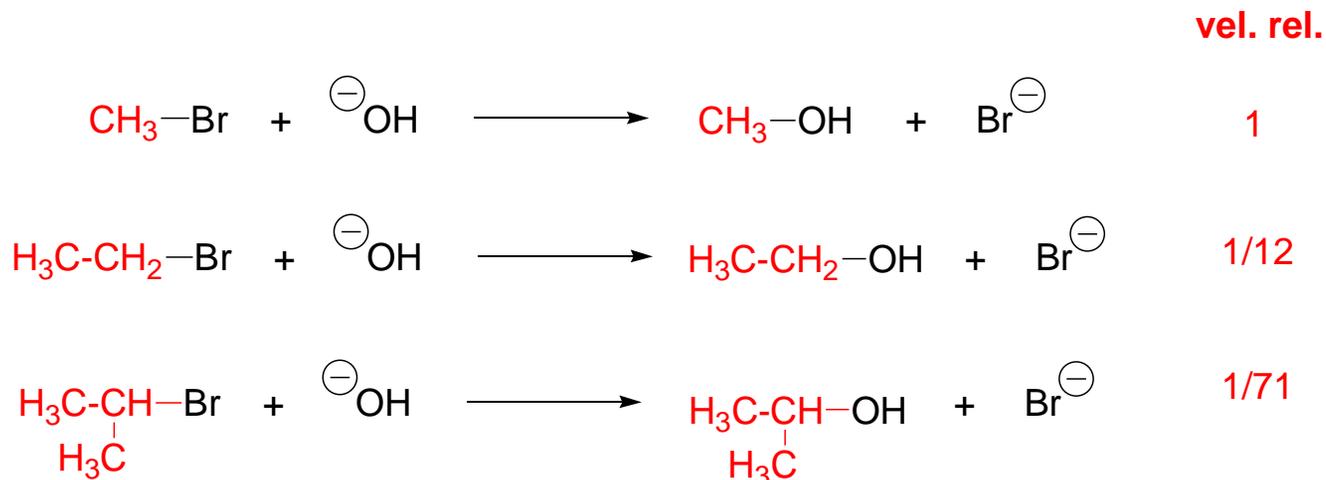


# SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA

## Em átomo de carbono saturado

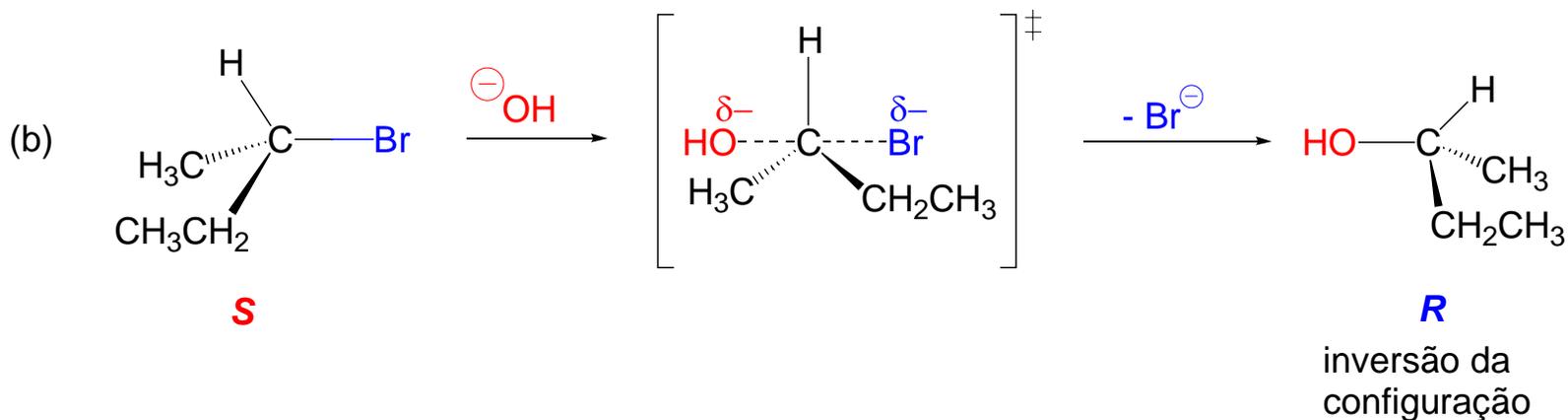
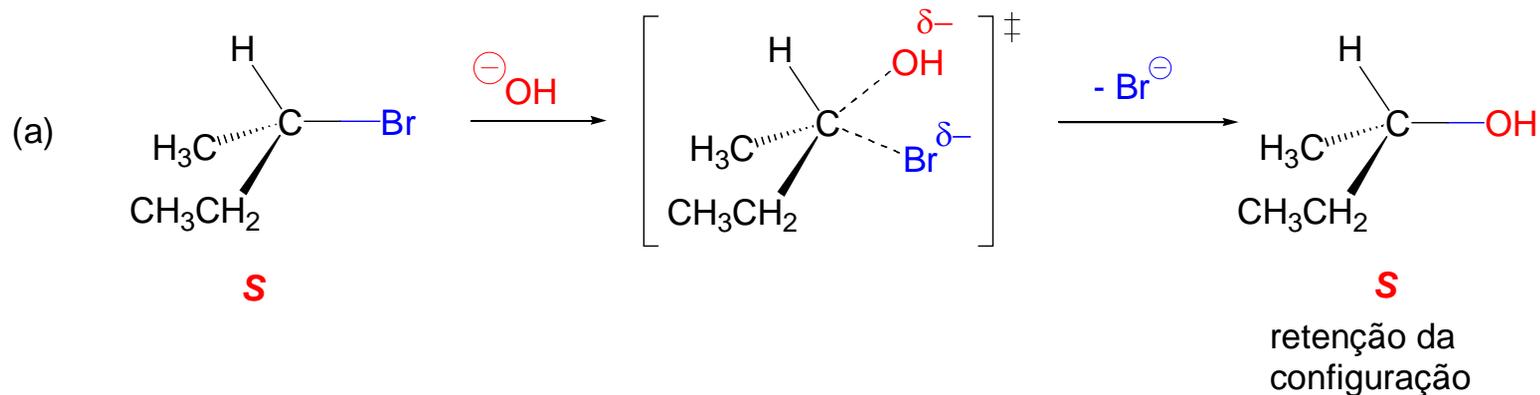
- Para as reações:



estudos cinéticos mostraram que:  $v = k [\text{R-Br}][\text{OH}^-]$ , sugerindo colisão de R-Br com OH<sup>-</sup> na etapa mais lenta da reação.

