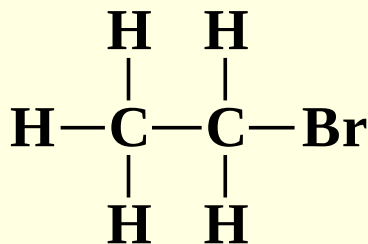


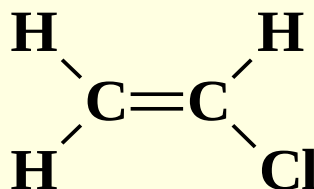
Haletos de alquila: Reações de Substituição Nucleofílica e Eliminação

Classes de haletos

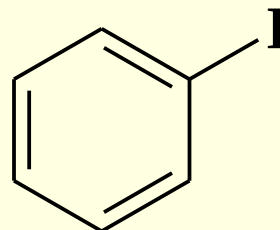
- ...de alquila: o Halogênio, X, é ligado diretamente ao carbono sp^3 .
- ...de vinila: o X é ligado diretamente ao carbono sp^2 do alceno.
- ...de arila: o X é ligado diretamente ao carbono sp^2 do anel benzênico. **Exemplos:**



Haleto de alquila



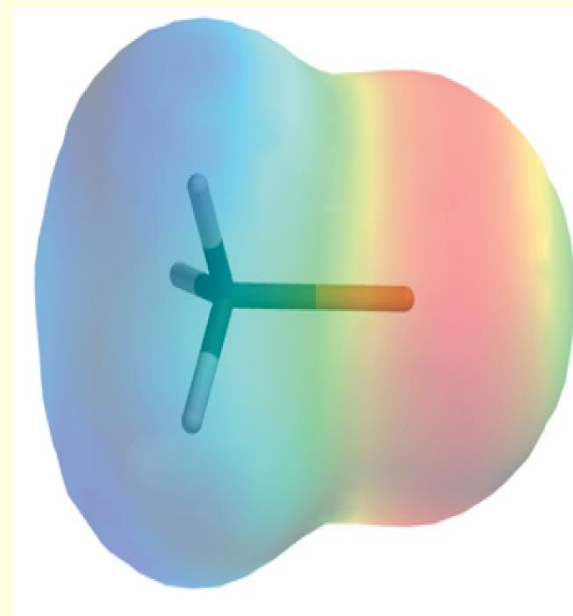
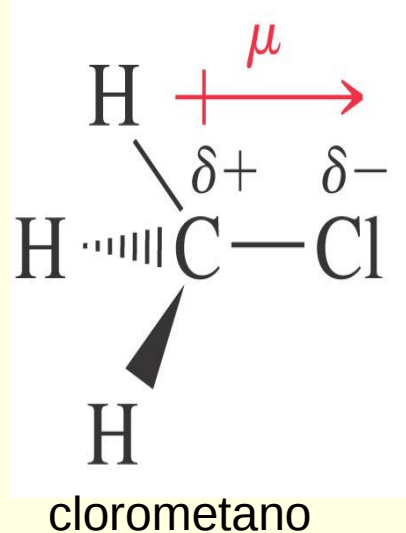
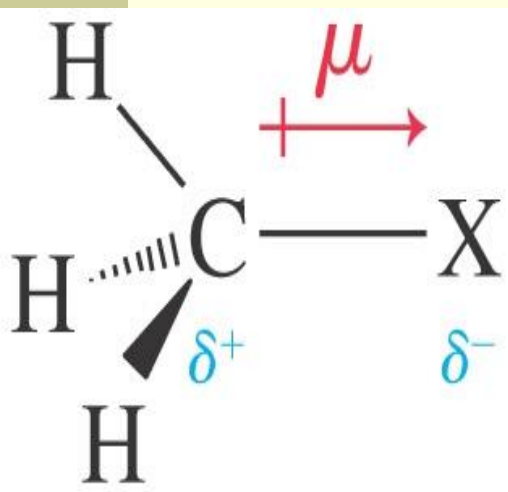
Haleto de vinila



Haleto de arila

Polaridade e Reatividade

- Halogênios são mais eletronegativos do que C.
- A ligação carbono-halogênio é polar, então o carbono possui carga parcial positiva.
- O carbono pode ser atacado por um nucleófilo.
- O halogênio pode ser eliminado, levando o par de elétrons.

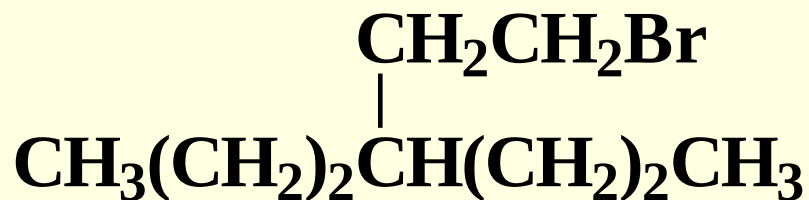


Nomenclatura IUPAC

- Designado como haloalcano.
- Escolha a cadeia carbônica mais longa, mesmo que o halogênio não esteja ligado a quaisquer destes carbonos.
- Utilize o menor número possível para identificar posições.



2-clorobutano



4-(2-bromoetil)heptano

Nomes “usuais”

- CH_2X_2 chamado de haleto de metileno.
- CHX_3 é um halofórmio.
- CX_4 é um tetra-haleto de carbono.

Exemplos:

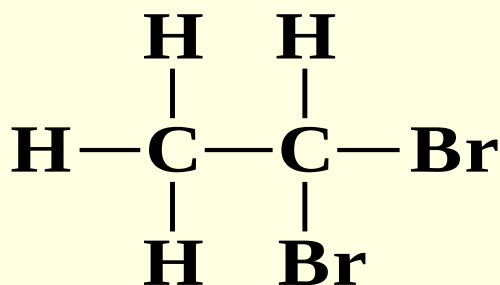
- CH_2Cl_2 é cloreto de metileno
- CHCl_3 é clorofórmio
- CCl_4 é tetracloreto de carbono.

Classes de Haletos de Alquila

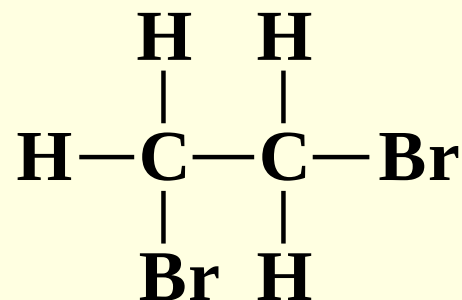
- Haletos de Metila: Apenas um C, CH_3X
- Primários: C no qual X esta ligado possui apenas uma ligação C-C.
- Secundários: C no qual X esta ligado possui duas ligações C-C.
- Terciários: C no qual X esta ligado possui três ligações C-C.

Di-haletos

- **Di-haleto Geminal:** dois átomos de halogênio ligados ao mesmo átomo de carbono
- **Di-haleto Vicinal:** dois átomos de halogênio ligados a carbonos adjacentes.



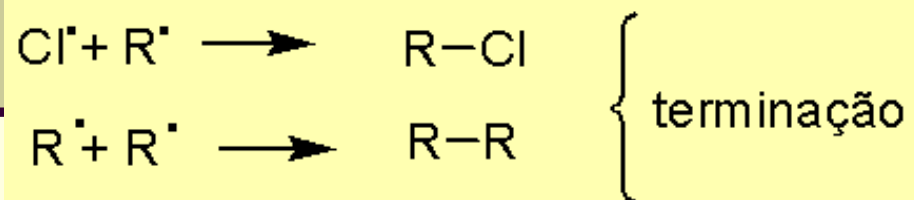
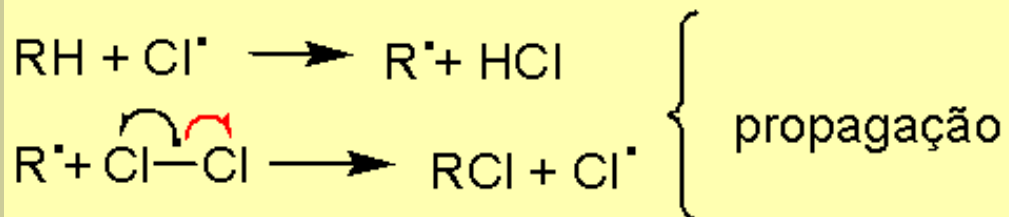
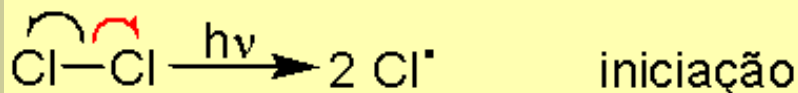
Di-haleto geminal



