl: maior estabilidade de íon bromônio;
- *trans*-metóxi similar ao *trans*-Br: porém diferença entre entalpia e entropia.

Assistência Anquimérica em Reações de S_N1

Participação do Grupo Vizinho

Reação de 'gas mostarda' com nucleófilos:



Sulfeto de 2,2'-dicloroetila foi utilizado como arma química na 1^a guerra mundial; reação dele com nucleófilos é independente da [Nuc]: formação do intermediário com anel de três membros é limitante para a velocidade da reação;

Reação ocorre com grupos alcoxi, hidroxí e amino: alquilação água, álcoois e amins;

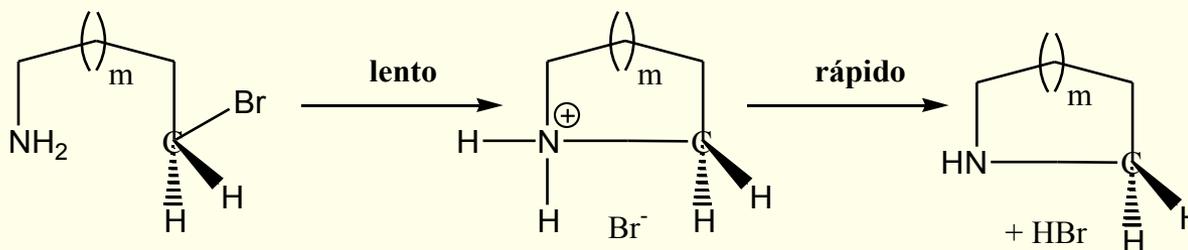
A liberação de HCl como produto lateral explica a ação irridante do gas mostarda.

Assistência Anquimérica em Reações de S_N1

Participação do Grupo Vizinho

Constantes Relativas de Ciclização de Brometos de Alquilaminas:

$\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$	k_{rel}	Anel de n
n = 2	0,072	3
n = 3	0,001	4
n = 4	60	5
n = 5	1	6
n = 6	0,002	7

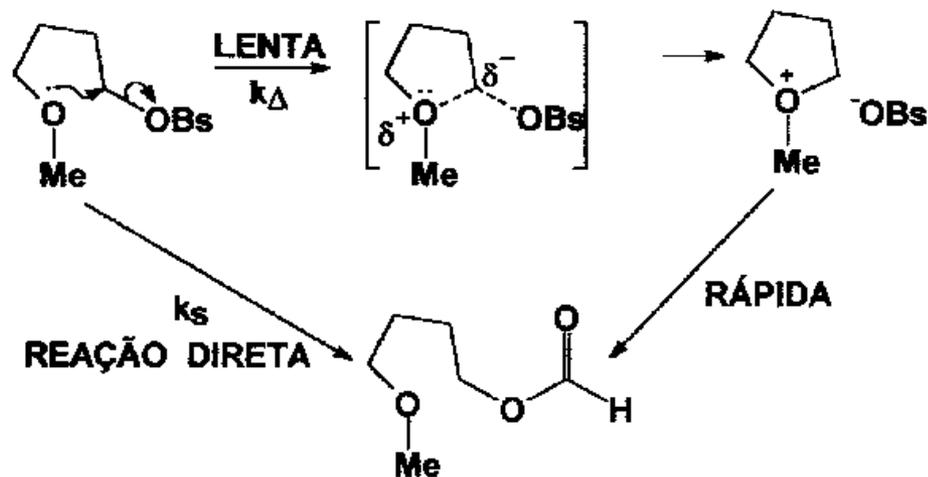


Assistência Anquimérica em Reações de S_N1

Participação do Grupo Vizinho

Reação de Brosilatos de Alquila com Formiato:

ROBs	k_{rel} (75°C)	n
$CH_3(CH_2)_2CH_2OBs$	1	/
$CH_3O-(CH_2)_1CH_2OBs$	0,1	3
$CH_3O-(CH_2)_2CH_2OBs$	0.33	4
$CH_3O-(CH_2)_3CH_2OBs$	460	5
$CH_3O-(CH_2)_4CH_2OBs$	30	6
$CH_3O-(CH_2)_5CH_2OBs$	1,1	7