- *Esse tipo de reações é denominado **S<sub>N</sub>2** (Substituição Nucleofílica Bimolecular).*

- Poder-se-ia pensar em dois mecanismos:



- *Partindo-se do isômero S, só se forma o isômero R, portanto, o ataque do nucleófilo ( $\text{OH}^-$ ) ocorre do lado oposto ao do grupo de partida ( $\text{Br}$ ).*

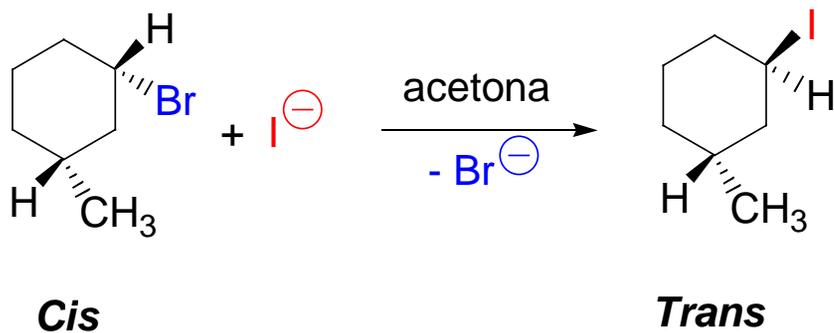
- Conseqüências importantes da inversão em  $S_N2$ :

- Possibilidade de sintetizar enantiômeros específicos

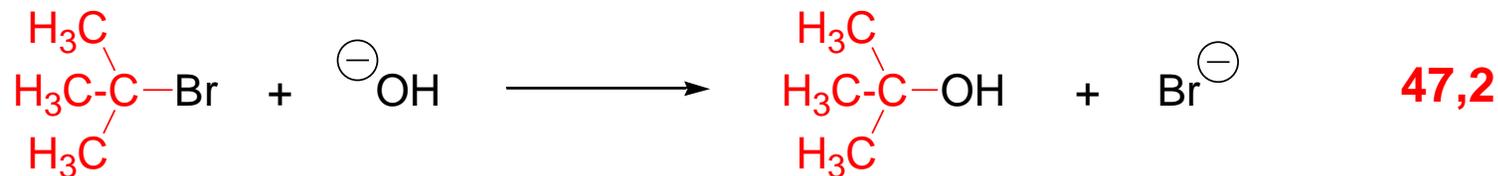
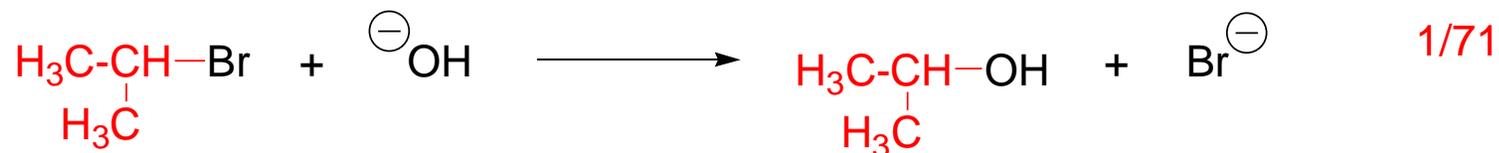
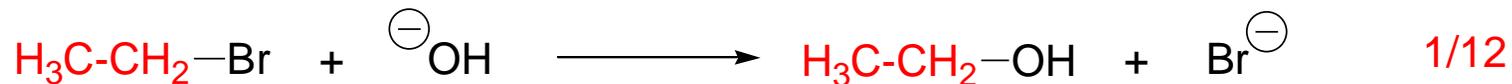
Ex: ver exemplo acima

- Podem ocorrer mudanças de configuração *cis-trans*

Ex:

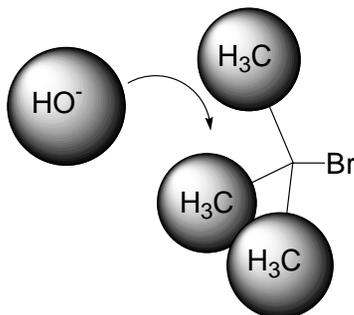


vel. rel.



*A velocidade relativa de uma reação semelhante, envolvendo um haleto terciário é muito elevada!*

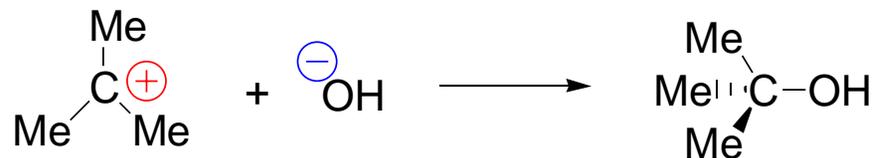
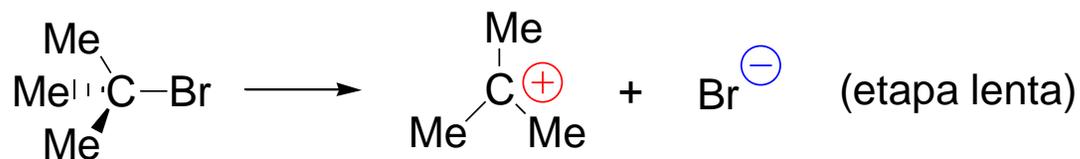
A ocorrência via  $S_N2$  é pouco provável devido ao impedimento estérico:



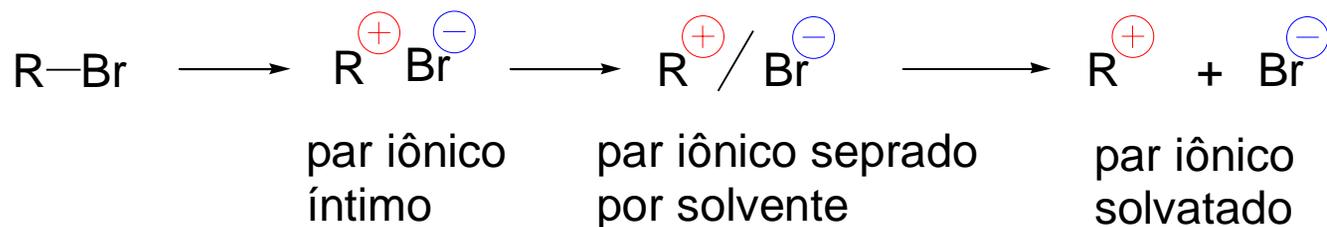
Estudos cinéticos revelaram:

$v = k [R-Br]$ , portanto, na etapa lenta só está envolvido o haleto.

