

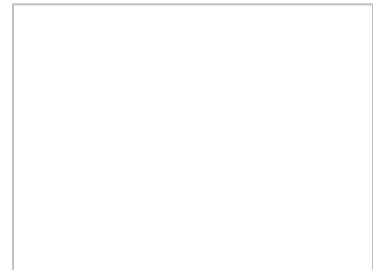


**Instituto de Química – USP**

**QFL 0450**

**Química Geral e Orgânica para Biomedicina**

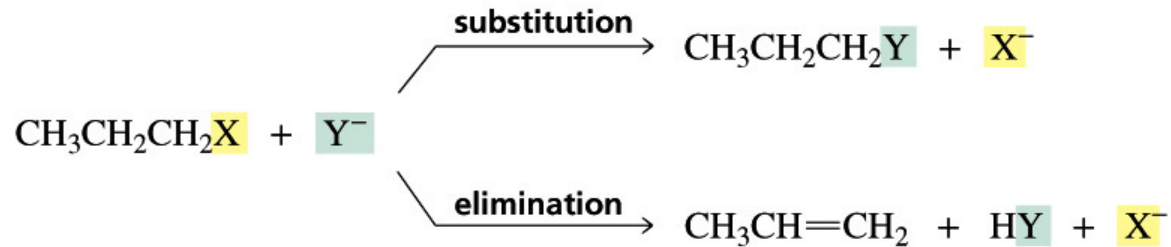
**Reações de Substituição Nucleofílica**





# Reações de Haletos de Alquila

Dois tipos de reação podem ocorrer com moléculas contendo um átomo ou grupo de átomos eletronegativos ligados a um carbono  $sp^3$ , como em haletos de alquila. Pode ocorrer uma Reação de Substituição ou uma Reação de Eliminação:

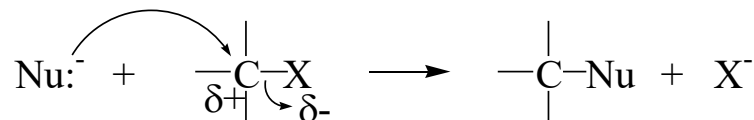
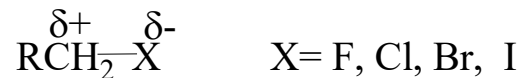




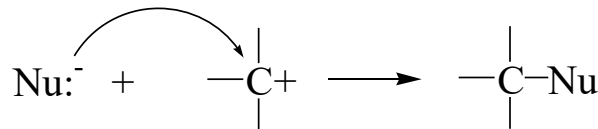
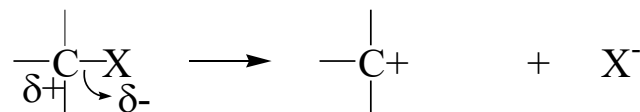
## Substituição

Haleto de alquila apresentam bons grupos de partida

Como reagem?



Alternativamente ...



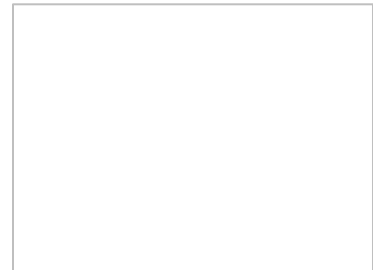


Um nucleófilo substitui um halogênio,  
logo, são conhecidas como

reações de substituição nucleofílicas

Depende dos seguintes fatores:

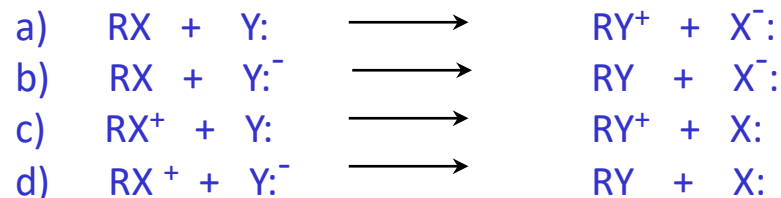
- a estrutura do haleto de alquila
- a reatividade do nucleófilo
- a concentração do nucleófilo
- o solvente da reação