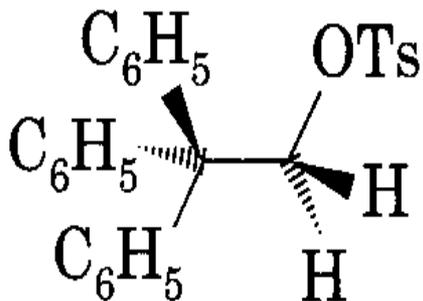
Se o mecanismo for S_N2 , qual é o efeito previsto de CH_3O sobre a reatividade?

Porque este mecanismo ocorre preferencialmente para os compostos $CH_3O-(CH_2)_3-CH_2OBs$ e $CH_3O-(CH_2)_4-CH_2OBs$?

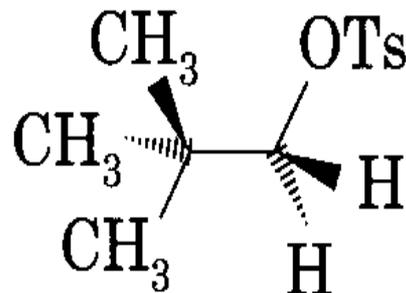
Assistência Anquimérica em Reações de S_N1

Participação do Grupo Vizinho

Acetólise de tosilatos metil- e fenil-substituídos:

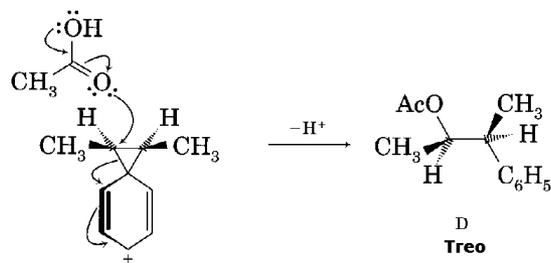
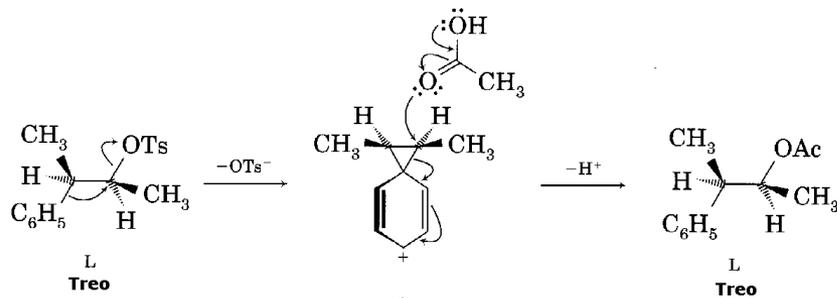
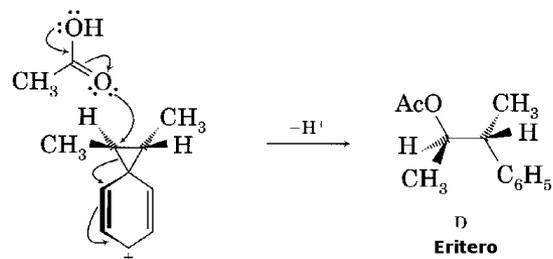
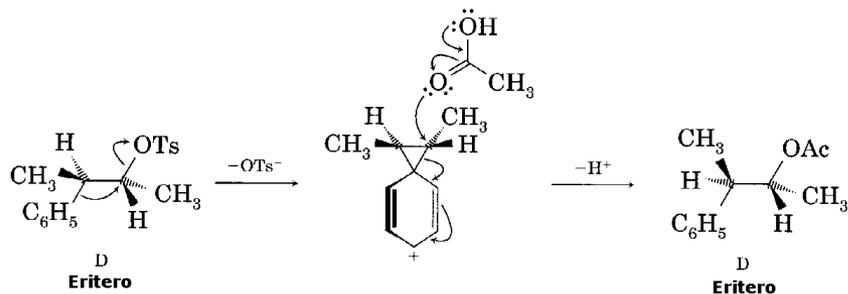


tosilato de 2,2,2-trifeniletila
($k_{rel} = 7700$);



tosilato de 2,2-dimetilpropila
($k_{rel} = 1$)