- *Esse tipo de reações é denominado  $S_N1$  (Substituição Nucleofílica Unimolecular).*
- Como a velocidade independe da  $[OH^-]$ , poder-se-ia imaginar o seguinte mecanismo:



- O carbocátion  $\text{Me}_3\text{C}^+$  é planar ( $120^\circ$ , hibridação  $\text{sp}^2$ )  $\Rightarrow$  alívio das tensões estéricas
- Os 3 grupos Me estabilizam-no por efeito indutivo +I
- O ataque do  $\text{OH}^-$  poderia ser de ambos os lados, mas nem sempre é assim (devido ao par iônico)!



- Se  $\text{R}^+$  for pouco estabilizado e/ou  $\text{Nu}^-$  poderoso (ex.  $\text{OH}^-$ )  $\Rightarrow$  ataque ocorre ainda na fase do par iônico íntimo  $\Rightarrow \uparrow\%$  de *inversão*
- Se  $\text{R}^+$  for muito estabilizado e/ou  $\text{Nu}^-$  fraco (ex.  $\text{H}_2\text{O}$ )  $\Rightarrow$  ataque ocorre na fase do par iônico separado por solvente ou solvatado  $\Rightarrow \uparrow\%$  de *racemização*
- ***Portanto, partindo de um haleto quiral, pode haver inversão, racemização ou ambos***

# Fatores que influem na veloc. de S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2

Efeito do solvente

Efeito da estrutura do substrato

Efeito da natureza do nucleófilo

Efeito da natureza do grupo de partida

# Fatores que influem na veloc. de $S_N1$ e $S_N2$

## Efeito do solvente

- Muito mais drástico em  $S_N1$  do que em  $S_N2$
- Em  $S_N1$ , a velocidade depende de dois fatores:
  - polaridade do solvente (polaridade  $\uparrow \Rightarrow$  veloc.  $\uparrow$ )
  - poder se solvatação (solvatação  $\uparrow \Rightarrow$  veloc.  $\uparrow$ )

# Fatores que influem na veloc. de S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2

## Efeito do solvente

- Muito mais drástico em S<sub>N</sub>1 do que em S<sub>N</sub>2
- Em S<sub>N</sub>1, a velocidade depende de dois fatores:
  - polaridade do solvente (polaridade ↑ ⇒ veloc. ↑)
  - poder de solvatação (solvatação ↑ ⇒ veloc. ↑)

Ex: para a reação entre Me<sub>3</sub>C-Br e OH<sup>-</sup>, a velocidade é 3 x 10<sup>4</sup> vezes maior em etanol/H<sub>2</sub>O 1:1 do que em etanol absoluto.

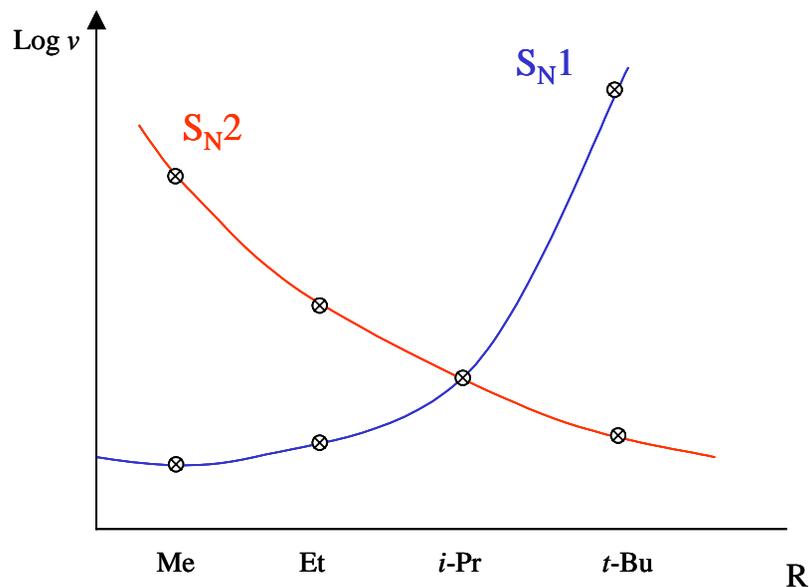
- Solventes polares podem ser:
  - próticos ( $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $\text{HCCl}_3$ , etc.)
  - apróticos (DMSO, DMF, acetonitrila, etc.)
  
- Em  $\text{S}_{\text{N}}2$ :
  - Em geral a velocidade é menor quanto maior a polaridade do solvente

***Dependendo da estrutura do substrato, é possível desviar de um mecanismo para outro por meio da mudança do solvente***

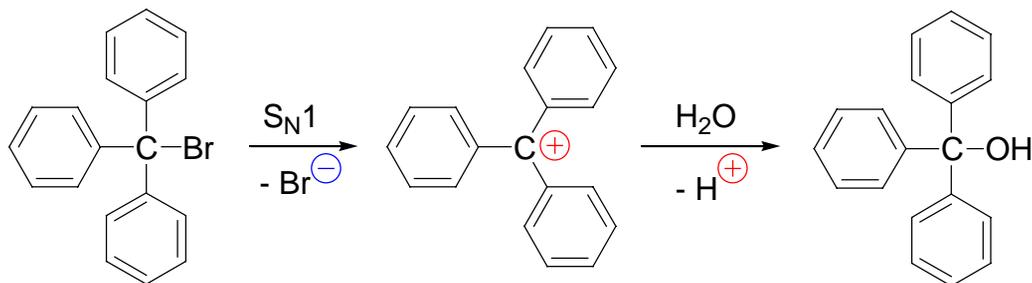
## Efeito da estrutura do substrato

- Pode desviar de um mecanismo para outro, além de afetar a velocidade.