# Substituição Nucleofílica

envolve as seguintes possíveis combinações



- sempre Y deve conter um par de elétrons não emparelhados
- Y é denominado nucleófilo
- X é denominado nucleófilo
- quando Y é o solvente é chamado *solvólise*



## O mecanismo da reação S<sub>N</sub>2



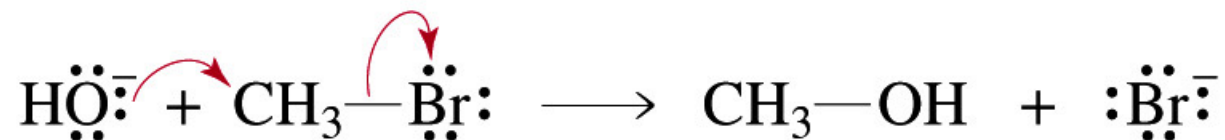
Considere a cinética da reação:

$$\text{Velocidade} = k [\text{ haleto de alquila}] [\text{ nucleófilo}]$$

Uma reação de segunda ordem



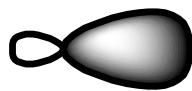
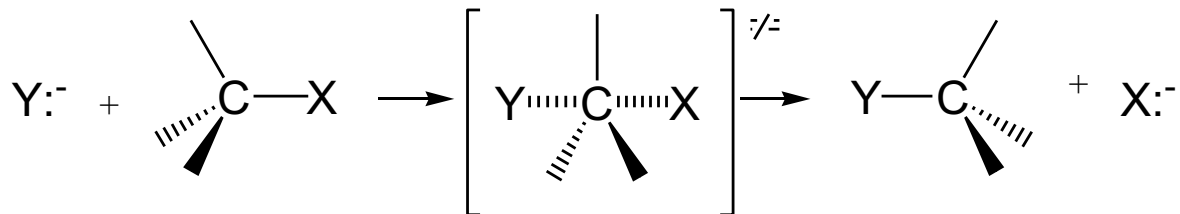
## mechanism of the $S_N2$ reaction





# Reação concertada

$S_N2$



Y<sup>-</sup>

não ligante



C—X

$\sigma^*$  anti-ligante

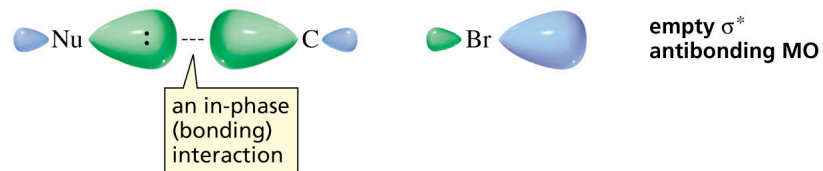
1º orbital desocupado

LUMO



## Porque o nucleófilo ataca pelo lado contrário ao halogênio?

### a. Back-side attack



### b. Front-side attack

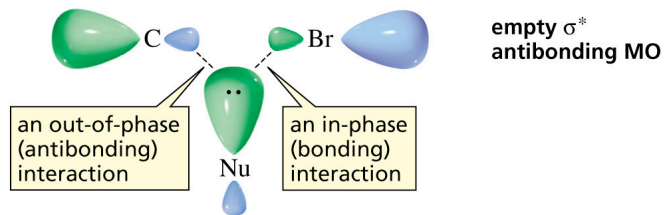
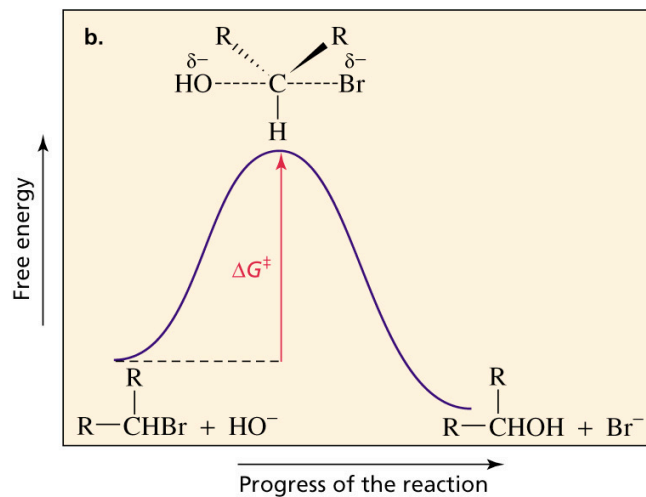
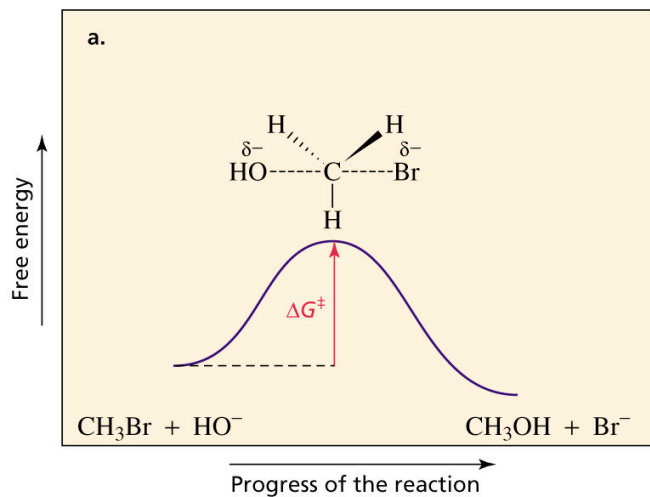
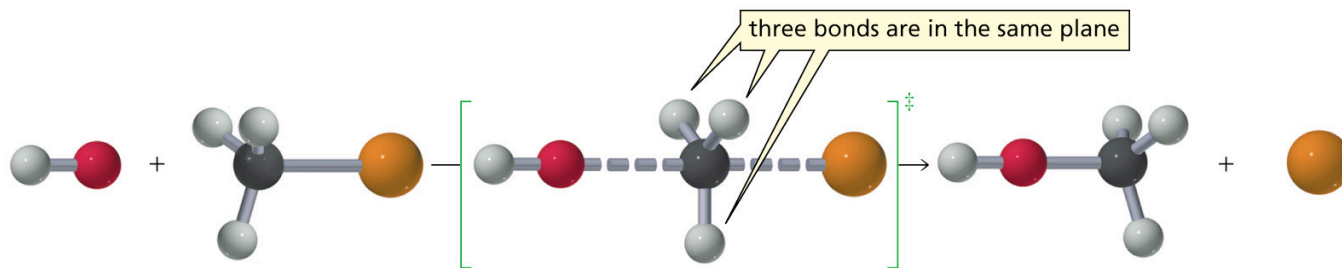


Diagrama da coordenada de reação para  
(a) uma reação  $S_N2$  com brometo de metila e  
(b) uma reação  $S_N2$  de um brometo de alquila impedido estéricamente



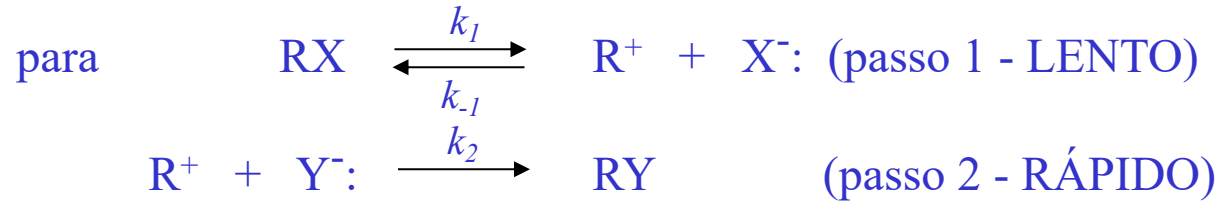


Inversão da configuração (inversão de Walden) em uma reação  $S_N2$  é devido ao ataque por trás



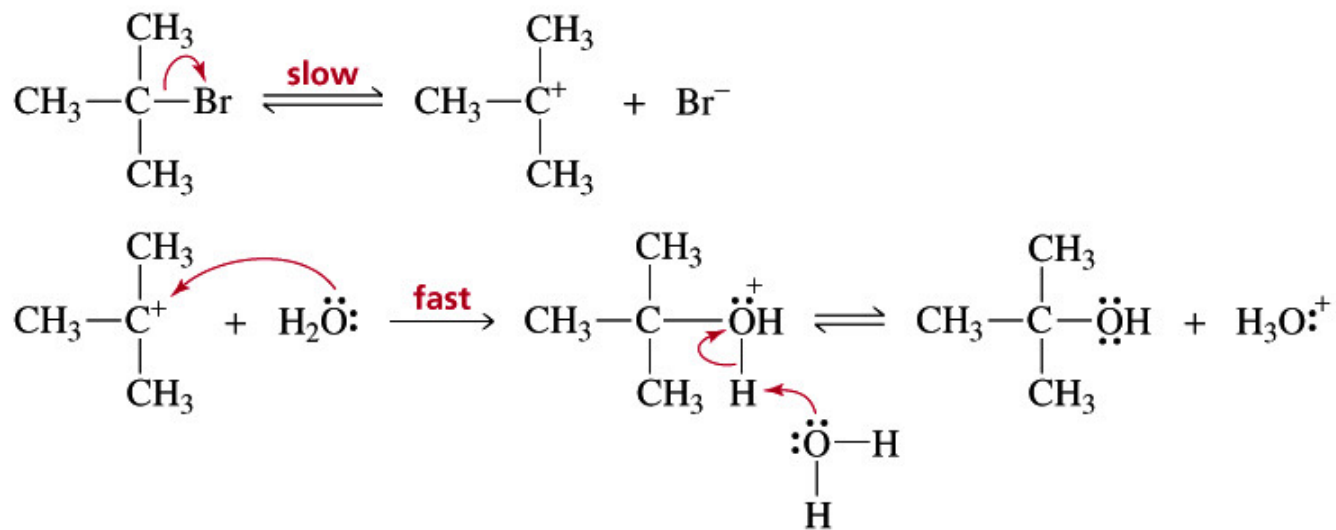


# O Mecanismo de reação S<sub>N</sub>1

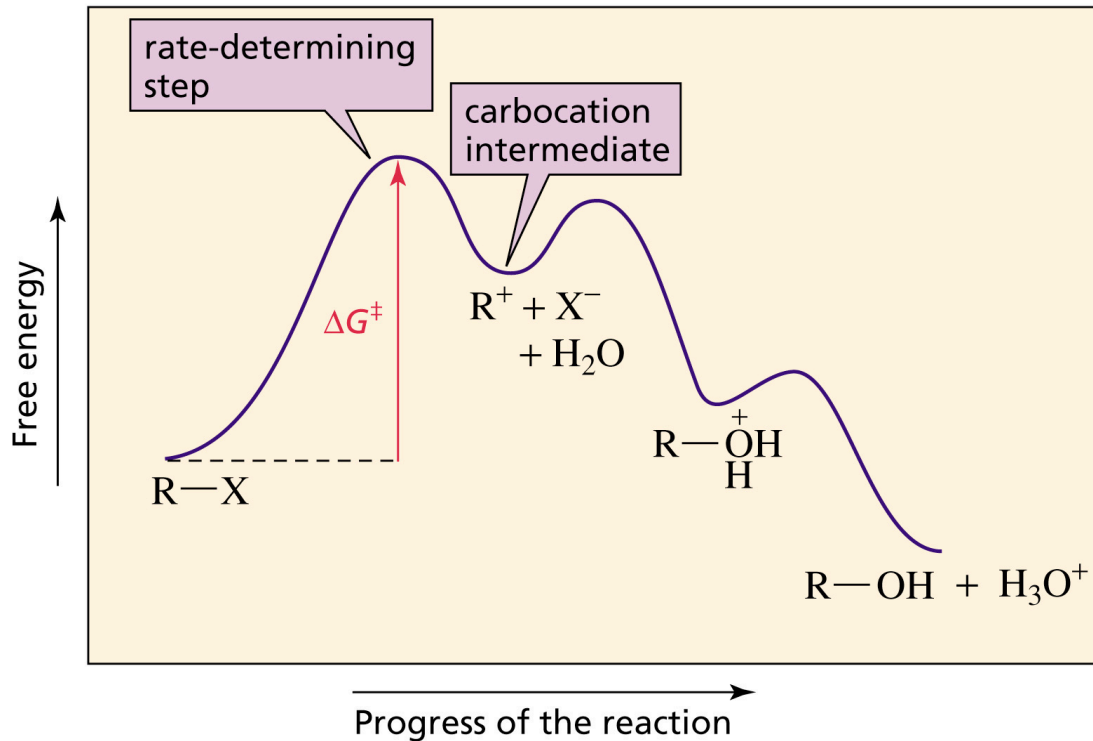


1. A velocidade da reação depende apenas da concentração do haleto de alquila