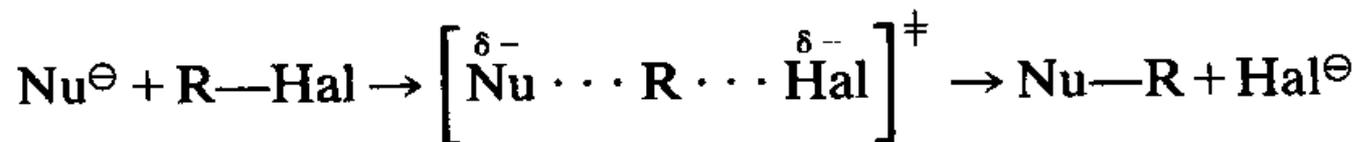
A participação do grupo fenila como 'grupo vizinho' (via íon fenônio) explica os seguintes resultados de acetólise?



Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Estereoquímica

Exemplos que mostram que este mecanismo ocorre pelo ataque do lado oposto da saída do grupo de partida (inversão de configuração):



Haleto:	MeCl	MeCH ₂ Cl	Me ₂ CHCl	Me ₃ CCl
k_{rel}/ S_N2:	1	0,003	0,0005	0,00002

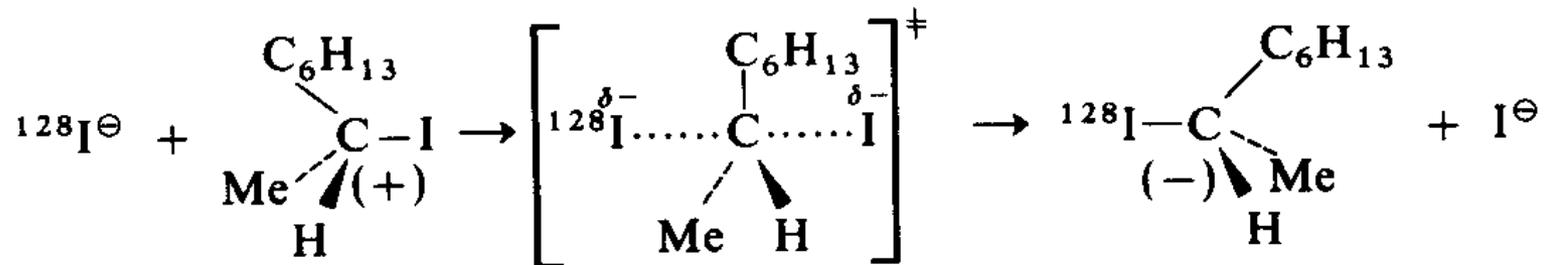
Experimentalmente, como determinar se a solvólise de um haleto ocorreu por inversão de configuração? Quais são os compostos e equipamentos necessários; qual é o resultado esperado?

Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Estereoquímica e cinética

A reação abaixo pode ser seguida por medida de incorporação de ^{128}I ($k_{^{128}\text{I}}$) ou por um polarímetro (k_α). Qual é o significado do seguinte resultado:

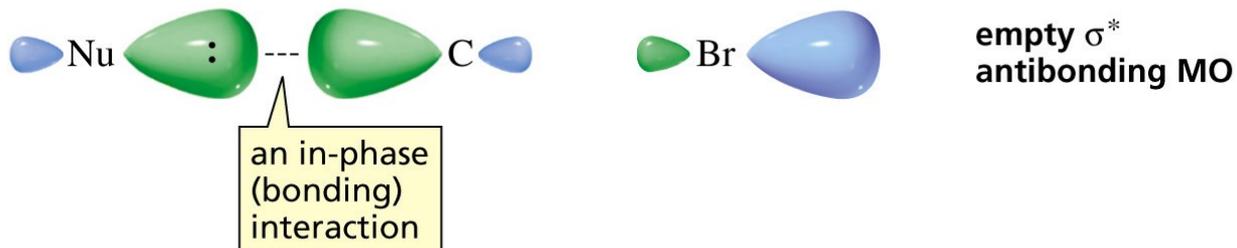
$$k_{^{128}\text{I}} = 3 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}; \quad k_\alpha = 2,88 \pm 0.03 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1};$$



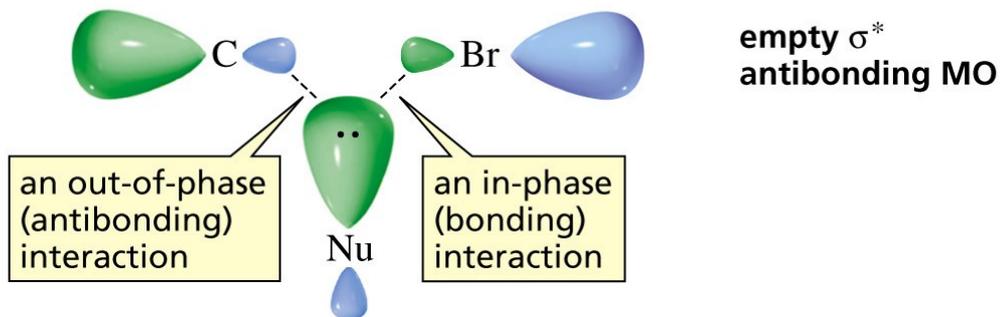
Por que o nucleófilo ataca pela face oposta?

Uma explicação utilizando-se orbitais moleculares

a) Ataque do Nu pelo lado oposto do GP



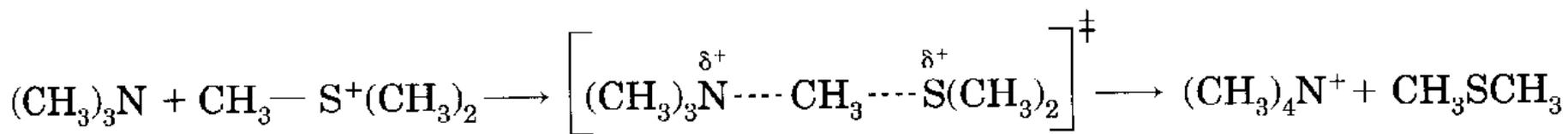
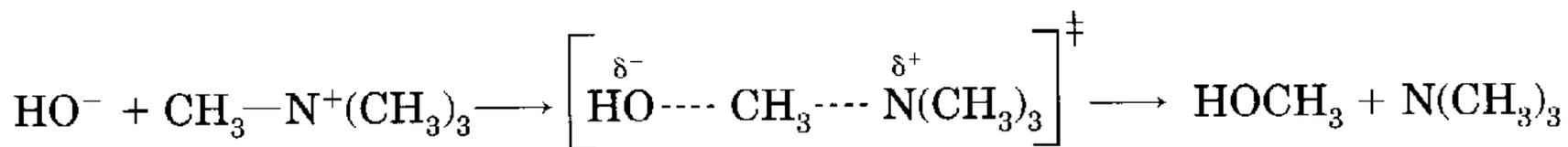
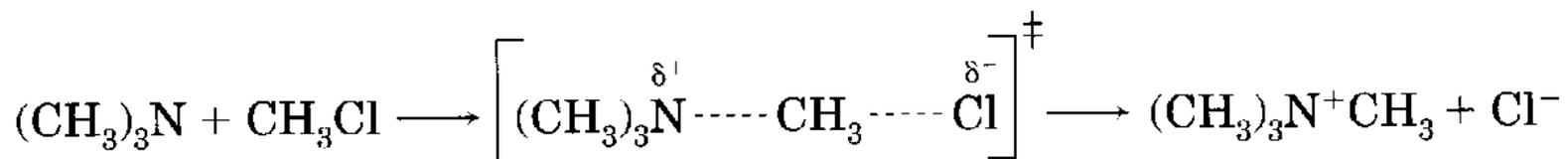
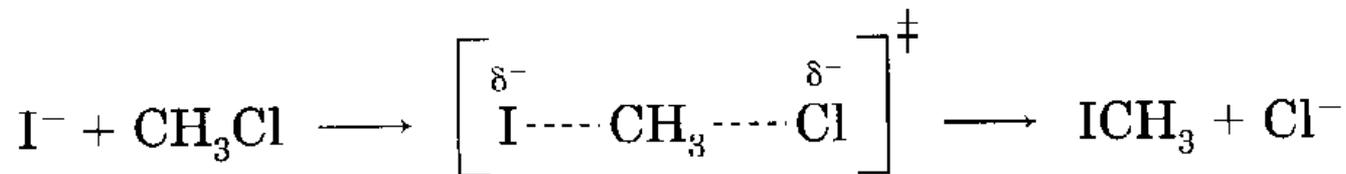
b) Ataque do Nu pelo mesmo lado do GP



Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Efeitos do Solvente

Quatro Situações possíveis, dependendo das cargas do Nu e do reagente:



O efeito do solvente depende do tipo de S_N2 .

Reações do **primeiro** tipo (mais comuns) são aceleradas em solventes apróticos polares devido a menor solvatação do Nu. No **segundo**, o aumento da polaridade do solvente aumenta a velocidade porque há separação de cargas no ET.

Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Efeitos do Solvente

Reação de iodometano com cloreto:



Solvente:	MeOH	H ₂ O	CH ₃ NO ₂	DMF	acetona
k_{rel} :	0,9	1,0	14100	708000	1410000

Mudando o solvente de água para acetona *inverte* a ordem de reatividade dos haleto ($\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$).

Este fato é usado em síntese, por exemplo, pelo uso de éter coroa, sal de potássio do Nu, solvente aprótico polar. Assim, é possível gerar anidrido acético pela reação de acetato de potássio com acetato de 4-nitrofenila.

Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Efeitos das Estruturas do Substrato



	Me-Br	Et-Br	i-Pr-Br	t-Bu-Br
k_{rel}	76	1,0	0,011	0,003
ΔH^\ddagger	15,8	17,5	19,7	21,8

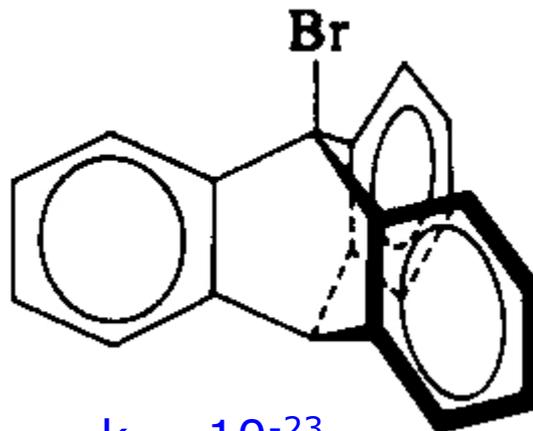
Sob condições de S_N2 , os compostos abaixo *são inertes*, porque?



$$k \approx 10^{-6}$$



$$k \approx 10^{-14}$$



$$k \approx 10^{-23}$$

Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Efeitos da Basicidade do Nucleófilo

Nucleofilicidade deveria ser afetada pela **basicidade** da espécie.

(i) Correlações lineares entre **log k_{Nu}** e a **pK_a** do Nu; correlação *tipo* Brønsted. O coeficiente angular α pode > 1 ?);

(ii) Para reações de S_N2 simples, a **ordem de basicidade e nucleofilicidade** é: **EtO⁻ > PhO⁻ > MeCO₂⁻ > NO₃⁻**;

(iii) Aumento da **basicidade** do meio (água, carbonato para OH⁻ ou EtO⁻), pode **mudar o mecanismo** de S_N1 para S_N2 .