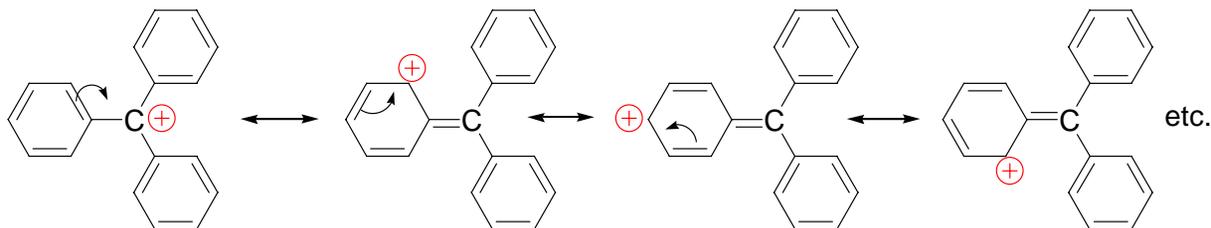
Ex. já discutido:  $\text{R-Br} + \text{OH}^- \longrightarrow \text{R-OH} + \text{Br}^-$



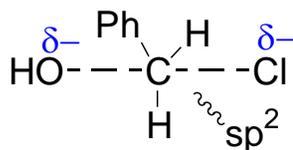
Outro exemplo:



- Reação  $\approx 10^8$  vezes mais rápida do que com  $\text{Me}_3\text{C}-\text{Br}$ !
- O substrato conduz eletricidade em  $\text{SO}_2$  liq.  $\Rightarrow$  presença de íons
- Isto pq. o carbocátion é muito estabilizado:



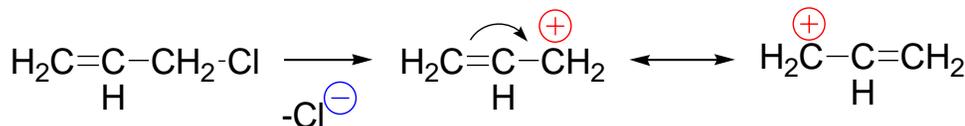
- No caso de  $\text{Ph}_2\text{CH-X}$ , ainda há dois anéis fenila, cátion muito estável  $\Rightarrow \text{S}_{\text{N}}1$
- Já no cloreto de benzila ( $\text{PhCH}_2\text{-Cl}$ ), o impedimento estérico é menor e a estabilização do carbocátion também  $\Rightarrow \text{S}_{\text{N}}1$  e  $\text{S}_{\text{N}}2$  (dependendo do solvente e do nucleófilo)



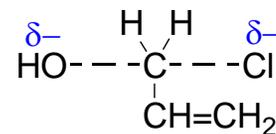
parte do orbital "p puro"  
conjuga com o anel Ph

- No caso do cloreto de alila ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-CH}_2\text{-Cl}$ ) a situação é semelhante ( $\text{S}_{\text{N}}1$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2$ )

$\text{S}_{\text{N}}1$ :

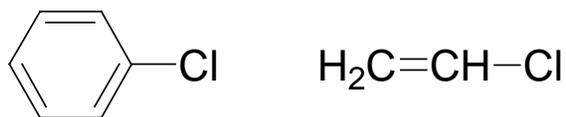


$\text{S}_{\text{N}}2$ :



parte do orbital "p puro"  
conjuga com a dupla

- Haletos de benzila e alila reagem com maior velocidade do que haletos de alquila
- Já, haletos de arila e de vinila são pouco reativos



Em ambos o halogênio está ligado a C  $sp^2 \Rightarrow$

- os elétrons da ligação C: Cl ficam mais próximos do núcleo do carbono, dificultando a saída do Cl<sup>-</sup>
- há grande densidade eletrônica  $\pi$  que repele o nucleófilo
- a dupla ligação não estabilizaria o estado de transição

- $S_N2$  em haletos  $1^\circ$ s ramificados no carbono  $\beta$ .

Exemplos:



vel. rel.

( $\text{EtO}^-/\text{EtOH}$

a  $55^\circ\text{C}$ )