2. A velocidade da reação é favorecida pelo volume do substituinte alquílico
3. Em uma substituição de um haleto quiral, o produto é racêmico

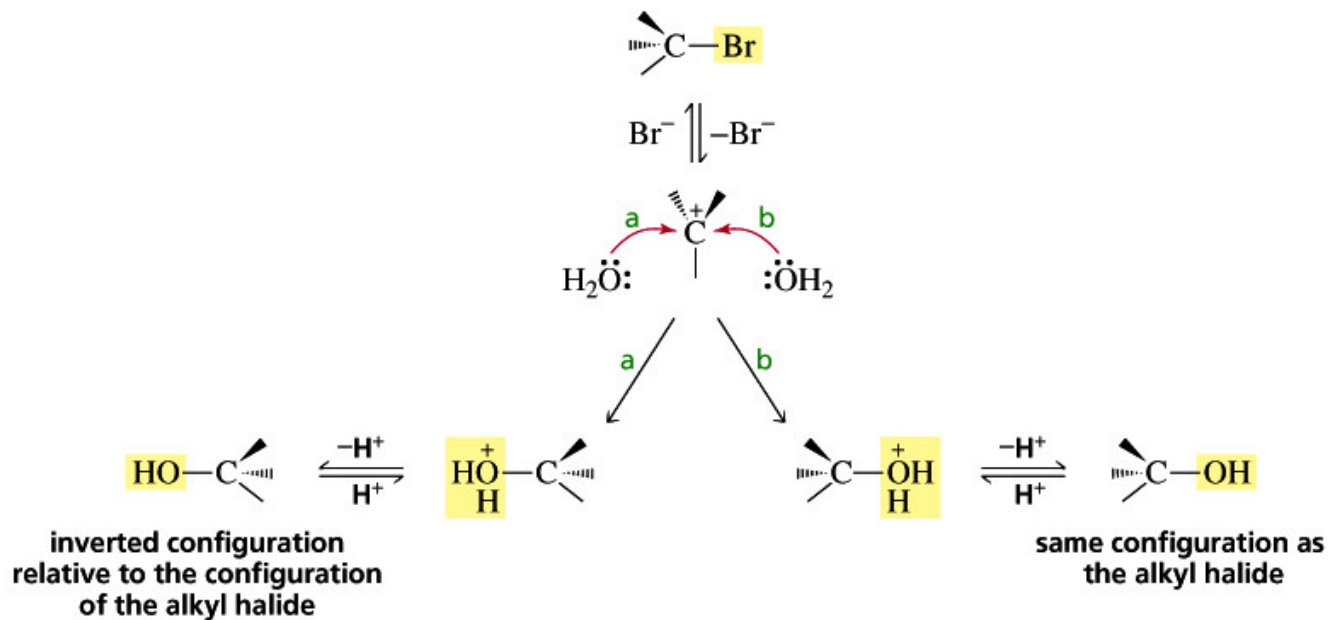
mechanism of the S<sub>N</sub>1 reaction