(iv) A ordem da **Nu dos haletos** em solventes próticos (I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > F⁻) é apenas um exemplo que mostra que a **Nu e basicidade não são necessariamente paralelas** (O e S, N e P, etc). Tratam-se de dois parâmetros diferentes, um cinético (Nu) e o outro termodinâmico (pK_a).

Reações Pelo Mecanismo de S_N2

Correlação entre Basicidade do Nucleófilo



Equação de Swain-Scott:

$$\log (k_{\text{Nu}}/k_{\text{ref}}) = s n$$

Relação linear de energia livre para a nucleofilicidade (análoga à relação de Hammett), usando como substrato padrão o brometo de metila ($s = 1,0$) e como nucleófilo padrão a água ($n = 1,0$).

k_{Nu} , k_{ref} : constantes de velocidade do Nu e do Nu de referência (água); n : nucleofilicidade; s : susceptibilidade do substrato para a força do Nu.

Valores para o parâmetro da nucleofilicidade (n) e a susceptibilidade de substratos (s)

Nu	n	Substrato	s
água	0	MeBr	1,0
HCO ₂ ⁻	2,75	MeI	1,15
Br ⁻	3,53	PhCH ₂ Cl	0,87
N ₃ ⁻	4,0	PhCOCl	1,43
I ⁻	5,04	PhSO ₂ Cl	1,25
CN ⁻	5,1	TosEt	0,66
Cl ⁻	2,7	Ph ₃ CF	0,61
HO ⁻	4,2		
HS ⁻	5,1		

Reações Pelo Mecanismo de S_N2 "Super"-Nucleófilos

A nucleofilicidade de alguns Nu é "exaltada" pela presença de um outro heteroátomo na posição α (**efeito α**).

Embora o $pK_a(OH^-) - pK_a(OOH^-) = 4.2$, na adição ao $C=O$, o OOH^- é 200 vezes mais reativo que o OH^- .

Outros Nu que mostram este efeito:

ClO^- (eficiente descontaminante), **H_2N-NH_2** , **$OH-NH_2$** .

Além de diferenças de solvatação (OH^- e HOO^-) é possível que os α -Nu são des-estabilizados no estado fundamental devido à repulsão eletrostática entre os dois pares de elétrons dos 2 heteroátomos.

Reações Pelo Mecanismo de S_N2

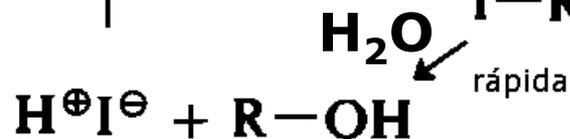
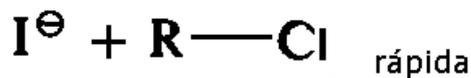
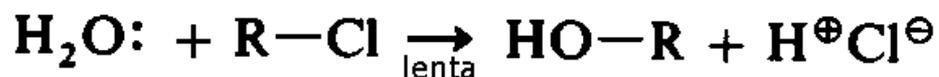
Efeito do Grupo de Partida

A eficiência de GP depende de: (i) a força da ligação R-GP, (ii) a polarizabilidade desta ligação, (iii) a estabilidade de GP e sua solvatação.

Para haletos a ordem é:



Bases conjugadas de **ácidos fortes**, MePhSO_3^- , CF_3SO_3^- são **bons GP**.



O íon I^- é um bom Nu e GP devido a sua alta polarizabilidade. Este fato é usado na síntese para iniciar reações difíceis por exemplo Grignard ou hidrólise com R-Cl, *via catálise nucleofílica*.

Bases fortes, e duros (HO^- , RO^- , NH_2^-) são 'difíceis de sair', e normalmente são deslocados na forma do ácido conjugado, H_2O , ROH , NH_3 .