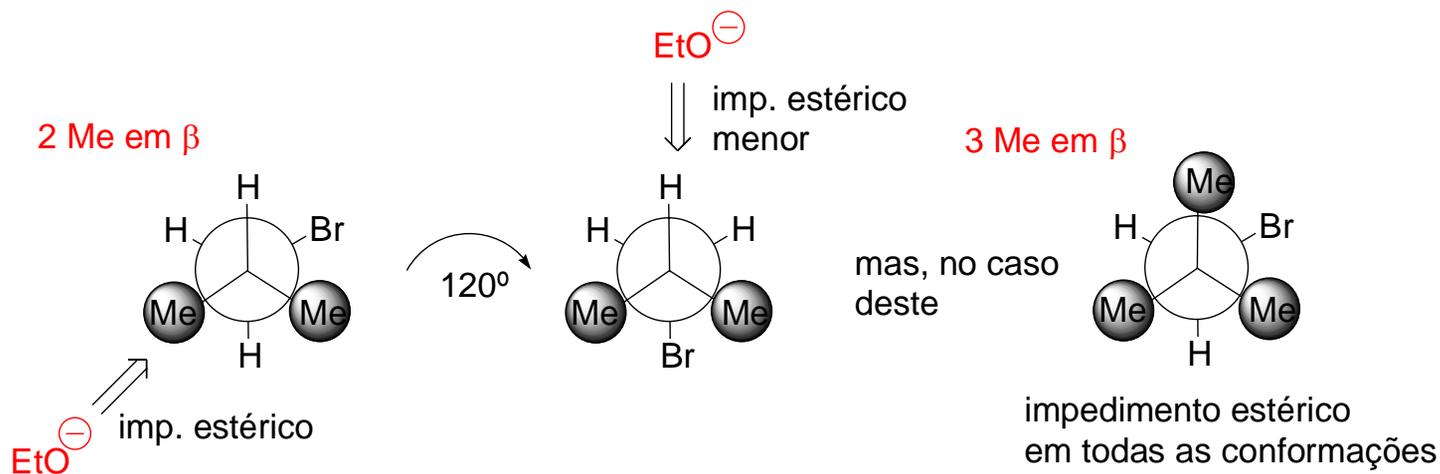
1

$2,8 \times 10^{-1}$

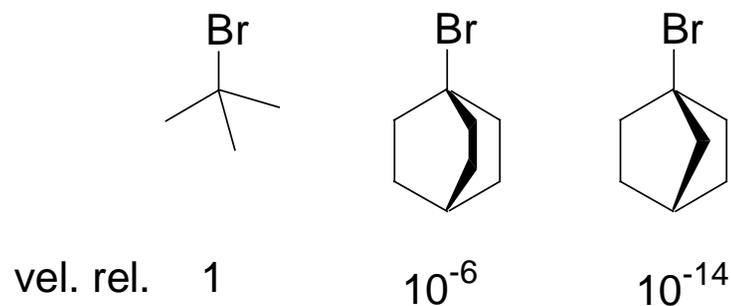
$3,0 \times 10^{-2}$

$4,2 \times 10^{-6}$

motivo: não há conformação sem impedimento estérico para o ataque do  $^-OEt$  quando em  $\beta$  há 3 grupos Me:



- Outro caso interessante:  
(reação com EtOH aq. a 80%, 25 °C)



- moléculas rígidas (ponte)  $\Rightarrow$  impossibilidade de movimentação nas ligações e forte impedimento estérico  $\Rightarrow$   $S_N2$  impossível
- $S_N1$  também muito difícil pois o carbocátion deve ser planar

## Efeito da natureza do nucleófilo

- Pouco afeta  $S_N1$
- Quanto maior a nucleofilicidade, maior a veloc. por  $S_N2$
- Nem sempre a nucleofilicidade é proporcional à basicidade

doação de par  
de elétrons ao  
carbono

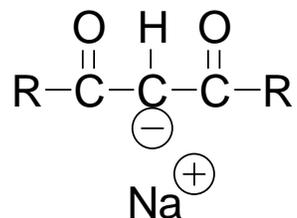
doação de  
par de e-  
ao  $H^+$

- A basicidade é pouco afetada por fatores estéricos
- A nucleofilicidade é muito afetada por fatores estéricos

- Base dura  $\Rightarrow$  possui átomo doador de alta eletronegatividade (ex:  $\text{OH}^-$ ,  $\text{OR}^-$ ,  $\text{NH}_2^-$ )
- Base mole  $\Rightarrow$  possui átomo doador de alta polarizabilidade  $\Rightarrow$  é melhor nucleófilo (ex:  $-\text{RS}^-$ ,  $\text{I}^-$ )
- Assim,  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$                        $-\text{RS}^- > \text{RO}^-$
- Para um mesmo átomo atacante:  
 $\text{EtO}^- > \text{PhO}^- > \text{H}_3\text{CCOO}^- > \text{NO}_3^-$  (acompanha a basicidade)

- De uma forma geral, vale:
  - Nu de carga negativa é mais poderoso que o protonado (ex:  $\text{OH}^- > \text{H}_2\text{O}$ )
  - Nu de um mesmo período, a ordem acompanha a basicidade (ex:  $\text{R}_3\text{C}^- > \text{R}_2\text{N}^- > \text{RO}^- > \text{F}^-$ )
  - Na mesma família, aumenta p/ baixo (átomos mais volumosos, difíceis de serem solvatados)
  - Quanto mais livre for o ânion, mais nucleofílico ele será

Ex:



se o  $\text{Na}^+$  for solvatado, o carbânion ficará mais livre para o ataque

## Efeito da natureza do grupo de partida

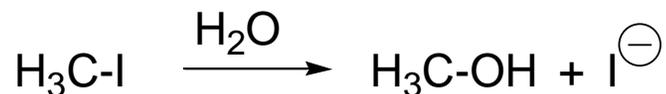
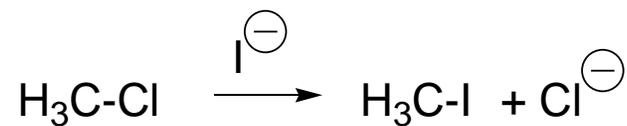
- Importante tanto para  $S_N1$  como para  $S_N2$
- Quanto mais fraca a ligação, melhor o grupo de partida
- Quanto maior a polarizabilidade, melhor o grupo de partida
- $\therefore$   $I^-$  é um excelente grupo de partida e, também, excelente nucleófilo



- A reação de um cloreto (grupo de partida fraco) com  $H_2O$  (nucleófilo fraco) é muito lenta:



pode-se fazer o seguinte:



## Efeito da natureza do grupo de partida

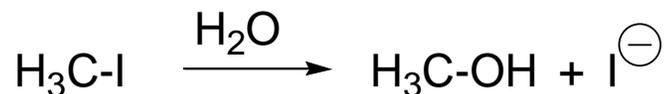
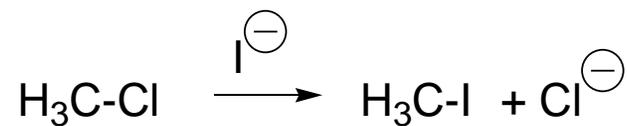
- Importante tanto para  $S_N1$  como para  $S_N2$
- Quanto mais fraca a ligação, melhor o grupo de partida
- Quanto maior a polarizabilidade, melhor o grupo de partida
- $\therefore$   $I^-$  é um excelente grupo de partida e, também, excelente nucleófilo



- A reação de um cloreto (grupo de partida fraco) com  $H_2O$  (nucleófilo fraco) é muito lenta:



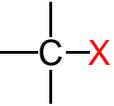
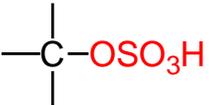
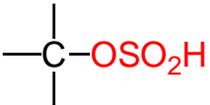
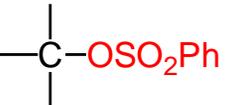
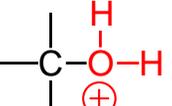
pode-se fazer o seguinte:

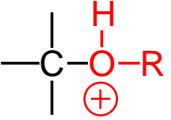
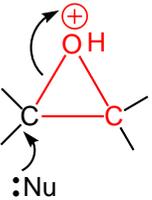
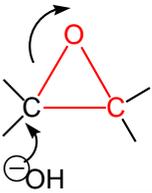
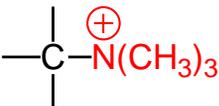
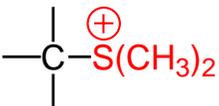


o  $I^-$  é regenerado  $\therefore$  catálise nucleofílica

- Péssimos grupos de partida: R-OH, R-OR, R-NH<sub>2</sub> (podem ser melhorados por protonação, i.e., em meio ácido)
- Cuidado para não protonar o nucleófilo!

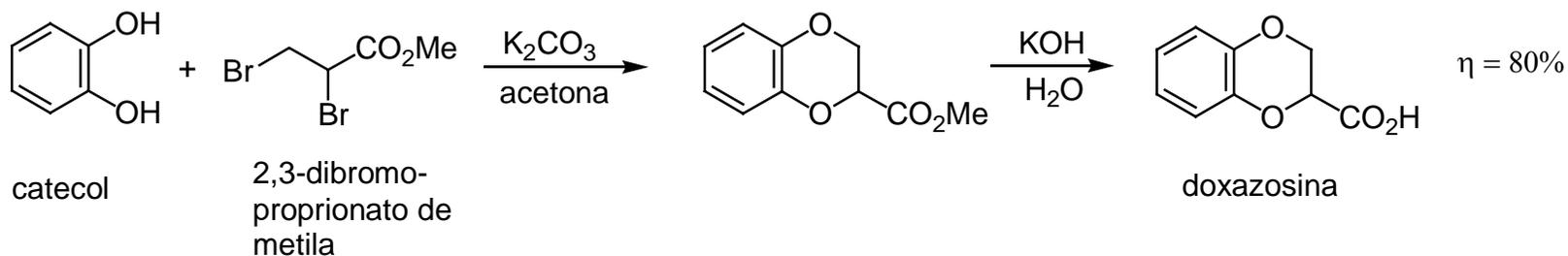
# Sumário dos principais substratos usados em $S_N$ alifática

	haletos orgânicos
	sulfatos de alquila
	sulfitos de alquila
	sulfonatos de alquila
	álcoois em meio ácido

	éteres em meio ácido
	epóxidos protonados
	epóxidos em meio alcalino
	sais de tetralquilamômio
	saia de trialquilsulfônio

## Exemplo de uma síntese com importância industrial

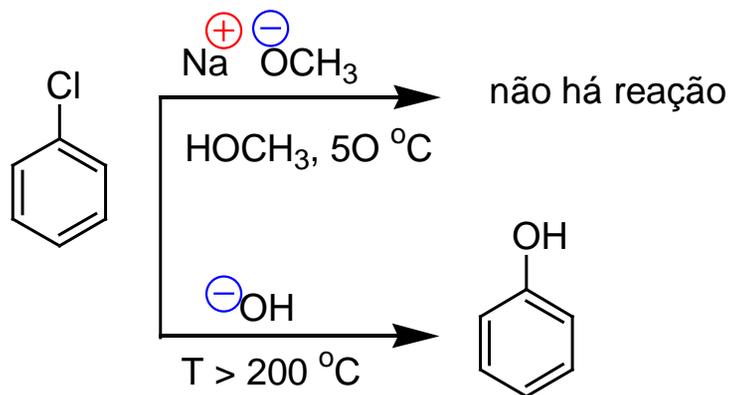
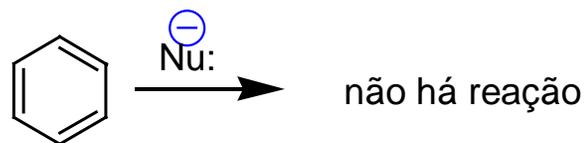
Doxazosina (Carduran<sup>®</sup>, Pfizer) é um remédio utilizado para hipertensão e hiperplasia benigna da próstata. É preparado em duas etapas:



# SN em átomo de carbono insaturado

- Normalmente, alcenos e aromáticos não reagem por SN

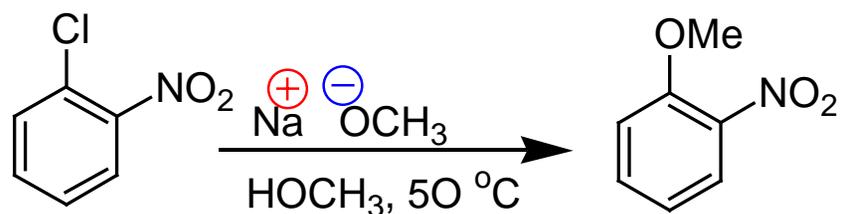
Assim:



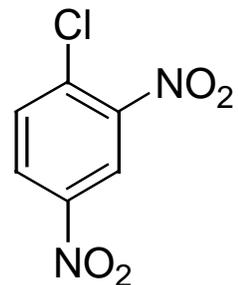
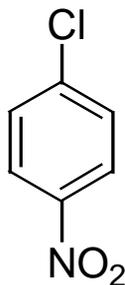
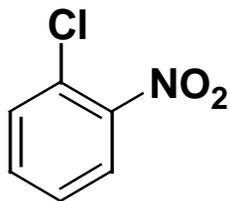
Motivos:

- elevada densidade eletrônica dificulta a aproximação do Nu<sup>-</sup>
  - ligação C-Cl mais forte (Csp<sup>2</sup>!)
  - Csp<sup>2</sup> é mais eletronegativo que Csp<sup>3</sup>.
- Porém, alguns aromáticos com substituintes atraentes de elétrons e um grupo de partida, podem reagir.