# Diagrama da coordenada de reação de uma $S_N1$



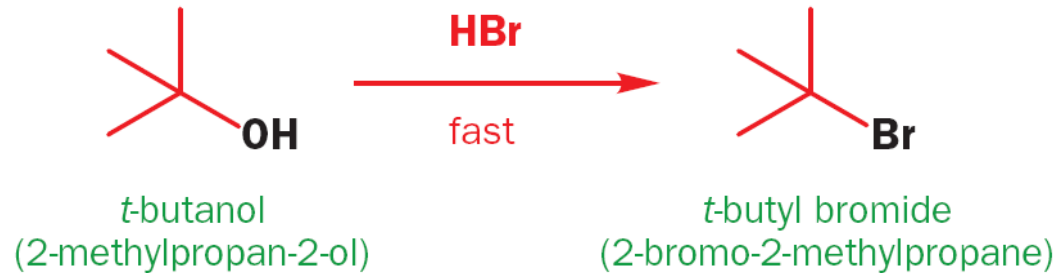
O carbocátion intermediário de reação leva a formação de dois produtos estereoisoméricos





# Reações dos Alcoóis

## Conversão de Alcoóis em Haletos de Alquila







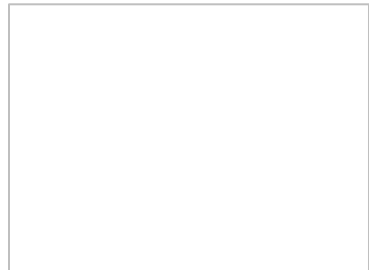
# Reação com HX - S<sub>N</sub>1

Passo 1: rápido, transferência de próton reversível para o grupo OH



**2-Metil-2-propanol**  
**Álcool terc-butílico**

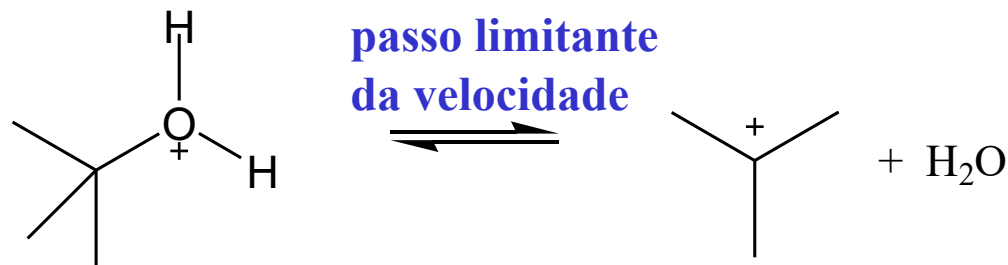
**Um íon oxônio**





# Reação com HX - S<sub>N</sub>1

Passo 2: perda de H<sub>2</sub>O para dar um intermediário carbocátion



Um íon oxônio

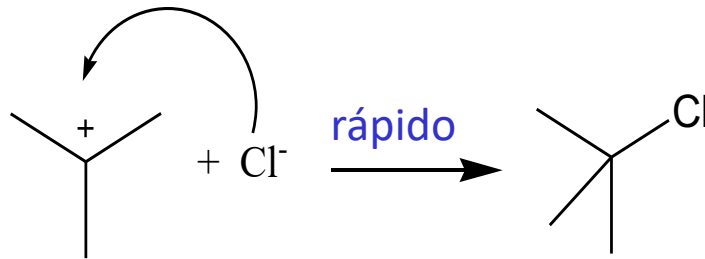
Um intermediário carbocátion 3°

O papel do ácido é transformar OH, um grupo de partida ruim, em HOH, um bom grupo de partida



# Reação com HX - S<sub>N</sub>1

Passo 3: reação do intermediário carbocátion (um ácido de Lewis) com íon haleto (uma base de Lewis)



2-Cloro-2-metilpropano  
(Cloro de terc-butila)