Di-haleto vicinal

Preparação de Haletos de Alquila por Halogenação de Hidrocarbonetos

- 1. Adição de HX, X₂ e X1-X2 a ligações duplas
- 2. Halogenação radicalar



Cl₂ e Br₂ reagem dessa maneira

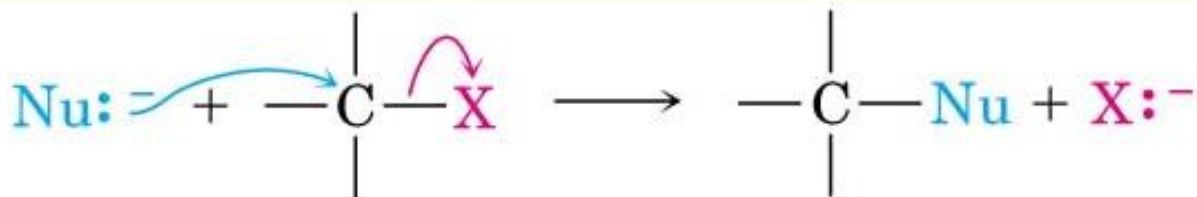
I₂ não é suficientemente reativo

F₂ é reativo demais e quebra ligações C-C

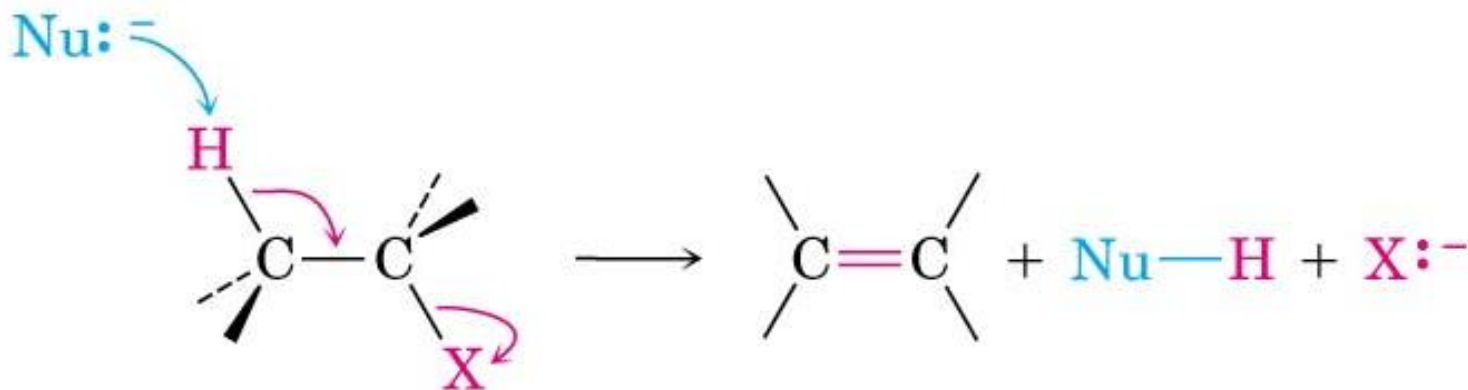
Haletos de alquila reagem com nucleófilos e bases

- Haletos de alquila são polarizados na ligação halogênio, tornando o carbono eletrofílico
- O nucleófilo irá substituir o haleto em ligações C-X
- Os nucleófilos que são também bases de Brønsted podem produzir eliminação

Substituição:



Eliminação:



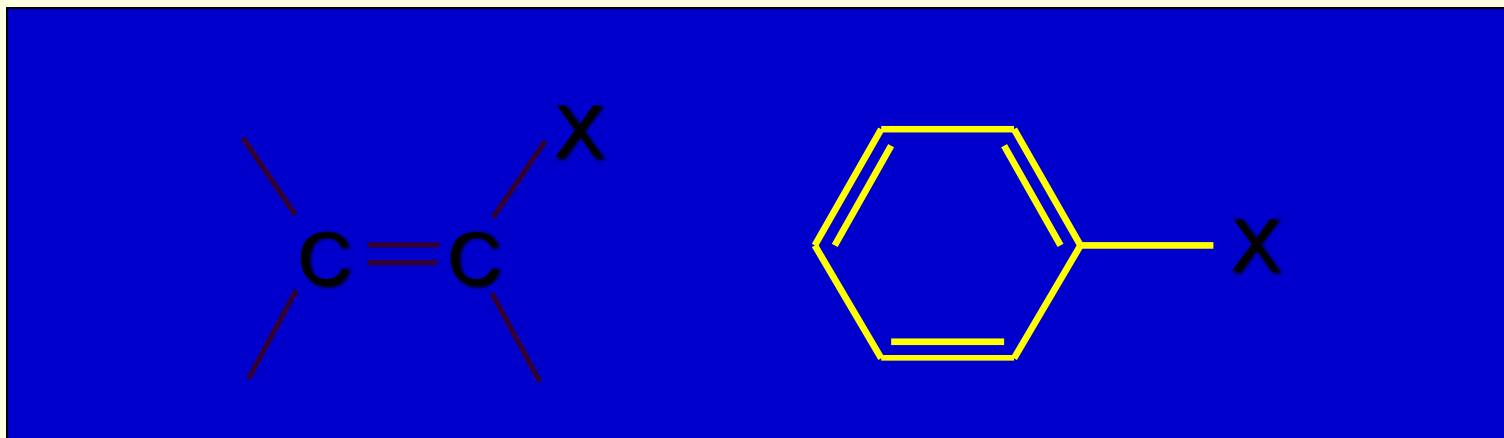
Substituição Nucleofílica



- O nucleófilo é uma base de Lewis (doador de par de elétrons)
- Esta espécie, frequentemente um sal de Na^+ ou K^+ , é carregada negativamente
- O substrato é, usualmente, um haleto de alquila

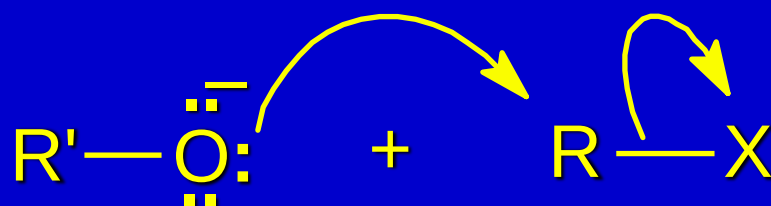
Substituição Nucleofílica

- O substrato não pode ser um haleto vinílico ou um haleto de arila.



Exemplos de Substituição Nucleofílica

O íon alcóxido como um nucleófilo



Fornece um éter



Exemplos de Substituição Nucleofílica



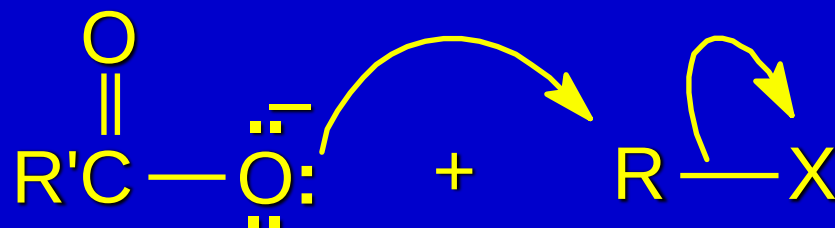
Álcool isobutílico



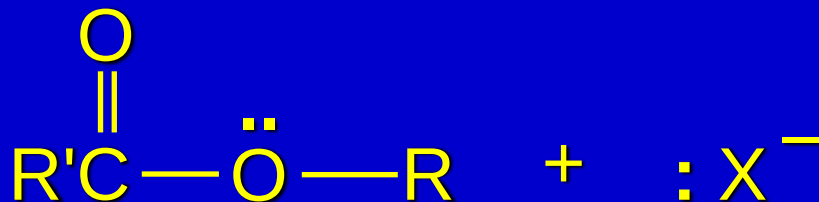
Éter etil-isobutílico (66%)

Exemplos de Substituição Nucleofílica

O íon carboxilato como nucleófilo:

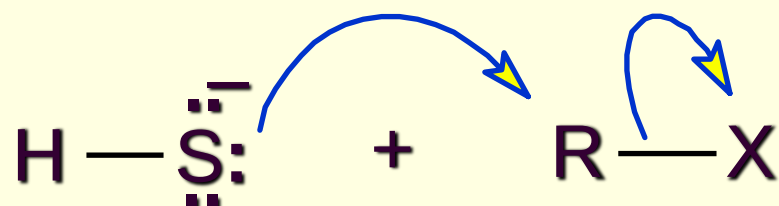


Fornece um éster



Exemplos de Substituição Nucleofílica

O íon sulfeto de hidrogênio como um nucleófilo

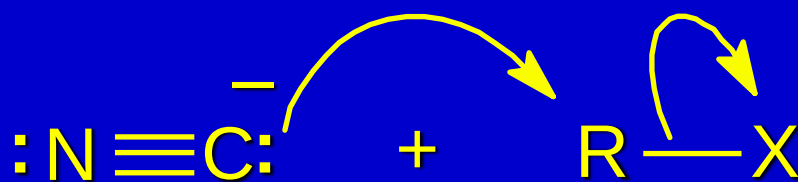


Resultando em um tiol:



Exemplos de Substituição Nucleofílica

O íon cianeto como nucleófilo:

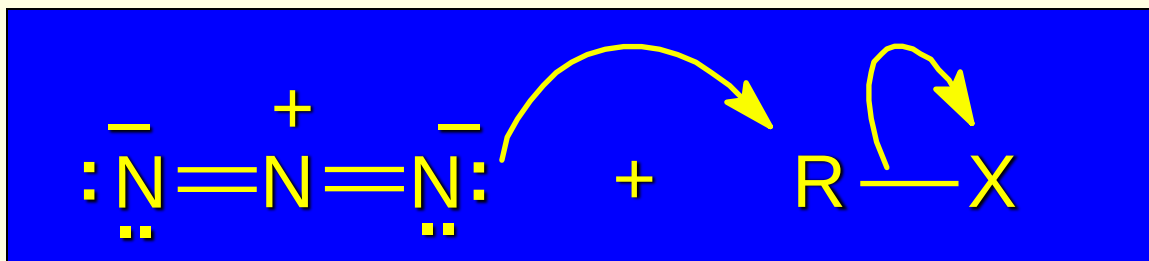


Fornece uma nitrila

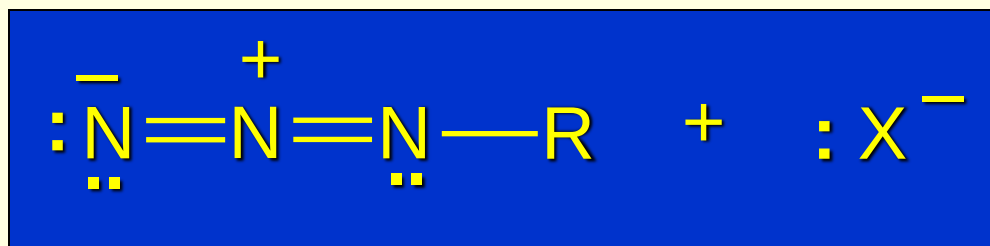


Exemplos de Substituição Nucleofílica

O íon Azida como nucleófilo



Resultando em uma azida de alquila:



Reatividade relativa de haletos como grupos de saída

- A reatividade do haleto de saída na substituição nucleofílica é a mesma das reações de eliminação.

RI

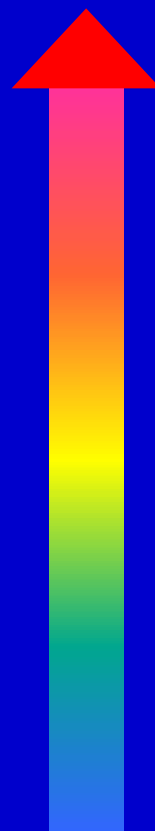
Mais reativo

RBr

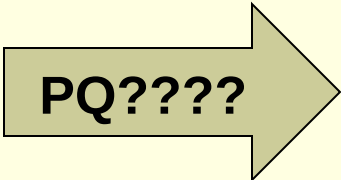
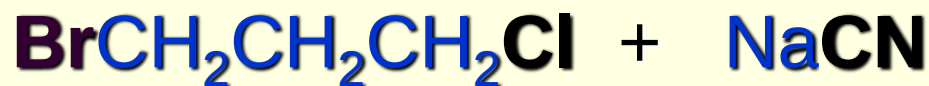
RCI

~~RF~~

Menos reativo



Apenas um produto orgânico foi obtido quando o 1-bromo-3-cloropropano foi reagido com um equivalente molar de cianeto de sódio em etanol aquoso.
Que produto é este?

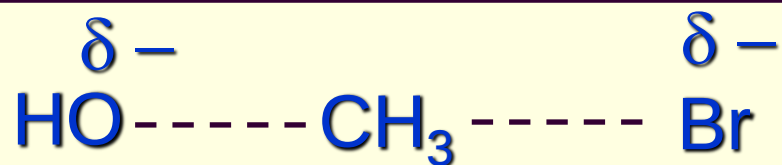


PQ????

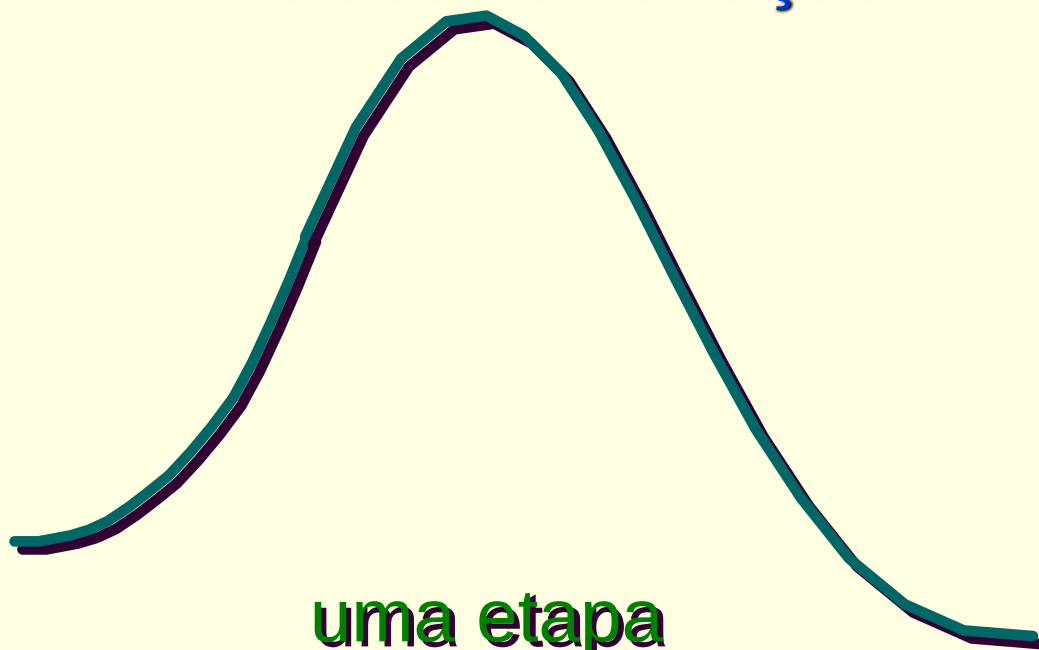
Br é um grupo de saída melhor que Cl

O mecanismo S_N2 de uma substituição nucleofílica

Mecanismo Bimolecular



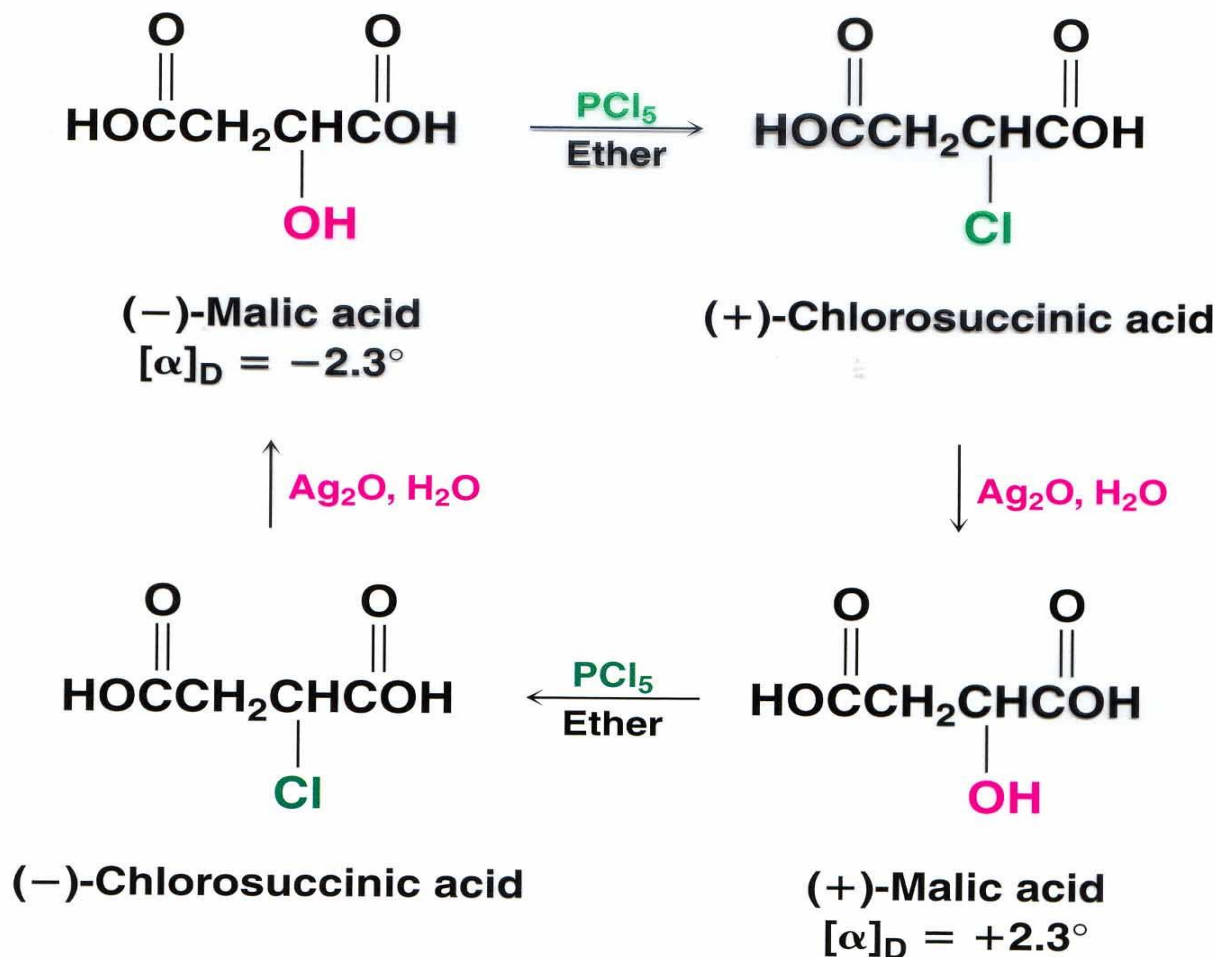
Estado de transição



A descoberta da inversão de Walden

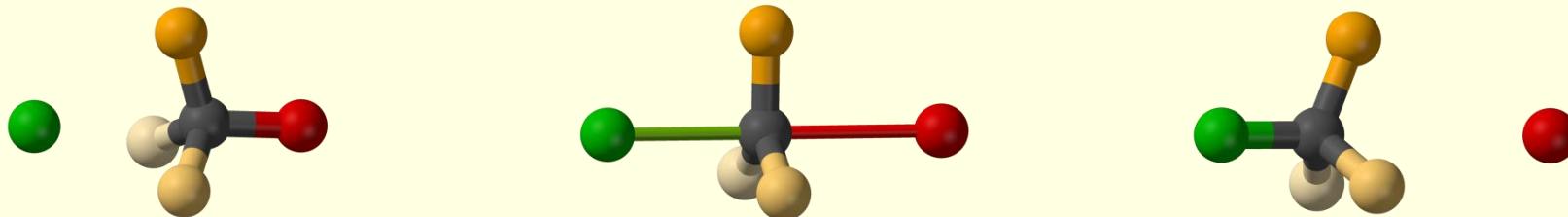
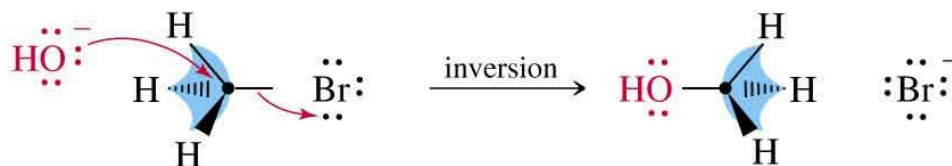
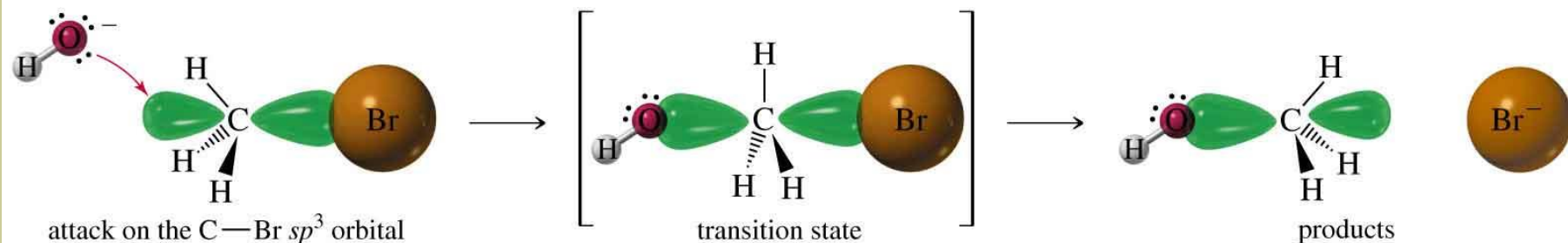
- Em 1896, Walden demonstrou que o (-)-ácido málico podia ser convertido em (+)-ácido málico por uma série de transformações químicas com reagentes aquirais.
- Esta observação estabeleceu que a rotação óptica estava diretamente relacionada com a quiralidade e que esta pode se alterar com transformações químicas.
 - A reação do (-)-ácido málico com PCl_5 fornece o (+)-ácido clorosuccínico.
 - A reação seguinte com óxido de prata fornece o (+)-ácido málico
 - A série de reações a partir do (+) ácido málico fornece o (-) ácido málico

Reações de Inversão de Walden

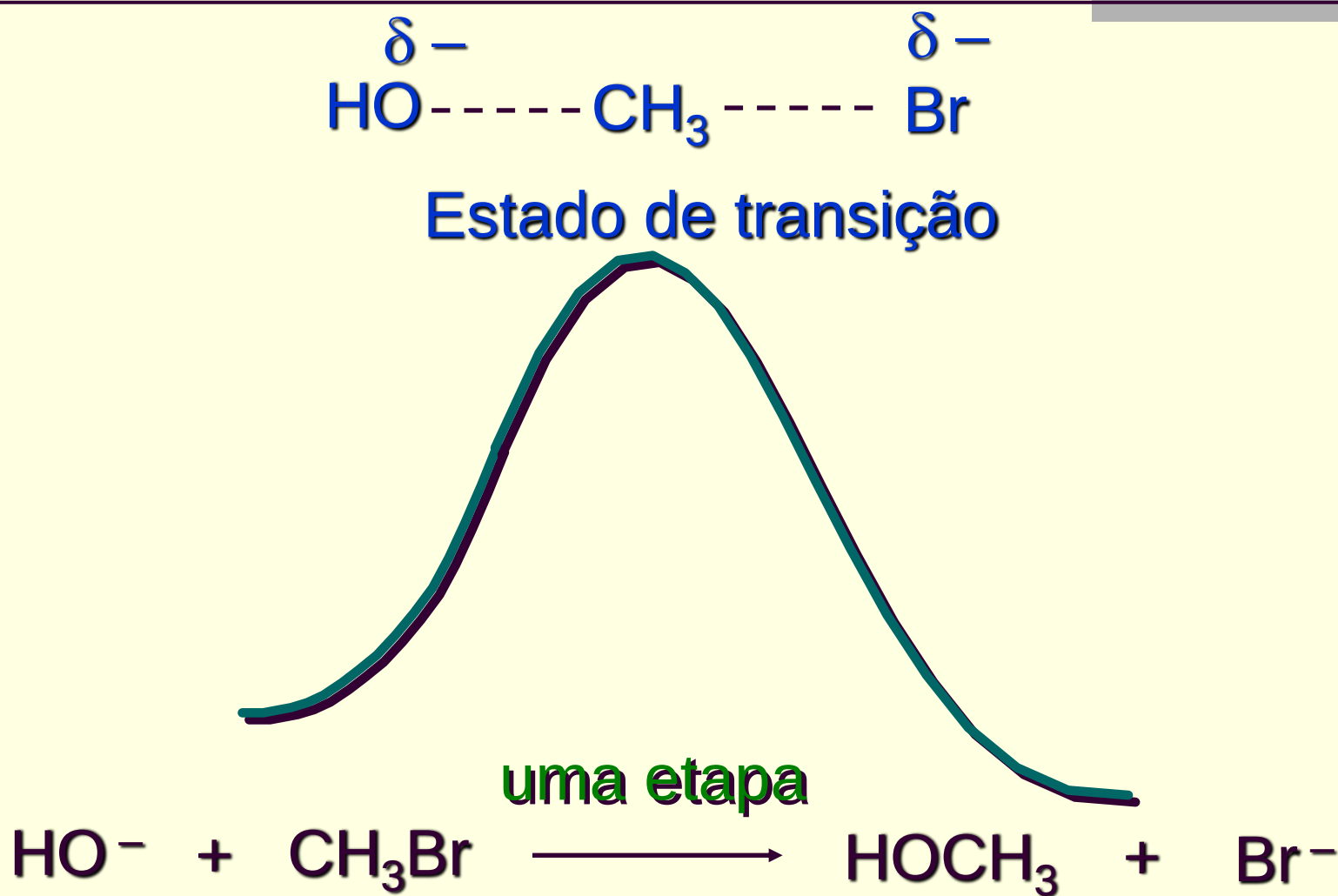


Estereoquímica da S_N2

Inversão de Walden



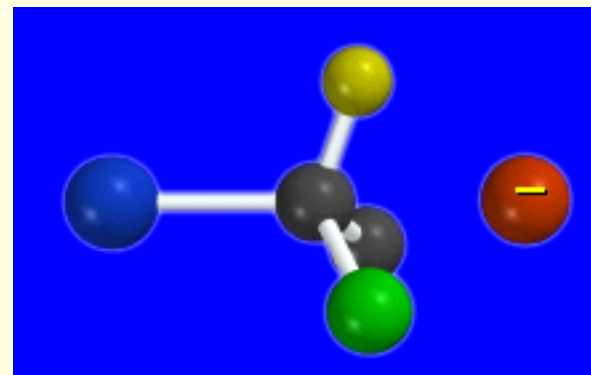
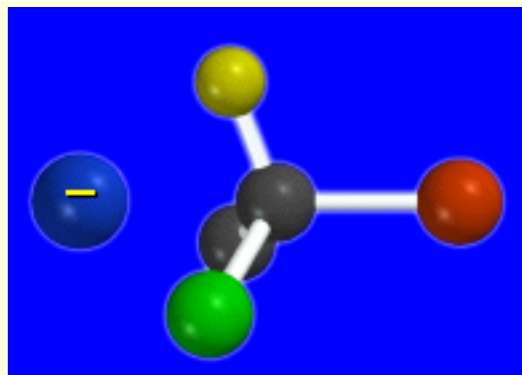
S_N2 : Diagrama de Energia



Significado da Inversão de Walden

- As reações alteram a configuração no centro de quiralidade
- As reações envolvem substituição neste centro de quiralidade
- Portanto, a substituição nucleofílica pode inverter a configuração no centro de quiralidade

Inversão da Configuração



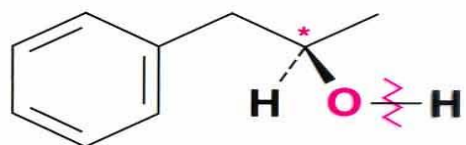
O nucleófilo ataca o carbono pelo lado oposto à ligação do grupo de saída

Arranjo tridimensional das ligações no produto é oposto do reagente

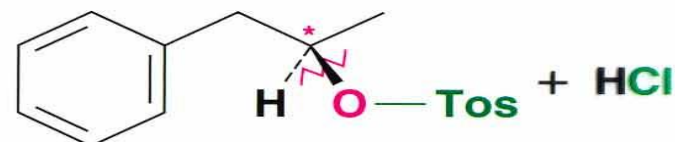
Estereoquímica da Substituição Nucleofílica

- Nos anos 1920 e 1930 Kenyon e Phillips realizaram uma série de experimentos para descobrir como a inversão ocorre e determinar o mecanismo das reações de substituição nucleofílica.
- Eles utilizaram tosilatos (OTs) ao invés de haletos, pois tosilatos são melhores grupos de saída do que haletos.

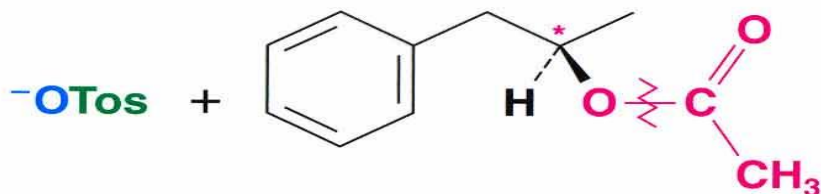
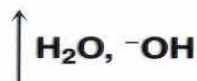
Apenas a segunda e quinta etapas são de ataque ao carbono.



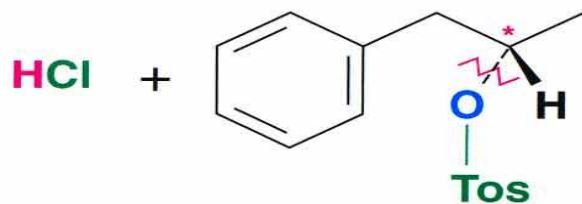
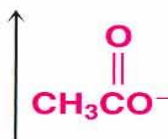
(+)-1-Phenyl-2-propanol
 $[\alpha]_D = +33.0^\circ$



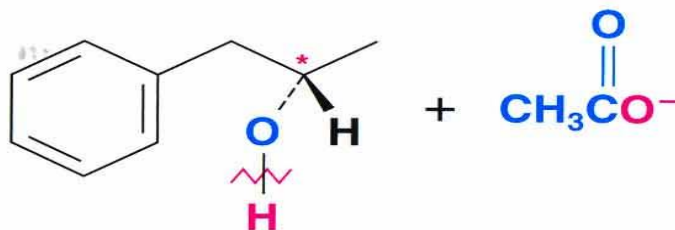
$[\alpha]_D = +31.1^\circ$



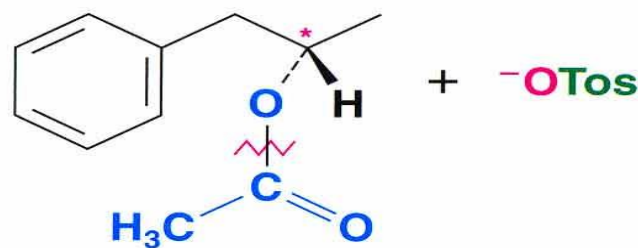
$[\alpha]_D = +7.0^\circ$



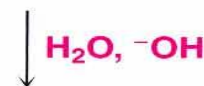
$[\alpha]_D = -31.0^\circ$



(-)-1-Phenyl-2-propanol
 $[\alpha]_D = -33.2^\circ$



$[\alpha]_D = -7.06^\circ$



Usos das Reações de S_N²

■ Síntese de outras classes de compostos.

■ Reações de substituição de halogênios.

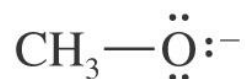
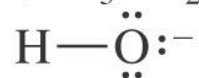
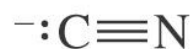
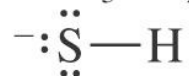


<i>Nucleophile</i>			<i>Product</i>	<i>Class of Product</i>
R—X	+	$\text{:}\ddot{\text{I}}\text{:}^-$	$\longrightarrow$ R— $\ddot{\text{I}}\text{:}$	alkyl halide
R—X	+	$\text{:}\ddot{\text{O}}\text{H}^-$	$\longrightarrow$ R— $\ddot{\text{O}}\text{H}$	alcohol
R—X	+	$\text{:}\ddot{\text{O}}\text{R}'^-$	$\longrightarrow$ R— $\ddot{\text{O}}\text{R}'$	ether
R—X	+	$\text{:}\ddot{\text{S}}\text{H}^-$	$\longrightarrow$ R— $\ddot{\text{S}}\text{H}$	thiol (mercaptan)
R—X	+	$\text{:}\ddot{\text{S}}\text{R}'^-$	$\longrightarrow$ R— $\ddot{\text{S}}\text{R}'$	thioether (sulfide)
R—X	+	:NH_3	$\longrightarrow$ R—NH ₃ ⁺ X [−]	amine
R—X	+	$\text{:}\ddot{\text{N}}=\text{N}^+=\ddot{\text{N}}\text{:}^-$	$\longrightarrow$ R— $\ddot{\text{N}}=\text{N}^+=\ddot{\text{N}}\text{:}^-$	azide
R—X	+	$\text{:}\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'^-$	$\longrightarrow$ R—C≡C—R'	alkyne
R—X	+	$\text{:}\text{C}\equiv\text{N}\text{:}$	$\longrightarrow$ R—C≡N:	nitrile
R—X	+	$\text{R}'-\text{CO}\ddot{\text{O}}\text{:}^-$	$\longrightarrow$ R'—COO—R	ester
R—X	+	:P(Ph)_3	$\longrightarrow$ [R—PPh ₃] ⁺ X [−]	phosphonium salt

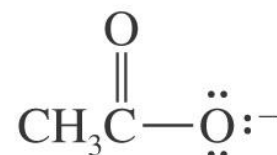
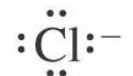
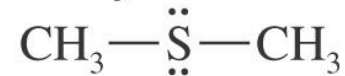
S_N2 : A força do nucleófilo

- Nucleófilos fortes reagem mais rápido.
- Bases fortes também são nucleófilos fortes, mas nem todos os nucleófilos fortes são bases fortes.

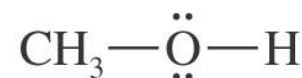
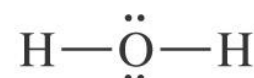
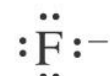
strong nucleophiles



moderate nucleophiles



weak nucleophiles



Cinética da Substituição Nucleofílica Bimolecular

- **Velocidade** é a variação da concentração com o tempo
- Depende da concentração, temperatura, natureza da reação (energia de ativação)
- A **lei da velocidade** descreve a relação entre a concentração dos reagentes e a velocidade de conversão em produtos – **determinada experimentalmente**.
- A constante de velocidade (k) é proporcional ao fator entre concentração e velocidade

Exemplo: para $S \rightarrow P$

O experimento pode indicar:

velocidade = $k [S]$ (Primeira ordem)

Cinética da reação

- O estudo das velocidades das reações é chamado de *Cinética*
- A velocidade diminui com a diminuição das concentrações, mas a constante da velocidade não
- A *lei da velocidade* depende do mecanismo
- A ordem da reação é a soma dos expoentes das concentrações na lei da velocidade – o exemplo abaixo é de segunda ordem

Exemplo:



$$\text{Velocidade} = k[\text{OH}^-][\text{CH}_3\text{Br}]$$

A Reação tipo S_N2

- **Um tipo de substituição nucleofílica que tem as seguintes características:**

A reação ocorre com inversão de configuração no centro de reação

Segue uma cinética de segunda ordem

$$v = k [\text{Nu:}^-][\text{RX}]$$

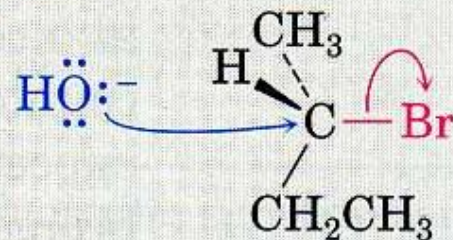
- Nomenclatura sugerida por Hughes e Ingold em 1937:

- S=substituição
- N = nucleofílica
- 2 = bimolecular – ambos, o nucleófilo e o substrato participam do passo determinante da velocidade da reação

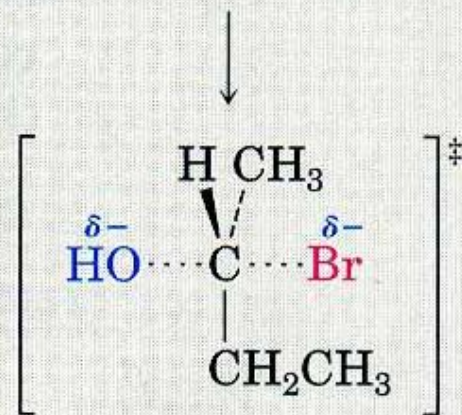
S_N2

The nucleophile ^-OH uses its lone-pair electrons to attack the alkyl halide carbon 180° away from the departing halogen. This leads to a transition state with a partially formed C–OH bond and a partially broken C–Br bond.

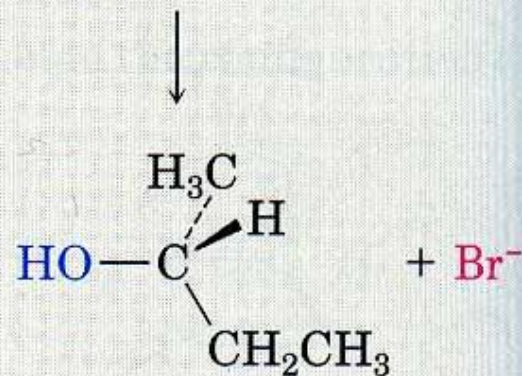
The stereochemistry at carbon is inverted as the C–OH bond forms fully and the bromide ion departs with the electron pair from the former C–Br bond.



(S)-2-Bromobutane



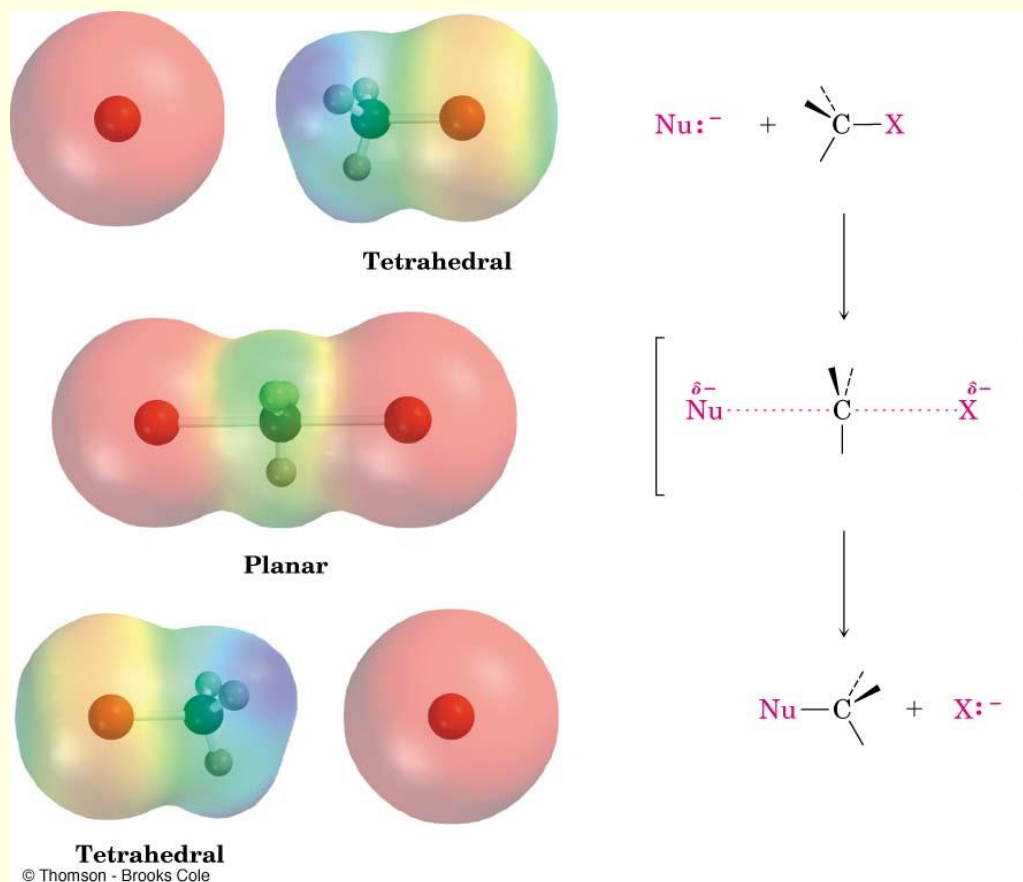
Transition state



(R)-2-Butanol

S_N2 Estado de Transição

- O estado de transição de uma reação S_N2 possui um arranjo planar do átomo de carbono central e os demais 3 grupos.



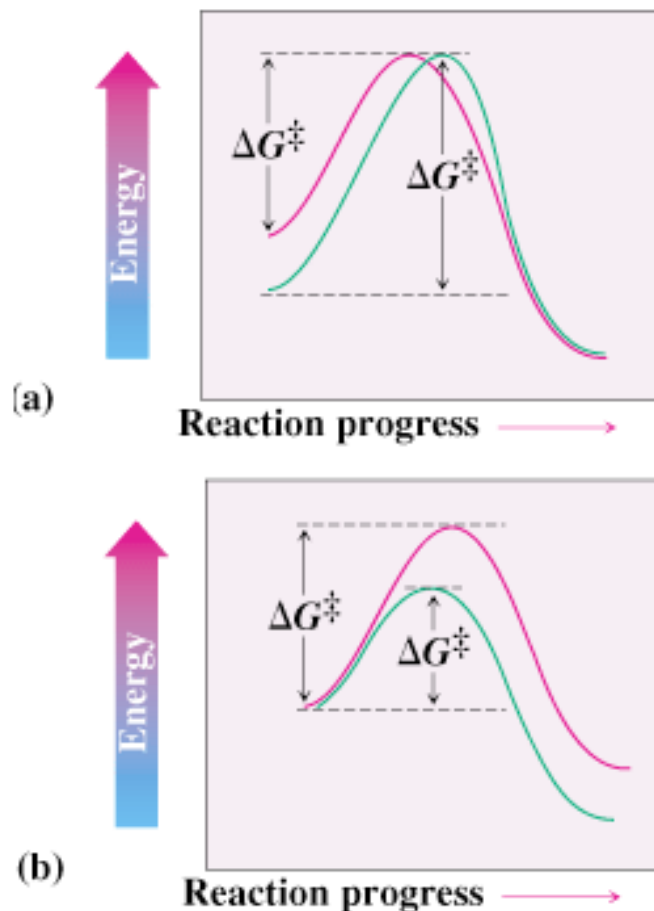
Características da Reação S_N2

- Sensível a efeitos estéricos
- Haletos de metila são os mais reativos
- Haletos primários também estão entre os mais reativos
- Secundários podem reagir
- Terciários não são reativos por este mecanismo
- Reação não ocorre em $C=C$ (haletos vinílicos)

Reagente e os Níveis de Energia do Estado de Transição

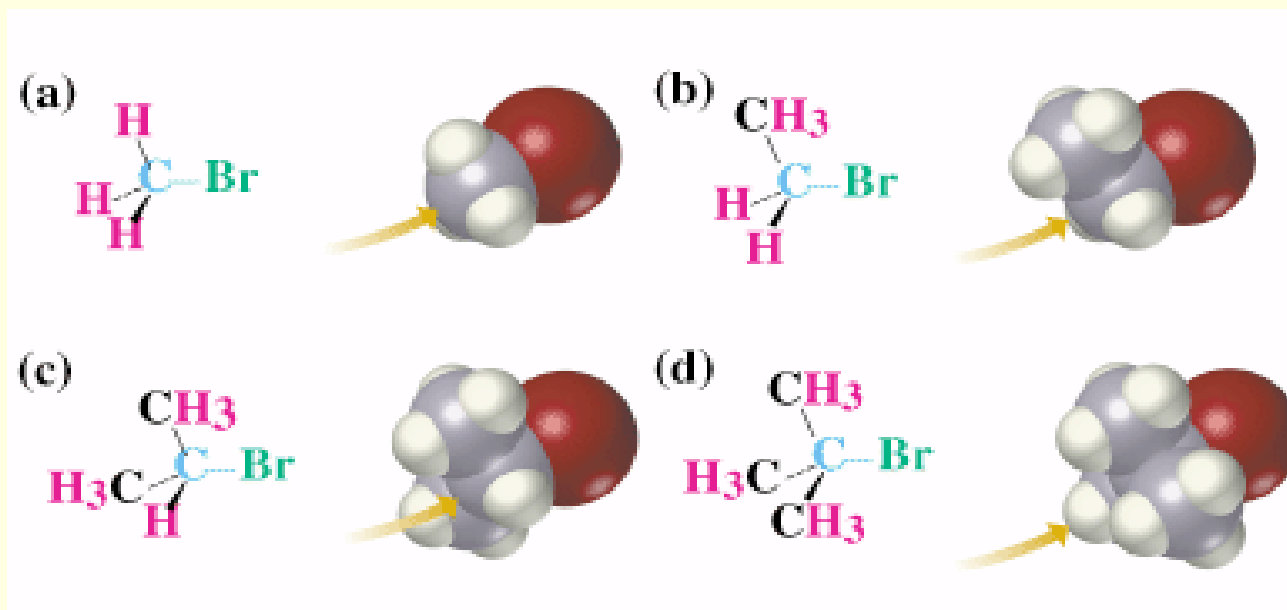
Quanto maior o nível de energia do reagente (curva em vermelho) = reage mais rapidamente (*menor* $\Delta G^\ddagger$).

Quanto maior a energia do estado de transição (curva em vermelho) = reage mais lentamente (*maior* $\Delta G^\ddagger$).



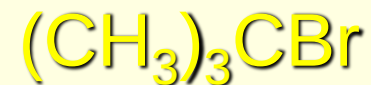
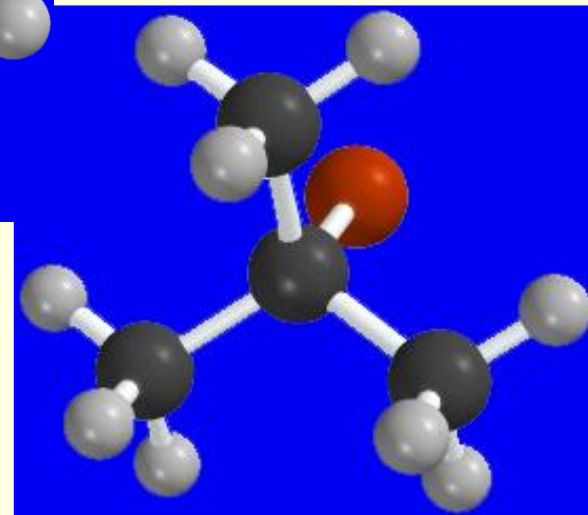
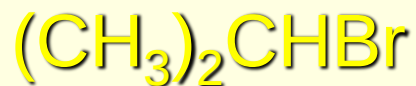
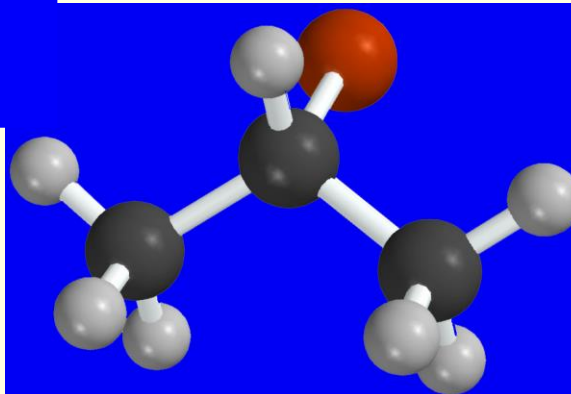
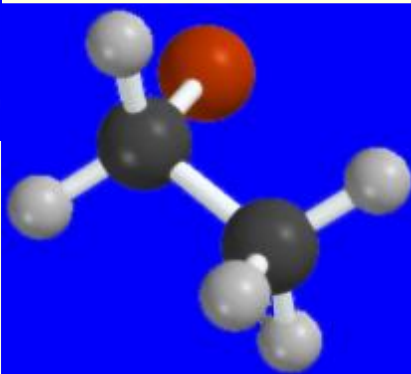
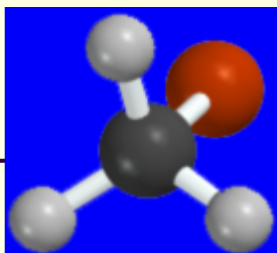
©Brooks/Cole Publishing Company/ITP

Efeito Estérico nas reações de S_N2

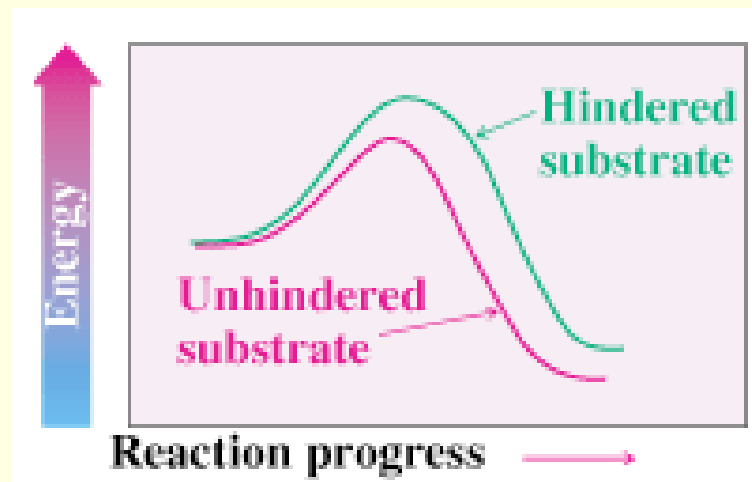


O átomo de carbono em (a) bromometano é facilmente acessível resultando numa rápida reação de S_N2 . O átomo de carbono em (b) bromoetano (primário), (c) 2-bromopropano (secundário), e (d) 2-bromo-2-metilpropano (terciário) são sucessivamente mais estericamente impedidos, resultando em reações de S_N2 sucessivamente mais lentas.

Diminuição da reatividade na
reação de S_N2



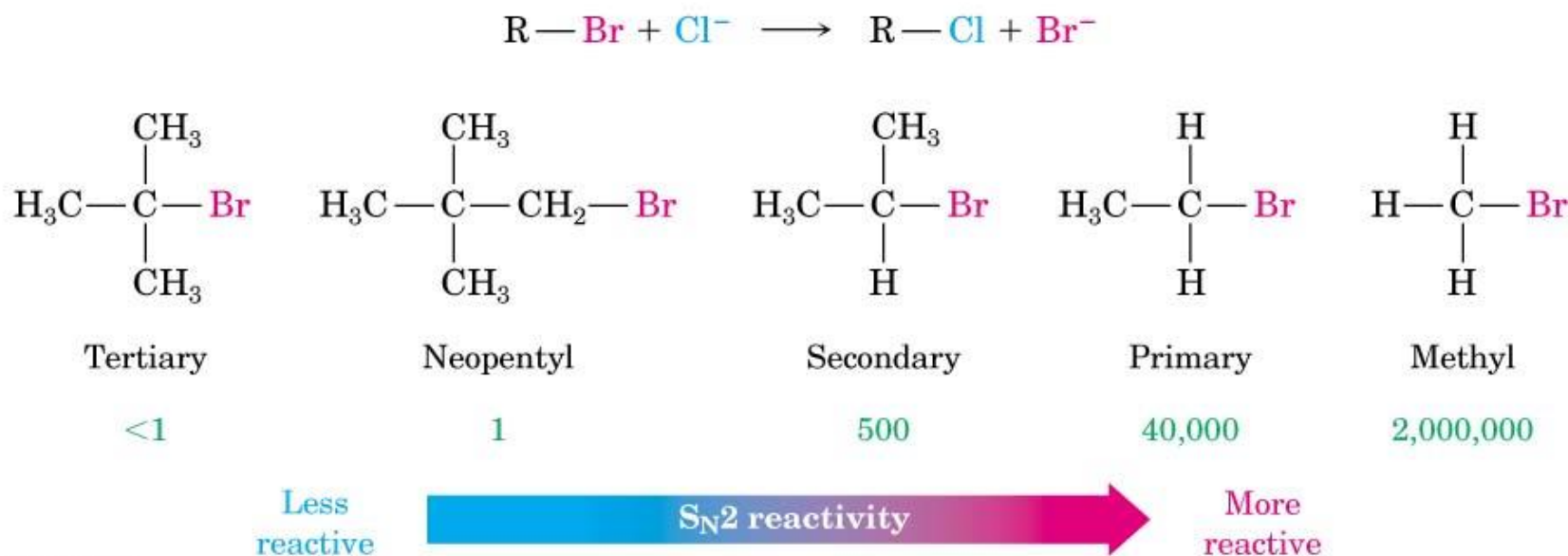
O impedimento estérico aumenta a barreira de energia do Estado de Transição



- O Efeito estérico desestabiliza o estado de transição
- Um Efeito estérico muito pronunciado também pode afetar a energia do estado fundamental

Ordem de reatividade da S_N2

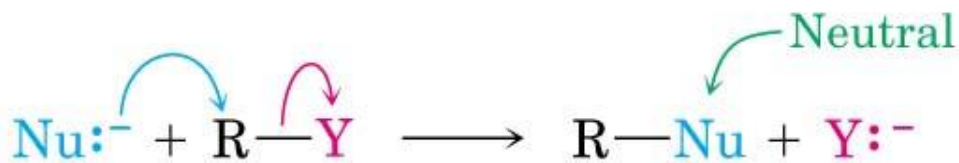
- Quanto maior o número de grupos alquila ligados ao carbono que está reagindo, mais lenta é a reação.



O Nucleófilo

- Neutro ou carregado negativamente (Base de Lewis)
 - Um nucleófilo Neutro torna-se positivamente carregado
 - Um nucleófilo aniônico se torna neutro

Negatively charged
 Nu:^-



Neutral Nu:

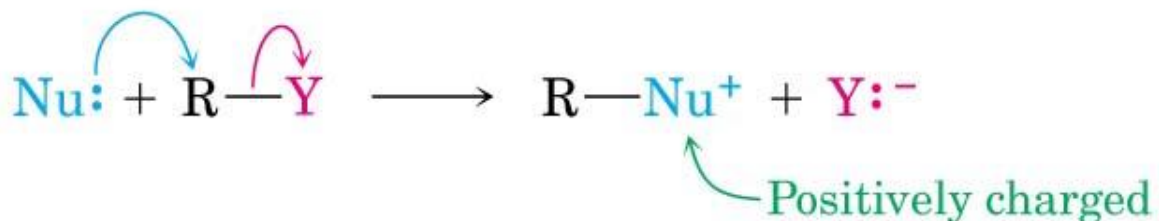
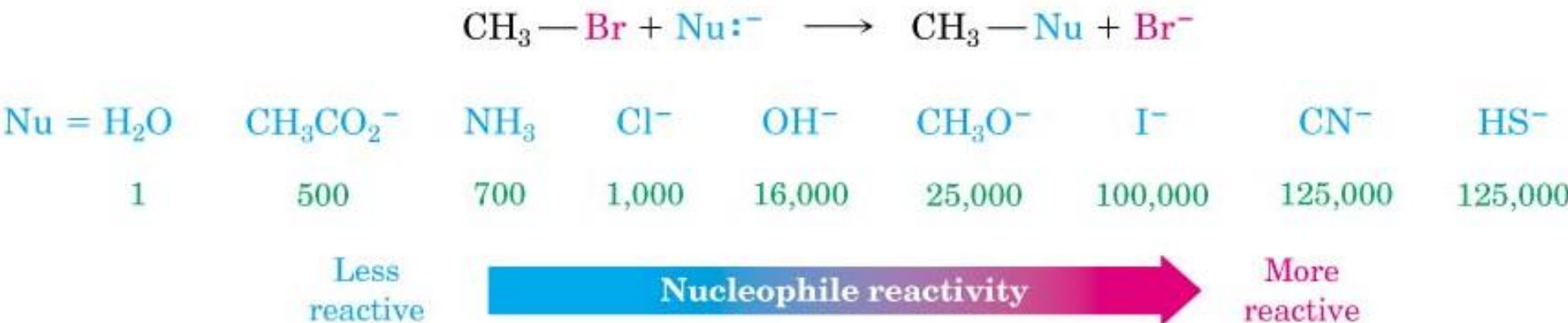


TABLE 11.1 Some S_N2 Reactions with Bromomethane: $\text{Nu}^- + \text{CH}_3\text{Br} \longrightarrow \text{Nu}-\text{CH}_3 + \text{Br}^-$

Nucleophile		Product	
Formula	Name	Formula	Name
$\text{CH}_3\ddot{\text{S}}^-$	Methanethiolate	CH_3SCH_3	Dimethyl sulfide
HS^-	Hydrosulfide	HSCH_3	Methanethiol
$\text{N}\equiv\text{C}^-$	Cyanide	$\text{N}\equiv\text{CCH}_3$	Acetonitrile
$\text{N}=\text{N}=\ddot{\text{N}}^-$	Azide	N_3CH_3	Azidomethane
$\ddot{\text{I}}^-$	Iodide	ICH_3	Iodomethane
$\text{CH}_3\ddot{\text{O}}^-$	Methoxide	CH_3OCH_3	Dimethyl ether
HO^-	Hydroxide	HOCH_3	Methanol
$\ddot{\text{Cl}}^-$	Chloride	ClCH_3	Chloromethane
$\text{H}_3\text{N}:$	Ammonia	$\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_3 \text{Br}^-$	Methylammonium bromide
CH_3CO_2^-	Acetate	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	Methyl acetate
$(\text{CH}_3)_3\text{N}:$	Trimethylamine	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_3 \text{Br}^-$	Tetramethylammonium bromide
H^-	Hydride	CH_4	Methane

Reatividade Relativa de Nucleófilos

- Depende da reação e das condições de reação
- Nucleófilos mais básicos reagem mais rapidamente
- A nucleofilicidade aumenta de cima para baixo numa coluna na tabela periódica
- Anions são usualmente mais reativos do que os nucleófilos neutros



Reatividade Relativa de Nucleófilos

Periodic Table of the Elements																	
1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac	104 Unq	105 Unp	106 Unh	107 Uns	108 Uno	109 Une	110 Unn								

58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Correlação da nucleofilicidade com a basicidade

TABLE 11.2 Correlation of Basicity and Nucleophilicity

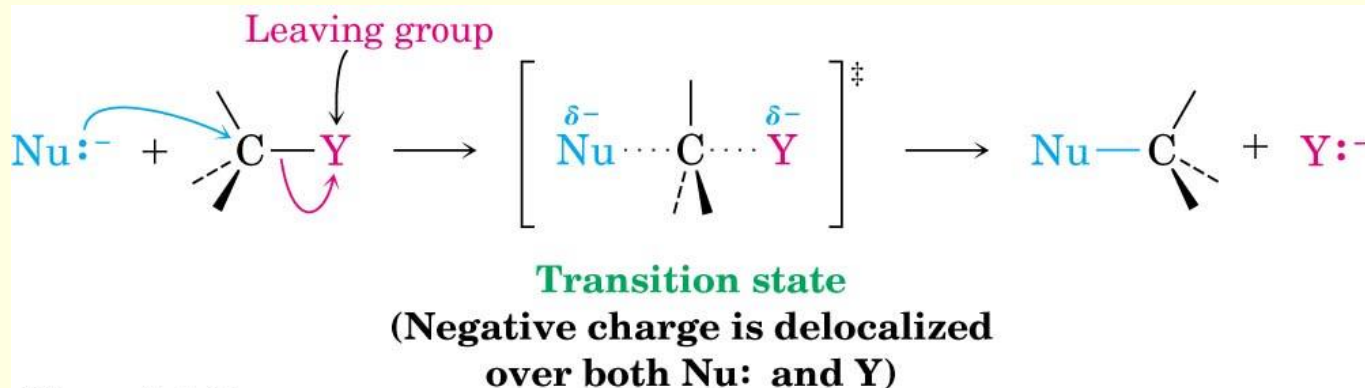
Nucleophile	CH_3O^-	HO^-	CH_3CO_2^-	H_2O
Rate of $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction with CH_3Br	25	16	0.5	0.001
$\text{p}K_{\text{a}}$ of conjugate acid	15.5	15.7	4.7	-1.7

Os grupos de saída

- Um bom grupo de saída reduz a barreira energética de uma reação
- Ânions estáveis que são **bases fracas**, geralmente são excelentes grupos de saída e podem deslocalizar carga

Relative reactivity	$\text{OH}^-, \text{NH}_2^-, \text{OR}^-$	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	TosO^-
	$\ll 1$	1	200	10,000	30,000	60,000
	Less reactive	Leaving group reactivity				More reactive

© Thomson - Brooks Cole



Os grupos de saída

- Se um grupo é muito básico ou muito pequeno, a reação não ocorre



These compounds do not undergo $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions.

© Thomson - Brooks Cole

Pergunta: Coloque em ordem de reatividade considerando uma reação de $\text{S}_{\text{N}}2$:
 CH_3Br , CH_3OTs , $(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCl}$

O Solvente

- Os solventes que podem formar ligações de hidrogênio (-OH or -NH) diminuem a velocidade da reação de SN2 pois solvatam o nucleófilo
- Necessitam de energia para quebrar as interações entre o reagente e o solvente
- O solvente polar aprótico (não possuem NH, OH, SH) formam interações fracas com o substrato e permitem que a reação ocorra mais facilmente



Solvent	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
Relative reactivity	1	7	1,300	2,800	5,000	200,000

Less reactive  More reactive

Solvent reactivity