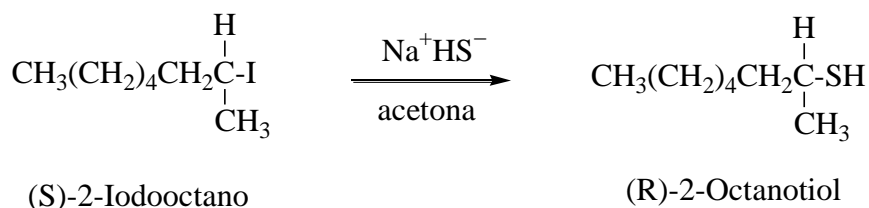
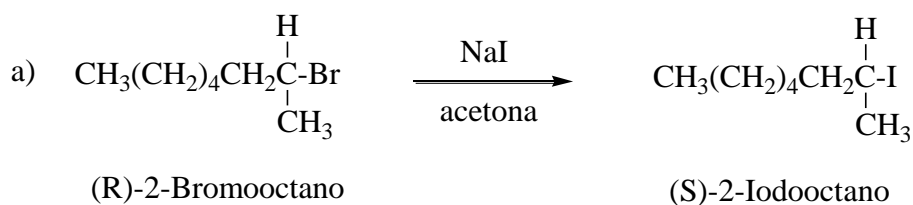


CORREÇÃO DA LISTA SOBRE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA E ELIMINAÇÃO

1.

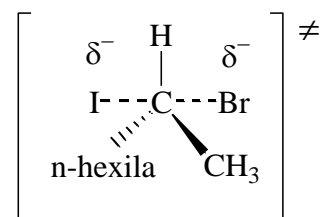


Observações:

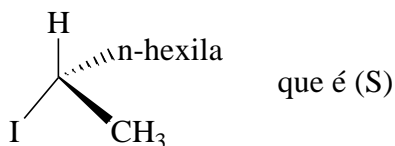
A transformação do (R)-2-bromooctano em 2-iodooctano é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) pelas seguintes razões:

- ❖ O iodeto é um bom nucleófilo → procura o carbono eletrofílico.
- ❖ O haleto de alquila é secundário → não é demasiadamente impedido.
- ❖ O solvente (acetona) é aprótico → favorece S_N2 .

O estado de transição desta reação será:



Como vemos o iodeto entra pelo lado contrário ao grupo de partida (Br^-). O produto terá a seguinte configuração:

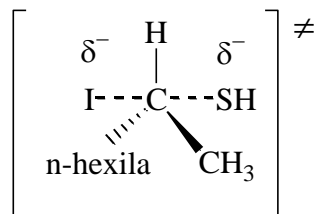


Lembre-se de que é preciso determinar a configuração do produto, já que ela será função da ordem de prioridade dos grupos na nova molécula. Neste caso, como tanto o iodo como o bromo são halogêneos, eles têm a primeira prioridade e ocorreu a transformação de (R) em (S).

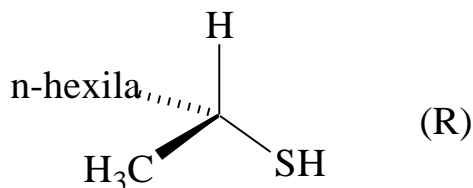
Na segunda reação, o 2-iodooctano foi transformado em 2-octanotiol pela ação do nucleófilo hidrogenossulfeto de sódio (Na^+HS^-). Trata-se de uma $\text{S}_{\text{N}}2$ porque:

- ❖ HS^- é um bom nucleófilo.
- ❖ O haleto de alquila é secundário.
- ❖ O solvente é aprótico (acetona).

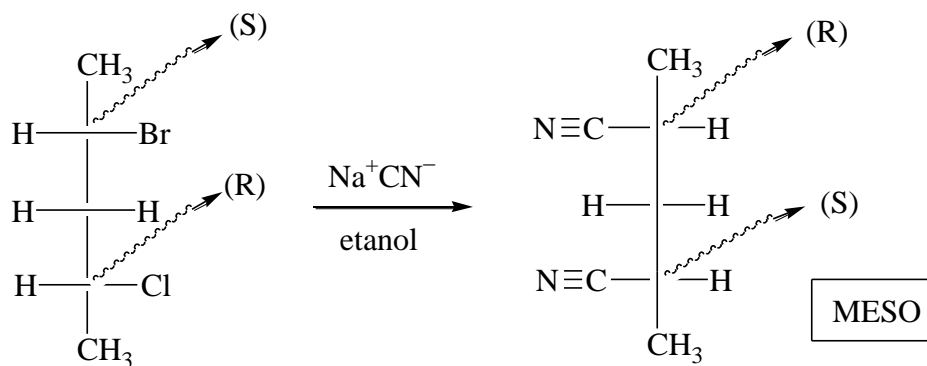
O estado de transição será:



que resultará no produto:



Observe que não poderíamos ter transformado diretamente o (R)-2-bromooctano em (R)-2-octanotiol. Foi necessário fazer a transformação em duas etapas, passando intermediariamente pelo (S)-2-iodooctano e fazendo, no global, uma dupla inversão de configuração ((R) \rightarrow (S) \rightarrow (R)).



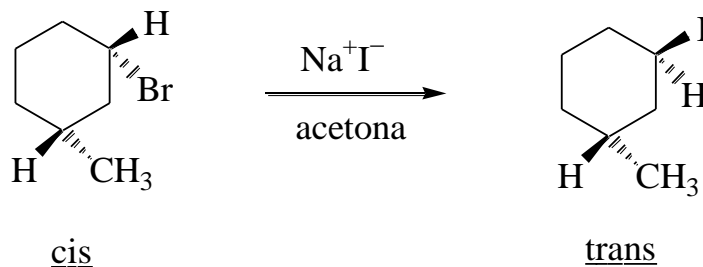
(2S,4R)-2-bromo-4-cloropentano

Trata-se de uma S_N2 já que:

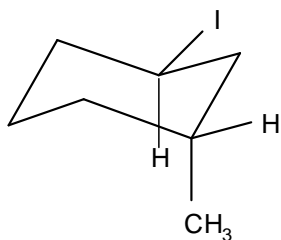
- ❖ ^-CN é um bom nucleófilo.
- ❖ O haleto é secundário.

E, apesar do solvente ser prótico, o nucleófilo sendo bom, a S_N2 é favorecida.

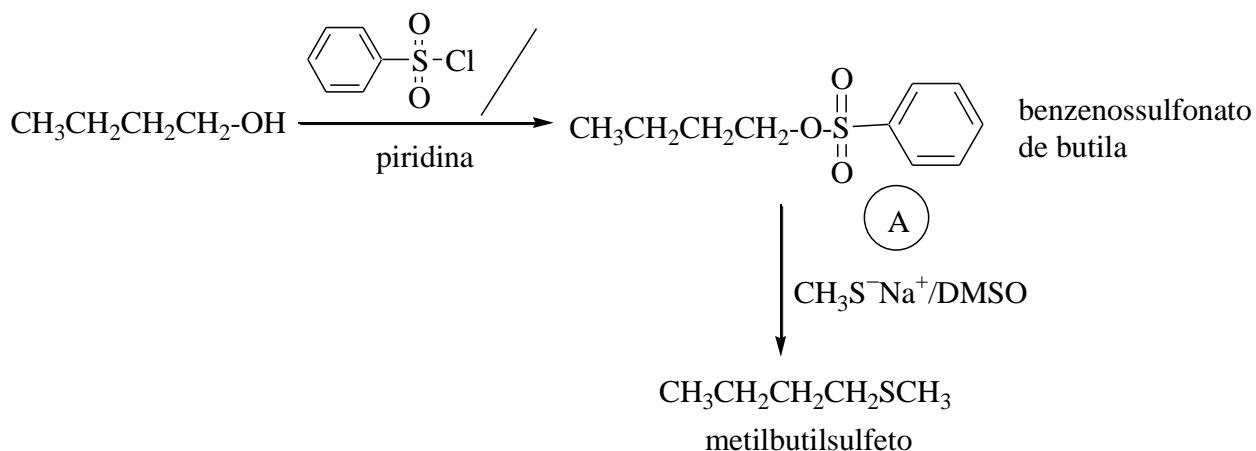
1c)



Esta é uma reação do tipo S_N2 (bom nucleófilo, haleto secundário e solvente aprótico). A reação ocorrerá com inversão da configuração do carbono assimétrico onde ocorreu a reação. O produto é trans (os hidrogênios apontam para lados contrários da molécula).

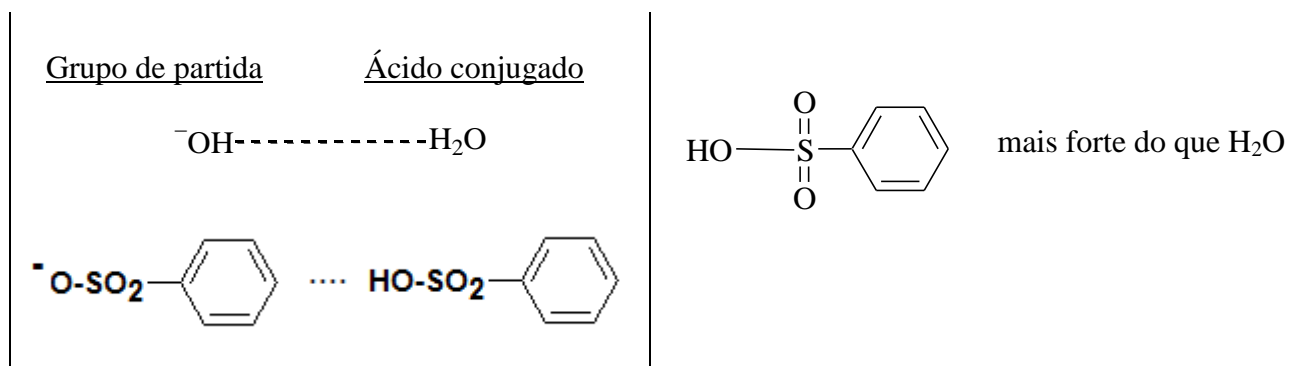


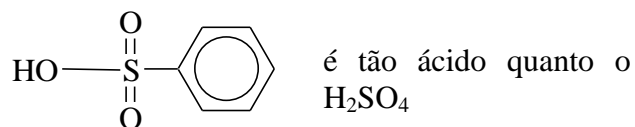
1d)



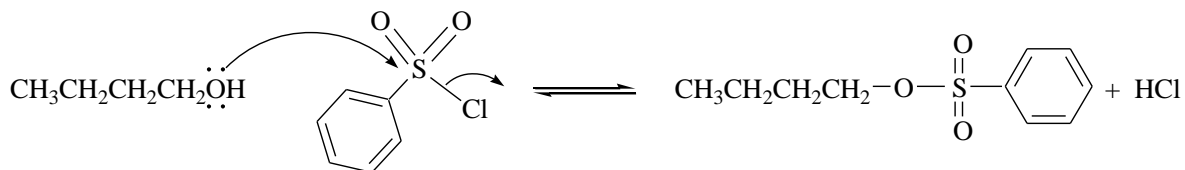
Nesta série de reações, cujo objetivo era transformar um álcool em um sulfeto, o que foi feito foi transformar o álcool no composto **A** que possui um melhor grupo de partida. Este novo composto sofrerá substituição nucleofílica com muito maior facilidade do que o álcool de partida. O composto **A** sofrerá, agora, uma substituição do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (CH_3S^- é bom nucleófilo, o haleto é primário e o solvente é aprótico), resultando um sulfeto.

Lembre-se que para avaliar o grupo de partida, devemos pensar na força do ácido conjugado. Assim:

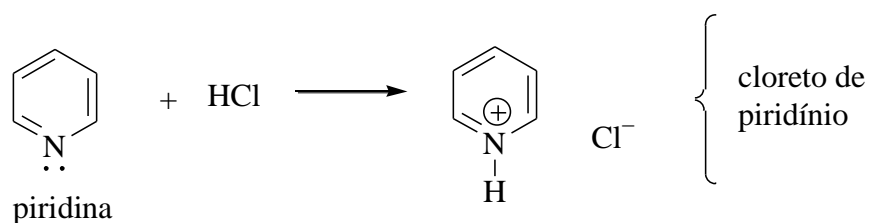




A transformação do álcool no sulfonato (A) ocorre da seguinte forma:

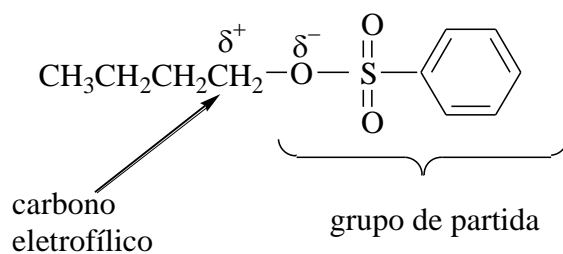


o HCl formado é capturado pela piridina conforme:

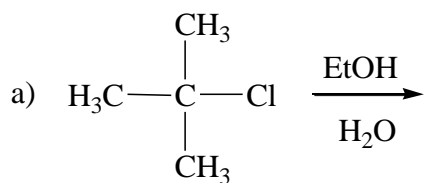


a retirada do HCl desloca o equilíbrio para a direita.

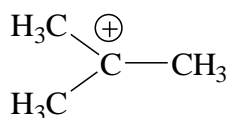
O composto **A** possui um carbono muito eletrofílico e um excelente grupo de partida.



2.



O haleto é terciário, o nucleófilo é fraco e é o próprio solvente. Estas são condições próprias para S_N1 e $E1$. O primeiro passo do mecanismo das reações S_N1 e $E1$ é o mesmo, ou seja a formação de um carbocátion planar, em que o carbono central é sp^2 .

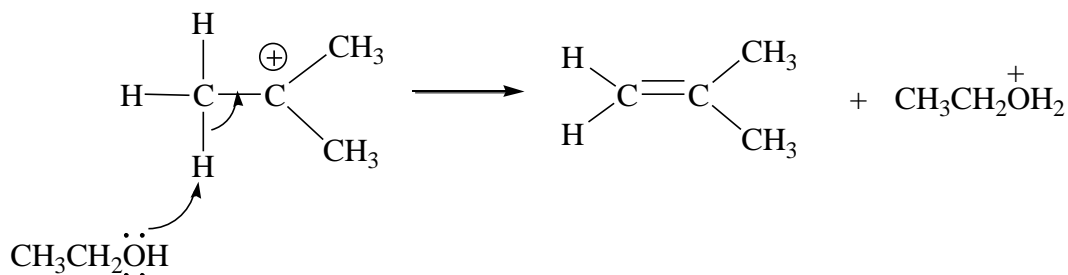


Este carbocátion poderá formar um produto estável de duas maneiras:

I) Reagindo com um nucleófilo, sendo o resultado final a formação de um produto de SUBSTITUIÇÃO NUCLEFÍLICA UNIMOLECULAR (S_N1)

É preciso lembrar que há dois nucleófilos presentes, a água e o etanol. A água é um nucleófilo menor, menos impedido, ou seja seu átomo de oxigênio está mais livre para formar ligação química com o carbono do carbocátion. Isto explica porque o rendimento do produto tert-butanol ($(\text{CH}_3)_3\text{COH}$) é maior que o do etil-t-butiléter ($(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$).

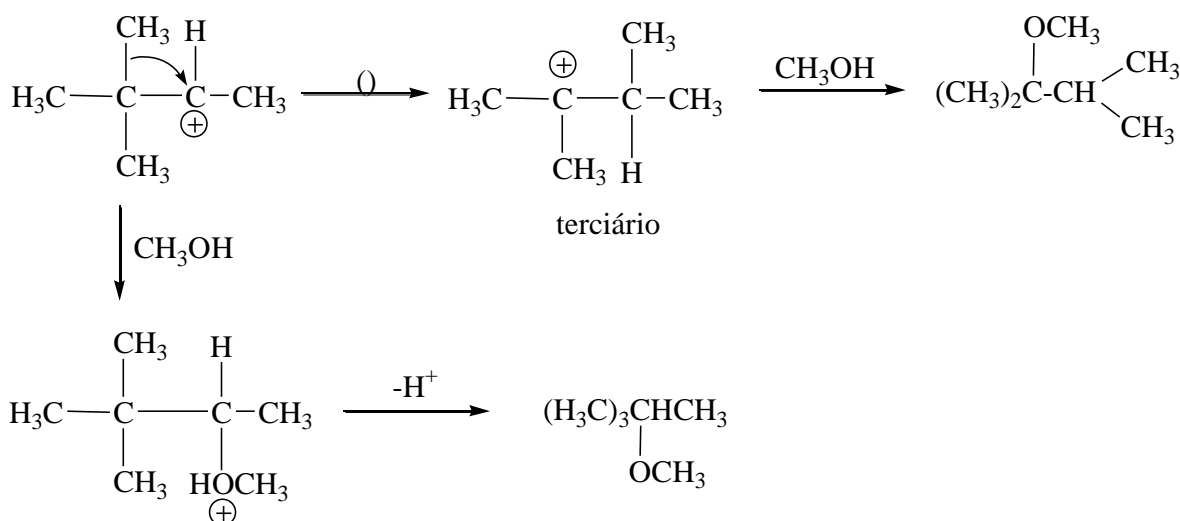
II) Outra forma de o carbocátion formar um produto estável é ter um próton removido pela base etanol.



Esta é uma reação do tipo E₁.

Quando haletos reagem com um nucleófilo como água ou um álcool, que são bases fracas, predomina a substituição sobre a eliminação.

2b) Neste caso o haleto é secundário, o nucleófilo é o próprio solvente que é um nucleófilo fraco. Esta é condição para S_N1. De fato, a observação dos produtos da reação demonstra que houve rearranjo, que só é possível através da formação de um intermediário carbocátion:



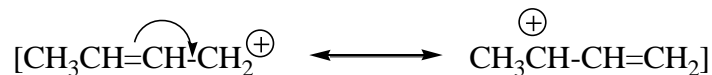
O rearranjo produz um carbocátion terciário que é mais estável do que o carbocátion inicial e que é responsável pela formação do produto principal (41%).

Neste caso, embora não mostrado, deve ter havido a formação de produto de eliminação pelo mecanismo E₁. O substrato é secundário, impedido e o metanol, embora sendo uma base muito fraca, pode ajudar na saída do próton para que o carbocátion se transforme em olefina.

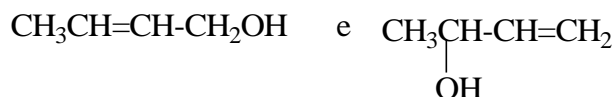
2c) Neste caso observa-se a formação de dois produtos de substituição. O nucleófilo empregado é fraco e junto com a acetona constitui o próprio solvente. Podemos pensar em S_N1???

O haleto de alquila, embora tenha o átomo de halogênio ligado a um carbono primário, é um haleto muito especial: é um haleto ALÍLICO. Este tipo de haleto pode

formar um carbocátion também especial, que é um híbrido de duas estruturas canônicas de ressonância:



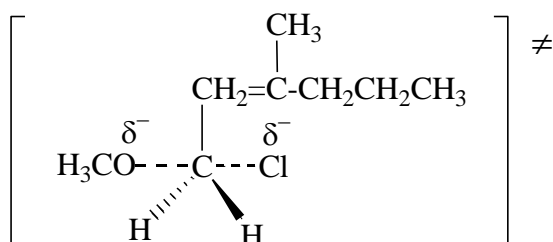
Como a carga positiva está dispersa sobre dois carbonos, o nucleófilo (H_2O) poderá se ligar a qualquer um dos dois, produzindo os dois produtos observados, praticamente na mesma proporção.



É preciso lembrar que haletos alílicos podem sofrer $\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$ dependendo da força do nucleófilo.

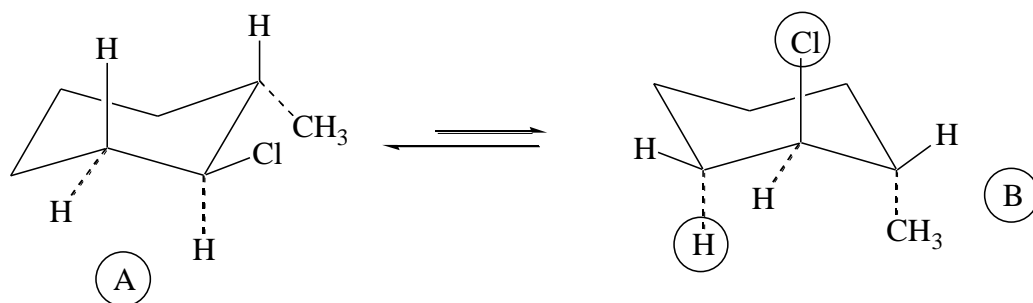
Não foi observado produto de eliminação porque o nucleófilo é uma base fraca (H_2O).

2d) Observe que neste caso está presente o nucleófilo Na^+OCH_3 que é um nucleófilo forte (com carga negativa concentrada no oxigênio). O haletos é alílico que, diante de um nucleófilo forte pode sofrer $\text{S}_{\text{N}}2$. Como não há formação de carbocátion, o ataque ocorre sobre o carbono primário com saída concomitante do grupo de partida (Cl^-). O estado de transição desta $\text{S}_{\text{N}}2$ será:



Como o ataque ocorre sobre um carbono que não é assimétrico, não há preocupação com a configuração do produto que também não possui carbono assimétrico.

2e)

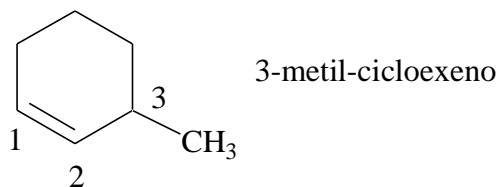


O trans-1-cloro-2-metilcicloexano existe nas duas conformações acima.

Nas condições da reação: haleto secundário em presença de uma base forte (KOH) deve ocorrer prioritariamente uma E_2 .

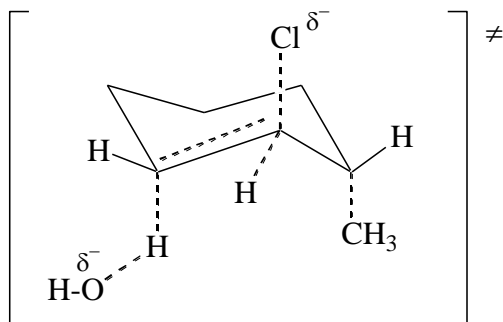
Para que ocorra uma E_2 é preciso que exista um átomo de hidrogênio anti ao grupo de saída. Na conformação A não temos esta situação, mas ela existe na conformação B.

Portanto o produto da eliminação será:

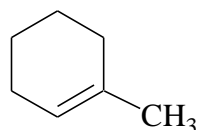


Basta que em uma conformação exista posicionamento anti periplanar entre um hidrogênio e o grupo de partida para que ocorra a E_2 .

Como seria o estado de transição desta reação?

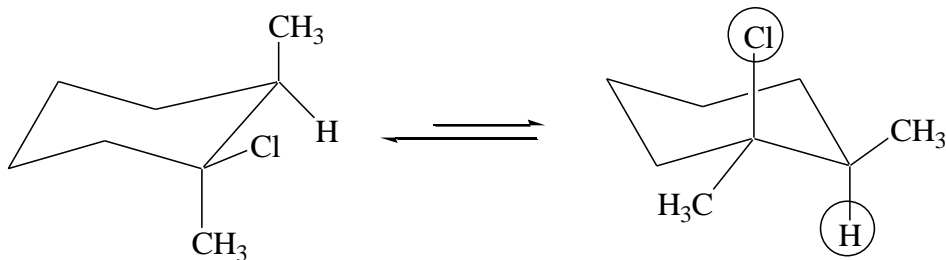


Observe que no exercício **2e** não se formou a olefina mais ramificada que seria



já que não havia um átomo de hidrogênio anti ao cloro que permitisse a formação desse produto. Este é um caso em que a regra de Saytzev não poderia ser obedecida.

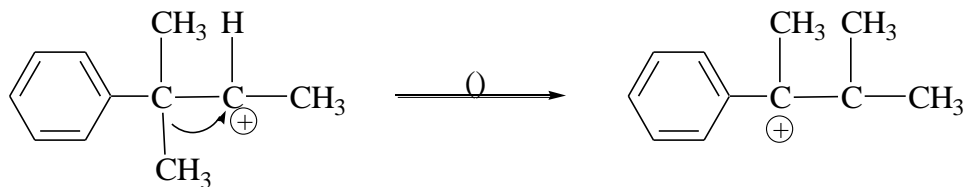
2f) Observe que neste caso, os haletos são diastereoisômeros. No caso do haleto da esquerda, trata-se de um haleto terciário que frente a uma base forte (KOH) sofrerá uma E₂. No caso foi obedecida a regra de Saytzev porque existe um átomo de hidrogênio anti ao cloro, possibilitando a formação da olefina mais substituída:



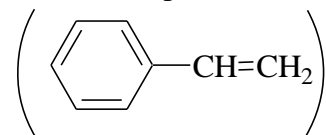
Porém, ao se utilizar metanol, frente ao outro haleto, poderíamos ter uma S_N1 ou uma E₁ pois trata-se de nucleófilo/base fracos. O produto indicado é o que resulta da E₁ e neste caso vigora a regra de Saytzev, resultando a olefina mais substituída. Certamente deve ter se formado, também, o produto da S_N1 que não foi indicado no exercício. À temperatura ambiente, deverá predominar o produto da substituição. A temperaturas mais elevadas predominará a olefina, já que o aquecimento favorece a eliminação.

É interessante pensar sobre qual o produto formado se o estereoisômero da direita for tratado com KOH/EtOH.

2g) O haleto é secundário e o nucleófilo é fraco (metanol). Poderia, teoricamente, ocorrer S_N1 ou $E1$. Trata-se de mecanismo que passa por carbocátion já que o produto obtido é resultado de rearranjo.



O carbocátion rearranjado poderia reagir com o nucleófilo ou sofrer eliminação. No entanto, observou-se apenas eliminação. Este fato se deve à grande estabilidade da olefina formada que tem uma dupla ligação vizinha ao anel aromático. Esta dupla é chamada



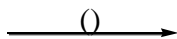
estirênica pois está presente em um composto chamado estireno

Quando há possibilidade de formação de uma dupla estirênica (sistema muito estável), a eliminação prepondera sobre a substituição.

(Tente escrever estruturas de ressonância para o composto obtido e verificará que ele possui mais de duas estruturas, o que mostra que ele é muito estável).

2h) Trata-se de uma $E1$ que venceu a S_N1 pelo fato de conduzir a um dieno conjugado que é muito estável. Escreva estruturas canônicas de ressonância para o produto. Se tiver dificuldade, volte a estudar a apostila “Estruturas de Lewis e híbridos de ressonância”.

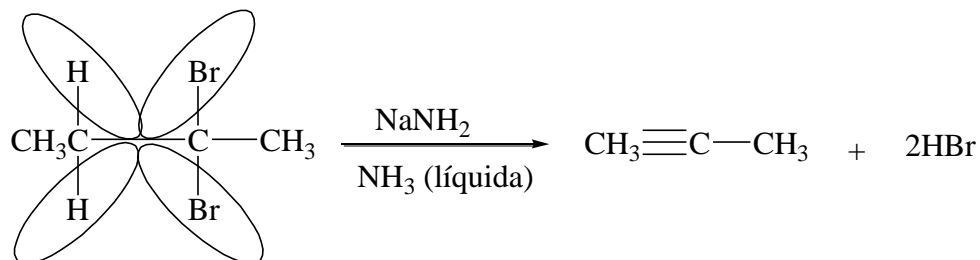
Atenção: para representar rearranjo utiliza-se sempre este tipo de seta:



2i) Novamente, trata-se de uma $E1$ em que se forma um dieno conjugado.

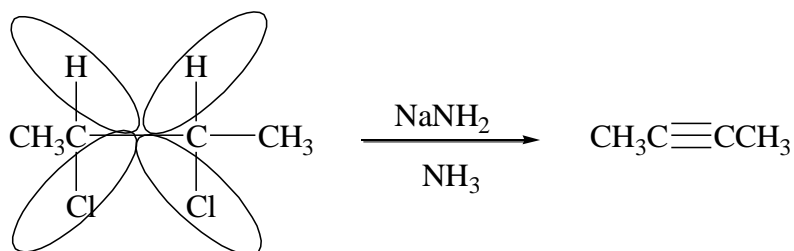
Como você pode observar nos exercícios 2g, 2h e 2i, quando a eliminação conduz a um sistema estirênico ou a um dieno conjugado, ela prepondera sobre a substituição.

2j) Houve no caso uma dupla eliminação:



Este é método de preparação de alcinos.

No caso do di-haleto vicinal, ocorre também uma dupla eliminação, resultando também um alcino.

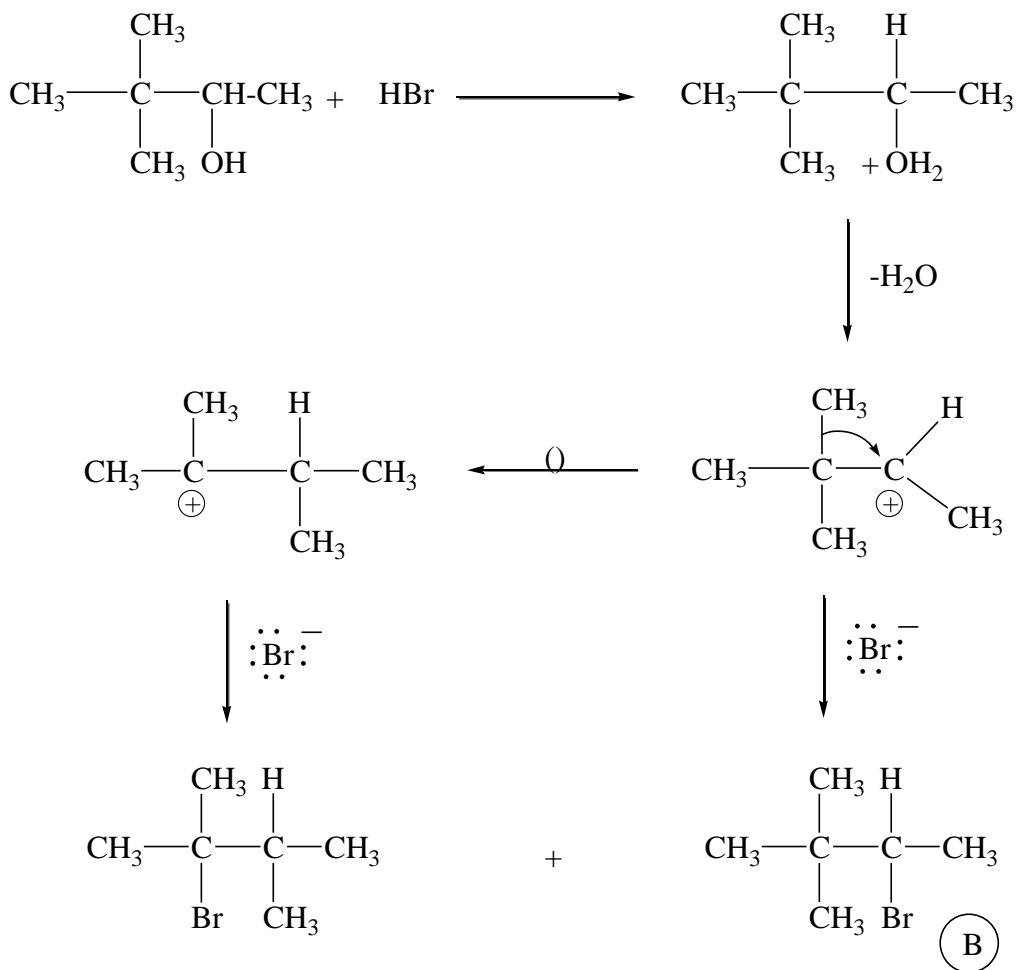


Como podemos observar:

Alcinos podem ser preparados pelo tratamento de di-haleto geminais ou vicinais com base forte (Na^+NH_2).

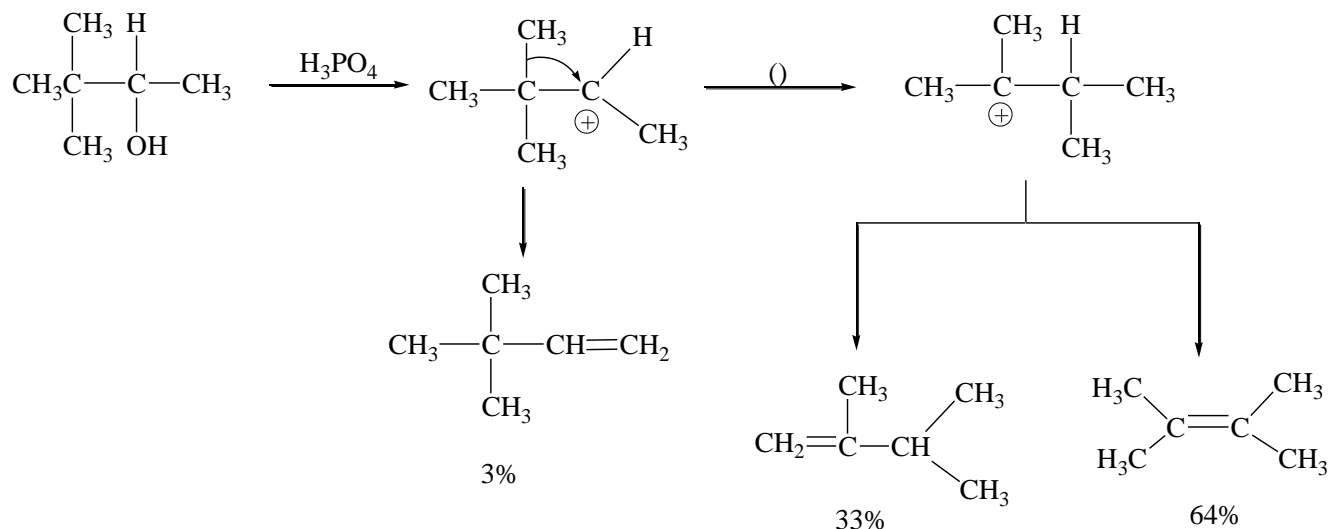
2k) Álcoois tratados com HX, onde X é halogênio sofrem protonação do grupo OH, seguida de substituição. A protonação melhora o grupo de partida que passa a ser H_2O . Observe que houve formação de produto de rearranjo. Portanto, trata-se de uma $\text{S}_{\text{N}}1$ em um álcool secundário.

O mecanismo será:

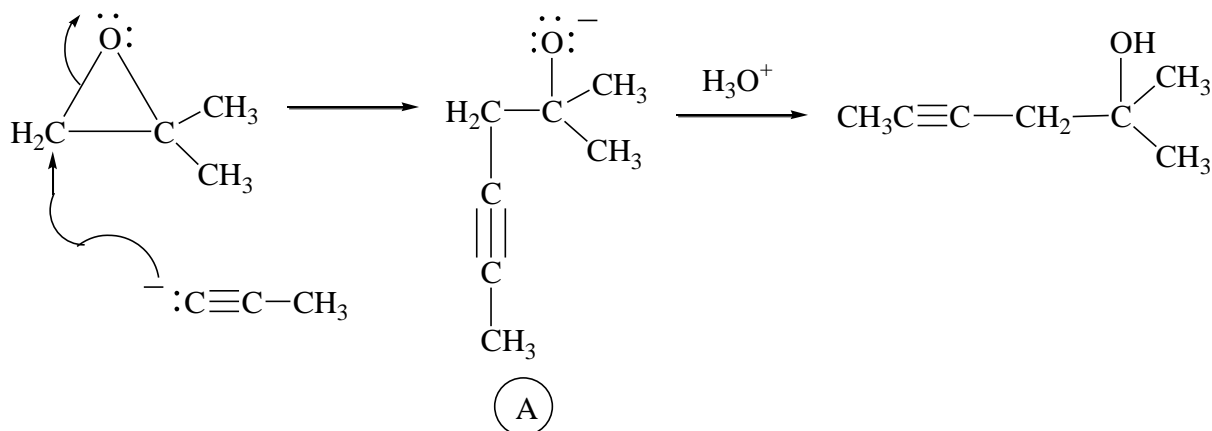


Pense sobre a estereoquímica do produto **B**, se tivéssemos partido de um álcool quiral.

2) Quando um álcool é tratado com H_2SO_4 ou H_3PO_4 , sob aquecimento, ocorre apenas eliminação. Preponderará o produto que obedece a regra de Saytzev, ou seja a olefina mais substituída. No caso trata-se de uma E_1 , sendo o intermediário o carbocátion que sofre rearranjo.



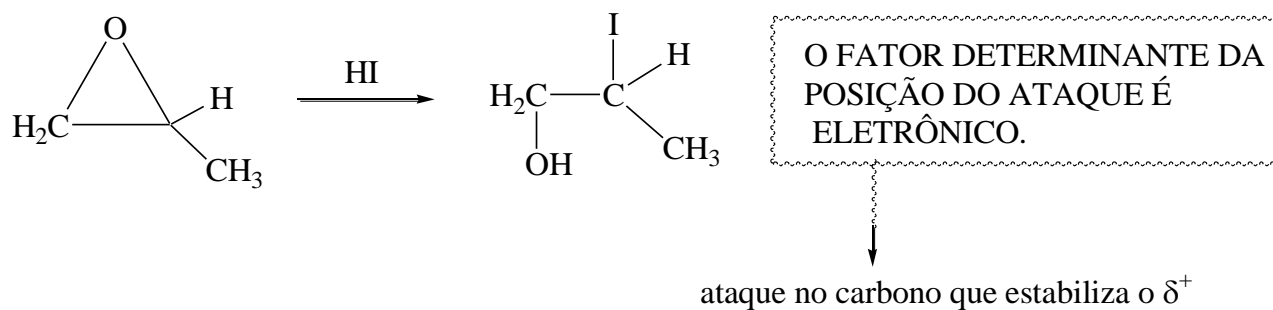
Esta é uma reação do tipo S_N2 e portanto o nucleófilo (forte e básico) ataca o carbono menos substituído do epóxido. Apesar de o nucleófilo ser básico, no caso de um epóxido não pode haver eliminação.



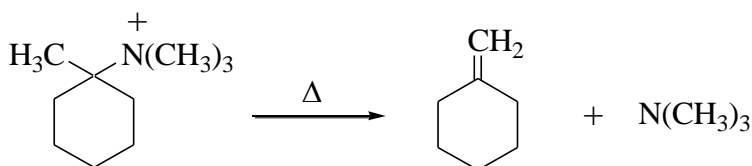
O FATOR DETERMINANTE DA POSIÇÃO DO ATAQUE É ESTÉRICO.

Observe que neste caso não poderíamos utilizar ácido para protonar o epóxido e facilitar a abertura (que em epóxidos protonados ocorre pelo ataque ao carbono mais substituído) porque o nucleófilo (acetileno) seria imediatamente protonado, formando $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$.

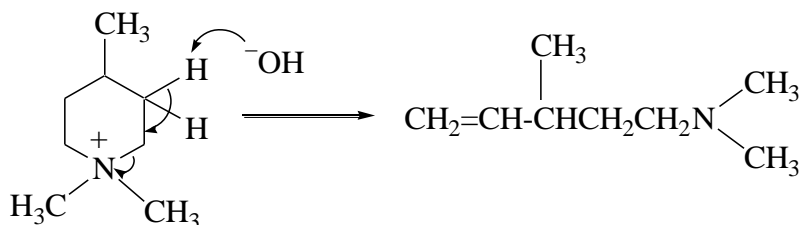
Compare o acima exposto com a seguinte reação:



2n) Trata-se de uma eliminação em que o grupo de partida é $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ (trimetilamina). Este é um grupo de partida ruim. Em sais de amônio, a eliminação contraria a regra de Saytzev, formando-se sempre a olefina menos substituída. Assim:



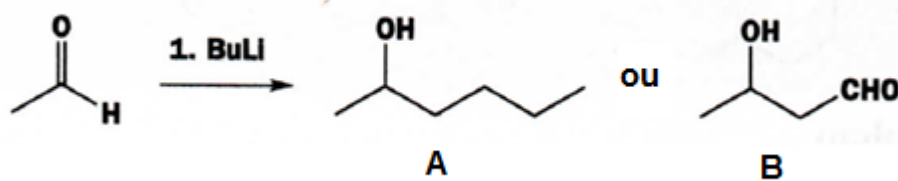
2o) Neste caso, o grupo de partida está duplamente ligado à estrutura carbônica:



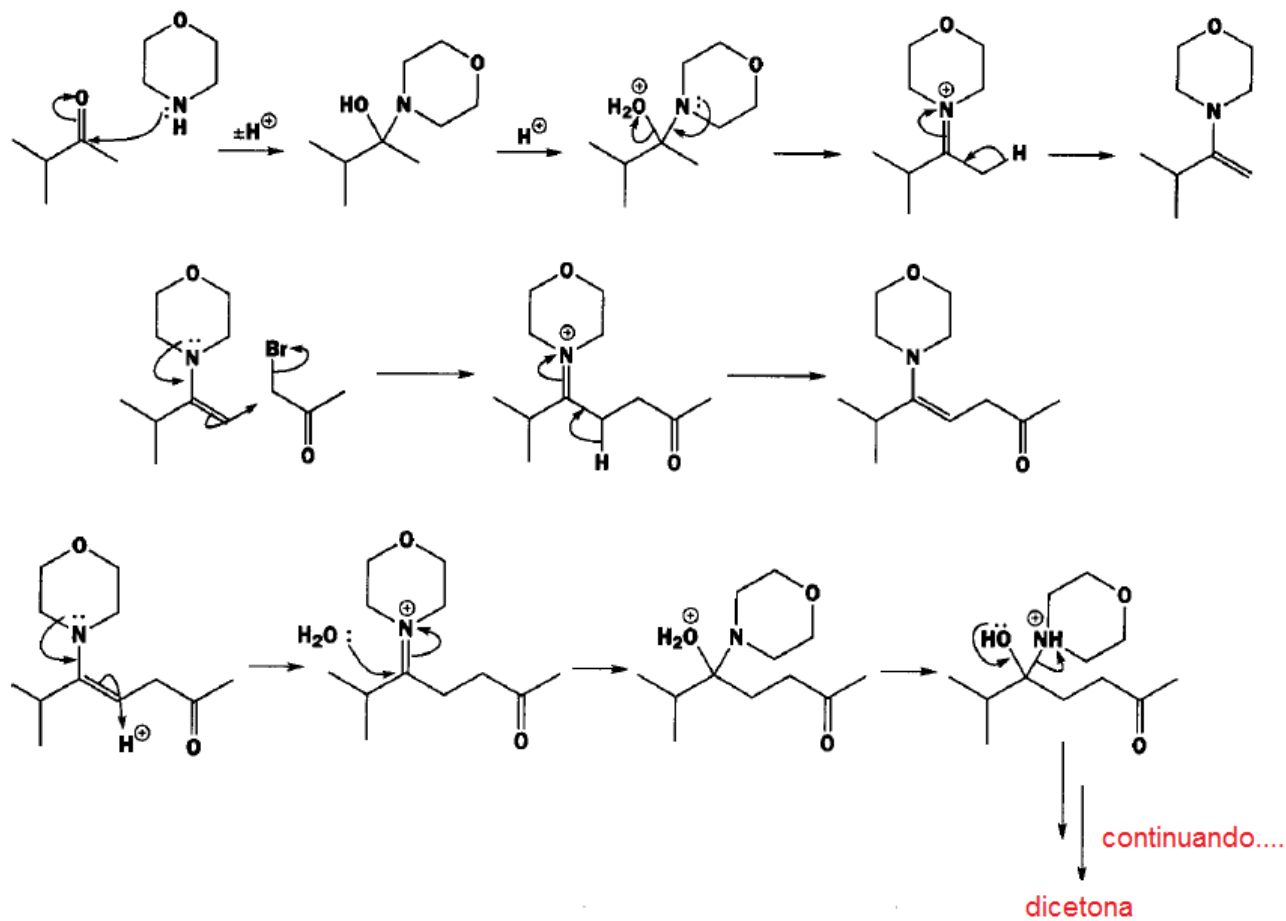
3) Na presença de butil-lítio, haveria duas possibilidades:

(1) Adição do organometálico ao grupo carbonila do aldeído, com formação do produto A

(2) Formação do enolato de lítio do aldeído. Haveria adição aldólica desse enolato ao aldeído, formando o aldol B.

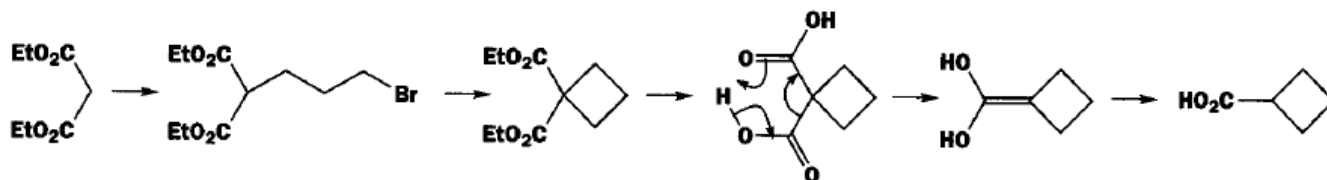


4)

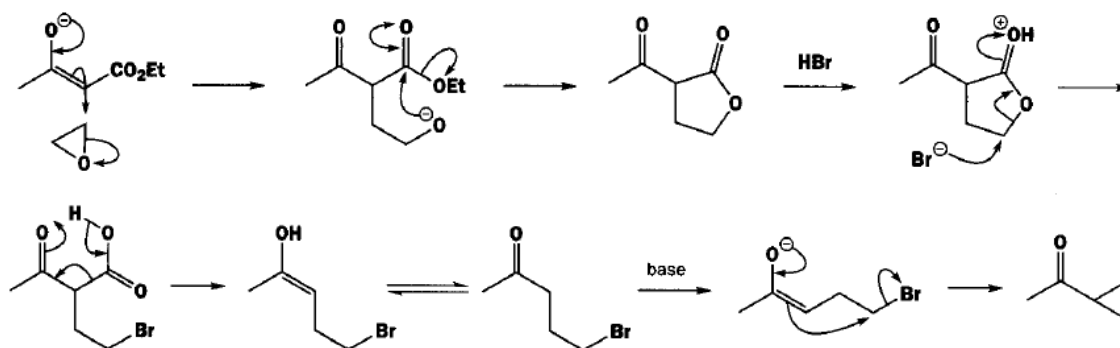


5) usar o silil enol éter do aldeído e fazê-lo reagir com o haleto em presença de tetracloreto de titânio. O carbocátion formado a partir do haleto é razoavelmente estabilizado e a reação com o silil enol éter poderá funcionar, apesar de o silil enol éter ser pouco reativo.

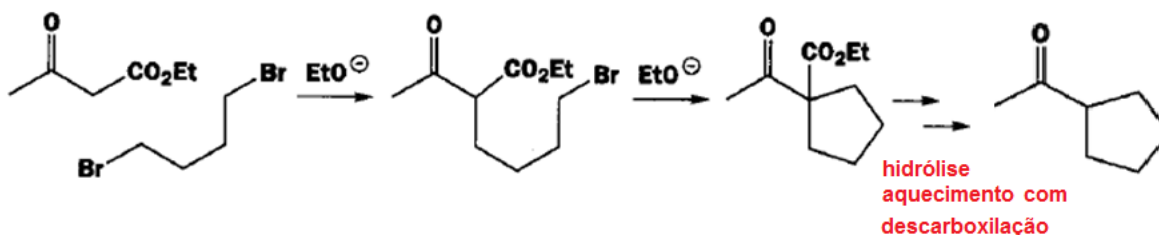
6) Este é um exemplo de síntese malônica:



7)



8) Este é um exemplo de síntese acetoacética, para formar uma metil ciclopentilcetona



Resolução do exercício DESAFIO: **Atenção, na 7ª. lista de exercícios, que foi distribuída impressa, há um erro de digitação: no diagrama de energia e no esquema da explicação do fenômeno, falta um grupo fenila ligado ao anel do enolato cinético.**

- a) Para efetuar a etapa A, poderíamos:
- (i) Preparar o enolato de lítio da cetona, utilizando LDA em THF e a baixa temperatura (é necessário utilizar uma base impedida para evitar adição nucleofílica ao grupo carbonila)
 - (ii) Gotejar, sobre a solução do enolato de lítio, uma solução do alquilante (brometo de alila) em THF.

Solução alternativa:

- (i) Podemos preparar a enamina ou o silil enol éter e fazê-los reagir com brometo de alila. Enaminas e silil enol éteres são pouco reativos, mas reagem como alquilantes poderosos como brometo de alila, brometo de benzila ou brometo de terc-butila.

Para efetuar a etapa B, é necessário preparar o enolato cinético da 2-alil-ciclopentanona. Isto pode ser feito preparando uma solução de LDA em THF (a partir de i-propilamina e butil-lítio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) e, sobre esta solução, gotejar a cetona dissolvida em THF, também a baixa temperatura. Esta ordem de adição é importante para evitar que haja excesso de cetona. Haverá, em cada instante, excesso de base, que garantirá a formação unicamente do enolato cinético. Este enolato poderá ser alquilado com brometo de metila.

Neste caso, não seria adequado preparar a enamina ou o silienol éter, pois ambos são pouco reativos frente ao brometo de metila. Seria necessário um alquilante mais poderoso.

- b) Neste caso, bastaria preparar o enolato termodinâmico, utilizando hidreto de sódio ou potássio que será adicionado à cetona. Durante a formação do enolato, a cetona estará sempre em excesso, o que garantirá a formação preferencial do enolato termodinâmico. Este enolato poderá ser alquilado com brometo de metila.

Uma alternativa a esse procedimento seria:

- (i) Preparar o silil enol éter termodinâmico (com trietilamina e cloreto de trimetilsilila).
- (ii) Tratar o silil enol éter em THF, com uma solução de metilítio, formando o enolato de lítio termodinâmico. Uma vez formado todo o enolato, adicionar brometo de metila.