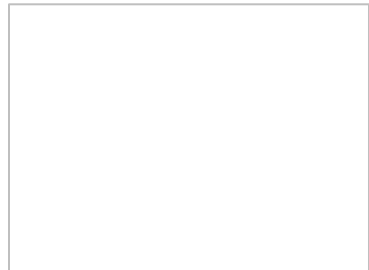
# Reação com HX - S<sub>N</sub>2

Alcoóis 1<sup>ários</sup> reagem com HX através de um mecanismo S<sub>N</sub>2

Passo 1: transferência rápida e reversível do próton



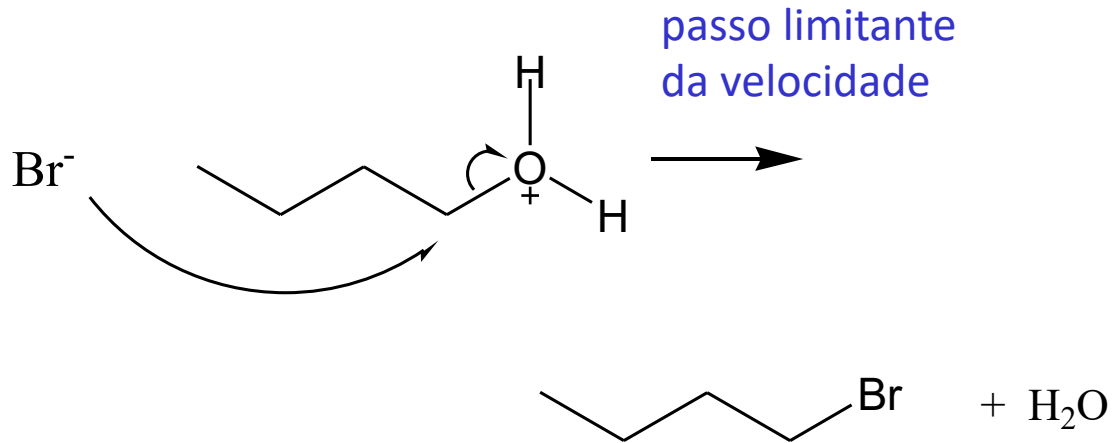
Um íon oxônio





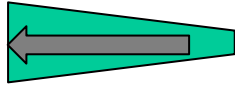
# Reação com HX - S<sub>N</sub>2

Passo 2: deslocamento de HOH pelo íon haleto

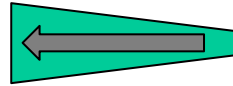




# Nucleofilicidade vs. basicidade



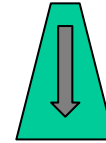
Nucleofilicidade



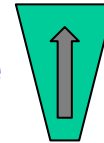
Basicidade

$\text{CH}_3^-$	$\text{NH}_2^-$	$\text{OH}^-$	$\text{F}^-$
	$\text{PH}_2^-$	$\text{SH}^-$	$\text{Cl}^-$
			$\text{Br}^-$
			$\text{I}^-$

Nucleofilicidade



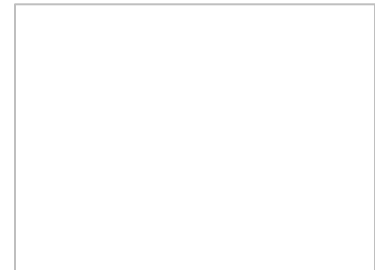
Basicidade





# Nucleofilicidade vs. basicidade

	Relative nucleophilicity (CH <sub>3</sub> I in CH <sub>3</sub> OH)		pK <sub>a</sub> (H <sub>2</sub> O)
CH <sub>3</sub> OH	1		-2.2
F <sup>-</sup>	500	46	3.2
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	20,000		4.8
Cl <sup>-</sup>	23,000	27	-2.2
Et <sub>2</sub> S	220,000		-5.2
NH <sub>3</sub>	320,000	42	9.2
PhO <sup>-</sup>	560,000		10.0
Br <sup>-</sup>	620,000	14,800	-4.7
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	1,900,000		16.0
Et <sub>3</sub> N	4,600,000		10.8
CN <sup>-</sup>	5,000,000		9.1
I <sup>-</sup>	26,000,000		-5.2
Et <sub>3</sub> P	520,000,000		9.1
PhS <sup>-</sup>	8,300,000,000		6.5
PhSe <sup>-</sup>	50,000,000,000		





# Eliminação vs. substituição



Força Nucl/Base	R = metil	R = primário	R = secundário	R = terciário
forte/forte	SN2	SN2	E2	E2
forte/fraco	SN2	SN2	SN2	não reage
fraco/forte	não reage	E2	E2	E2
fraco/fraco	não reage	não reage	SN1/E1	SN1/E1