Ex.:



- Nas mesmas condições:



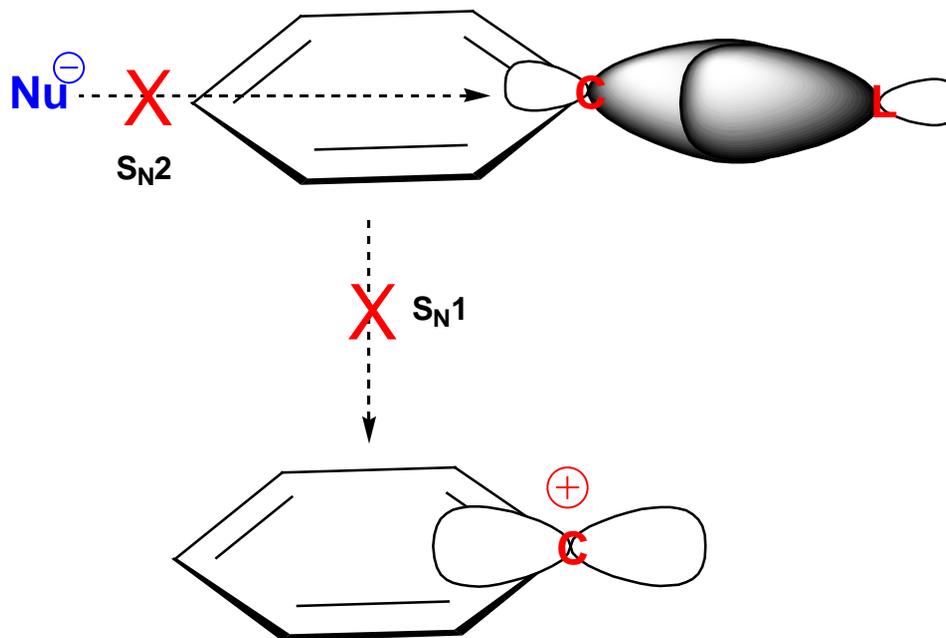
Vel. rel.

1

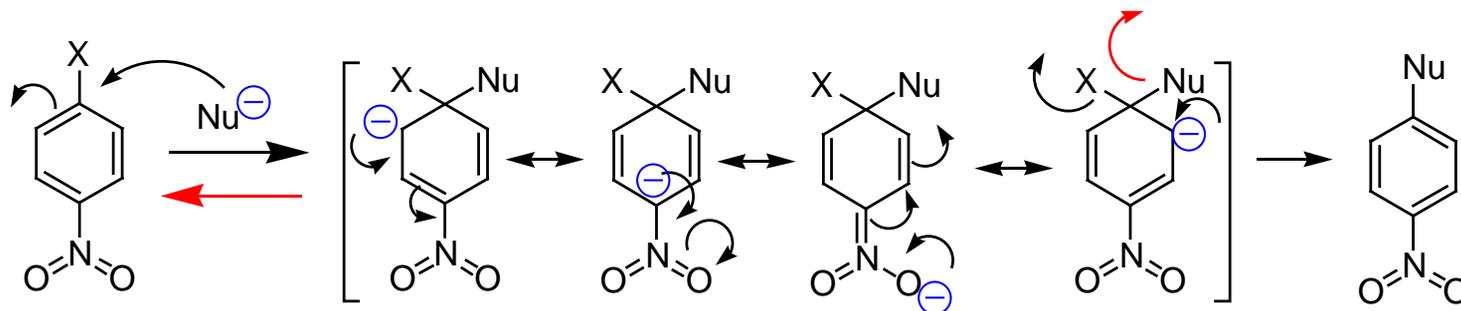
3,4

115.000

- O mecanismo não deve ser  $S_N2$  nem  $S_N1$  por razões estéricas e de instabilidade do carbocátion fenílico, respectivamente

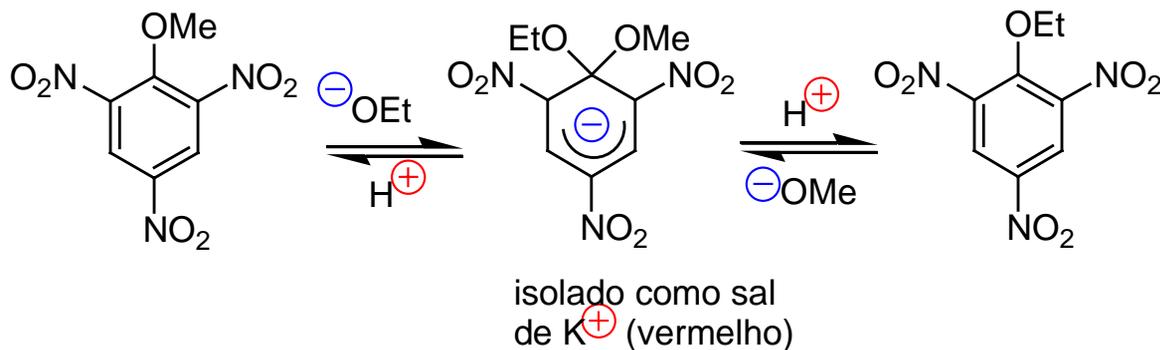


- Estudos cinéticos revelaram que  $v = k [\text{Ar-X}] [\text{Nu}^-]$
- Jacob Meisenheimer (1876 – 1934) propôs o seguinte mecanismo:



Complexo de Meisenheimer

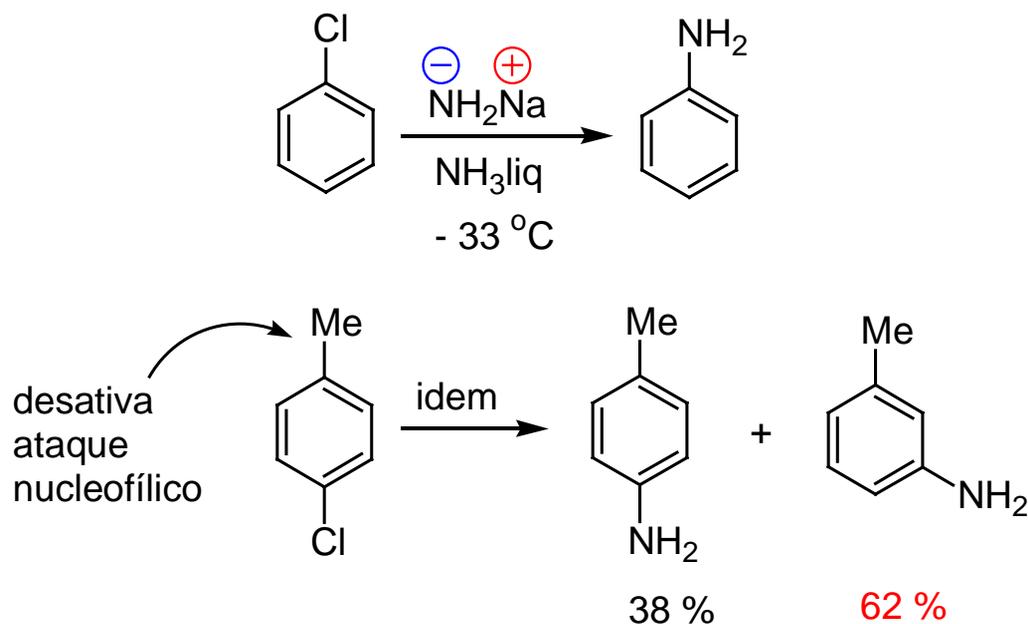
- Complexos de Meisenheimer já puderam ser isolados, reforçando a proposta mecanística acima. Ex:



- A velocidade não depende do grupo de partida ∴ o passo determinante é a formação do complexo

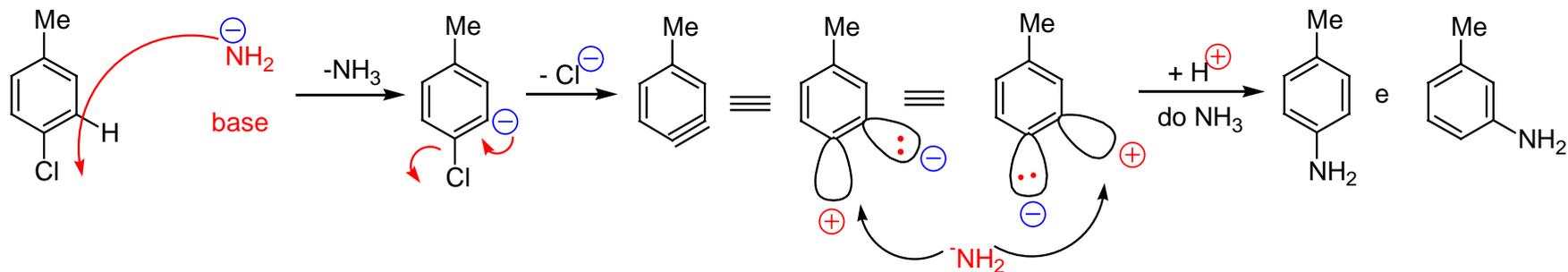
## Substituição via arinos

- Amideto ( $\text{NH}_2^-$ ) pode agir sobre haletos não ativados. Ex:

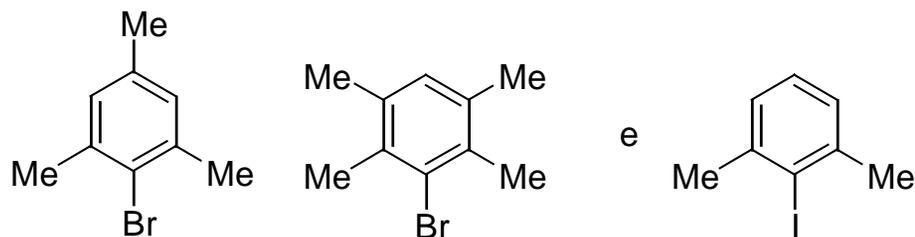


- Não deve ser por mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  aromático

- Não deve ser por mecanismo  $S_N2$  aromático
- O mecanismo proposto é via benzinóis:



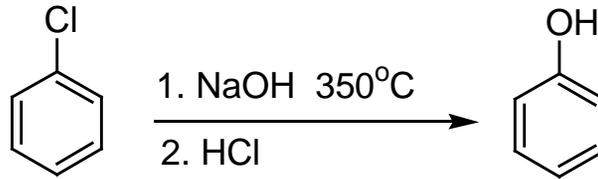
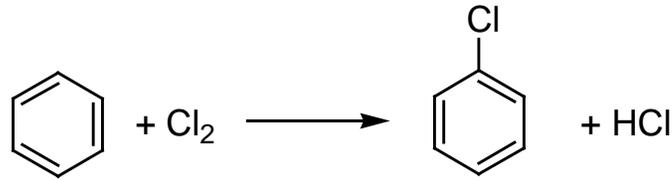
- Arinos nunca foram isolados, mas foram detectados espectroscopicamente
- Evidências que favorecem este mecanismo:



não reagem!

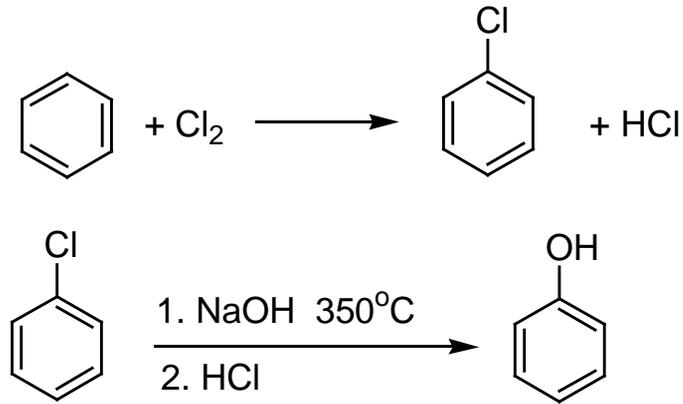
# Exemplo de sínteses com importância industrial

1. Processo Dow para síntese de fenol:



# Exemplo de sínteses com importância industrial

1. Processo Dow para síntese de fenol:



2. Síntese de anilina a partir de clorobenzeno:

