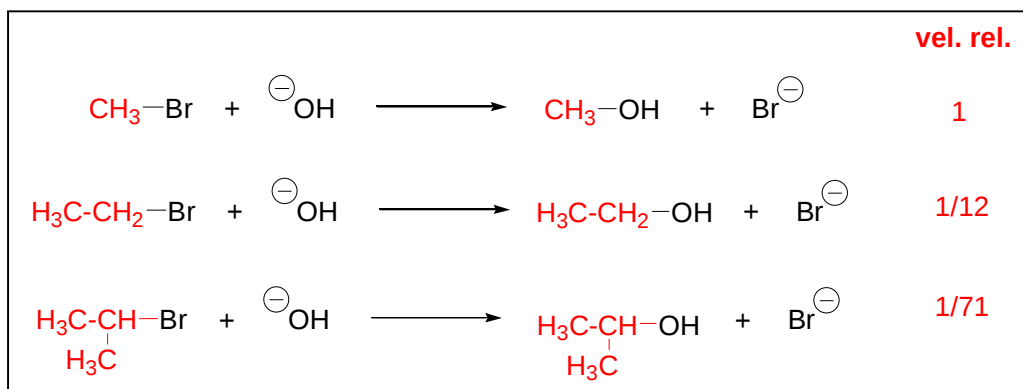


SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA

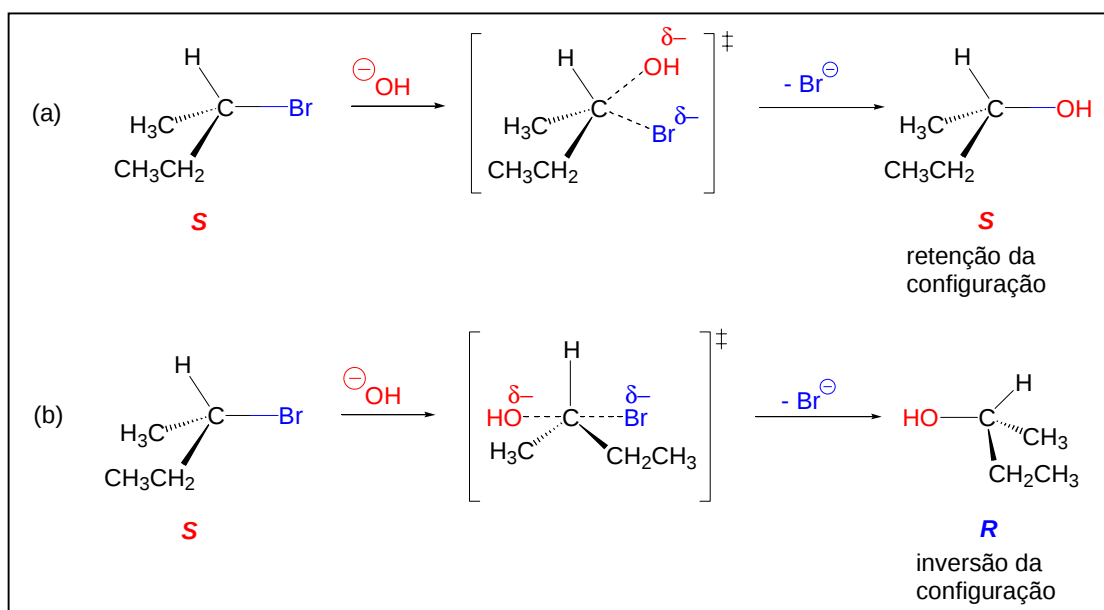
Em átomo de carbono saturado

- Para as reações:

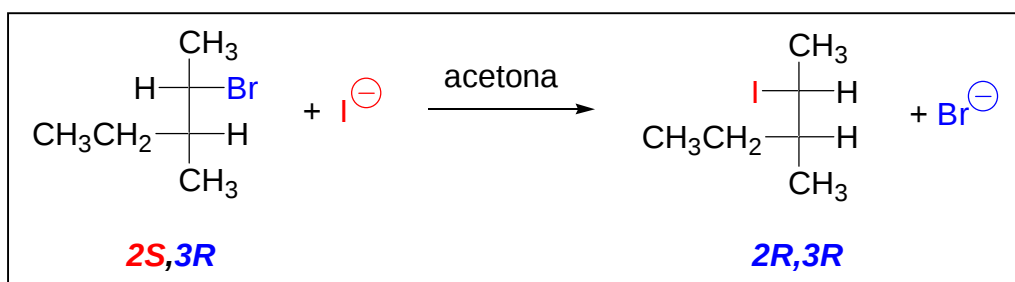


estudos cinéticos mostraram que: $v = k [\text{R--Br}][{}^{\ominus}\text{OH}]$, sugerindo colisão de R-Br com ${}^{\ominus}\text{OH}$ na etapa mais lenta da reação.

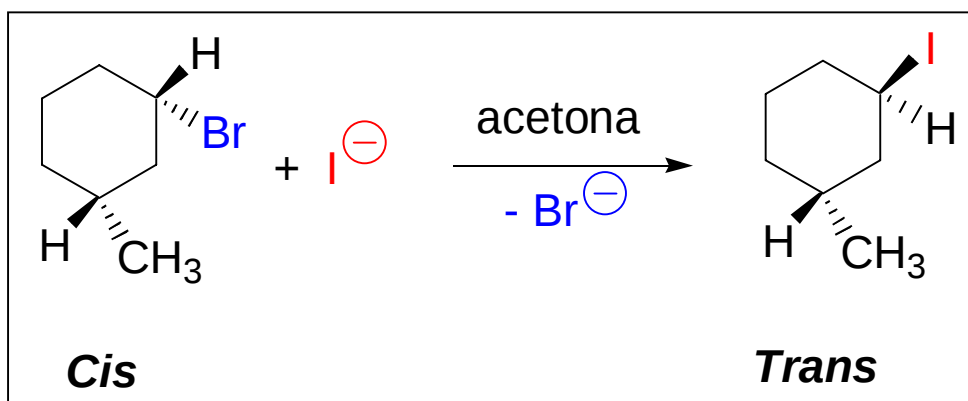
- Esse tipo de reações são denominadas **S_N2** (**S**ubstituição **N**ucleofílica **B**imolecular).
- Poder-se-ia pensar em dois possíveis mecanismos:



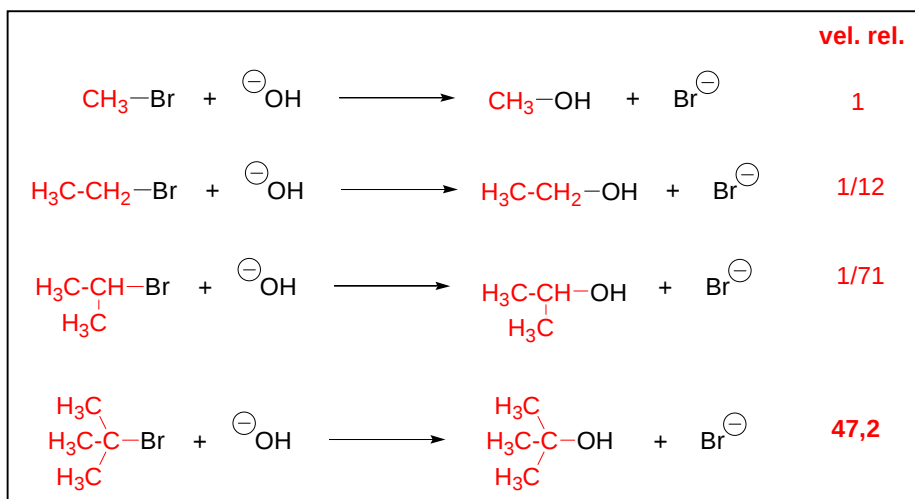
- Partindo-se do isômero **S**, só se forma o isômero **R**, portanto, o ataque do nucleófilo ($^{\ominus}\text{OH}$) ocorre do lado oposto ao do grupo de partida ($\text{Br}^{\ominus}$).
- Conseqüências importantes da inversão em $\text{S}_{\text{N}}2$:
 - Possibilidade de sintetizar enantiômeros específicos
Ex: ver exemplo acima
 - Diastereômeros produzem diastereômeros
Ex:



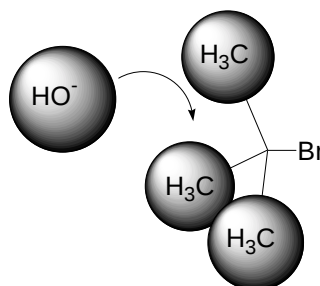
- Podem ocorrer mudanças de configuração *cis-trans*
Ex:



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



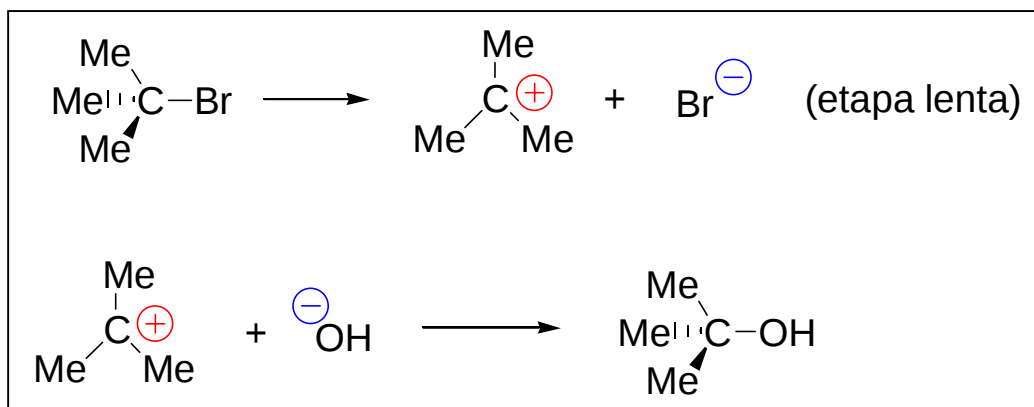
A ocorrência via $\text{S}_{\text{N}}2$ é pouco provável devido ao impedimento estérico:



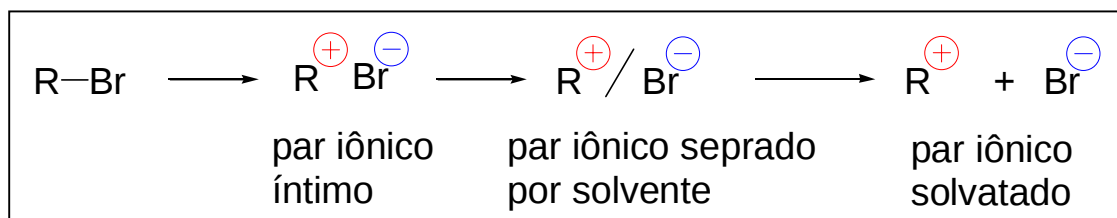
Estudos cinéticos revelaram:

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

- Esse tipo de reações são denominadas **$\text{S}_{\text{N}}1$** (**S**ubstituição **N**ucleofílica **U**nimolecular).
- Como a vel. independe da $[\text{OH}^-]$, poder-se-ia imaginar o seguinte mecanismo:



- o carbocátion Me_3C^+ é planar (120° , hibridação sp^2) $\Rightarrow$ alívio das tensões estéricas
- os 3 grupos Me estabilizam-no por efeito indutivo +I
- o ataque do OH^- poderia ser de ambos os lados, mas nem sempre é assim (devido ao par iônico)!
- Portanto, partindo de um haleto quiral, pode haver inversão, racemização ou ambos



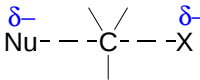
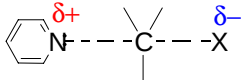
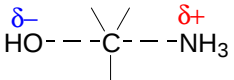
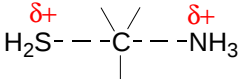
- se R^+ for pouco estabilizado e/ou Nu^- poderoso (ex. OH^-) $\Rightarrow$ ataque ocorre ainda na fase do par iônico íntimo $\Rightarrow \uparrow\%$ de inversão
- se R^+ for muito estabilizado e/ou Nu^- fraco (ex. H_2O) $\Rightarrow$ ataque ocorre na fase do par iônico separado por solvente ou solvatado $\Rightarrow \uparrow\%$ de racemização

Fatores que influem na velocidade 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 ↑ ⇒ veloc. ↑)
 - poder de solvatação (solvatação ↑ ⇒ veloc. ↑)

Ex: para a reação entre Me₃C-Br e [⊖]OH, a velocidade é 3 x 10⁴ vezes maior em etanol/H₂O 1:1 do que em etanol absoluto.
- Em S_N2:

	Substrato	Nucleófilo	Estado de transição
1	Neutro R-X	Íon negativo :Nu [⊖]	Dispersão da carga [⊖] 
2	Neutro R-X	Neutro :N (pyridine)	Aparecimento de cargas 
3	Íon positivo R-NH ₃ [⊕]	Íon negativo :OH [⊖]	Diminuição das cargas 
4	Íon positivo R-NH ₃ [⊕]	Neutro H ₂ S:	Dispersão da carga [⊕] 

- Solventes polares podem ser:
 - próticos (H₂O, MeOH, HCCl₃, etc.)
 - apróticos (DMSO, DMF, acetonitrila, etc.)
- Em geral a velocidade é menor quanto maior a polaridade do solvente

p/ os tipos 1 e 3 (Nu tem carga negativa):

- Nucleófilo solvatado por solv. próticos $\Rightarrow$ diminuem sua força $\Rightarrow$ menor velocidade; $\therefore$ solv. apróticos aumentam a velocidade. Ex: $\text{H}_3\text{C-I} + \text{N}_3^-$ (a 0 °C) é $4,5 \times 10^4$ vezes mais rápida em DMF do que em MeOH ($\approx$ polaridade)!

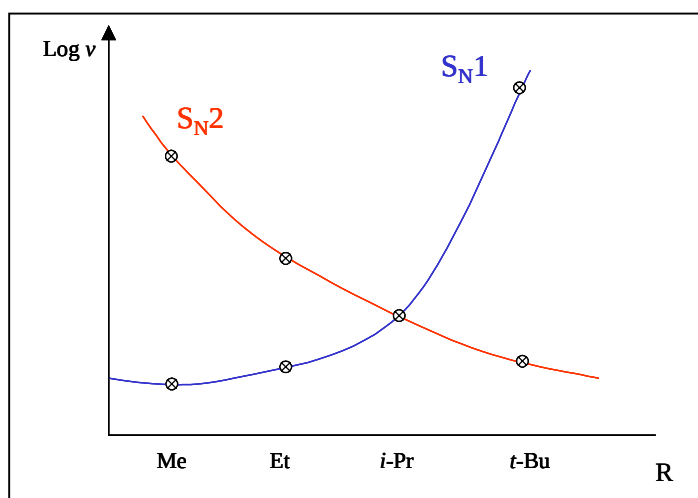
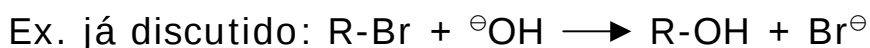
p/ os tipos 2 e 4 (Nu neutro):

- Não faz muita diferença se o solvente é prótico ou aprótico
- Quanto à polaridade, somente o tipo 2 sofre influência na presença de solvente polar

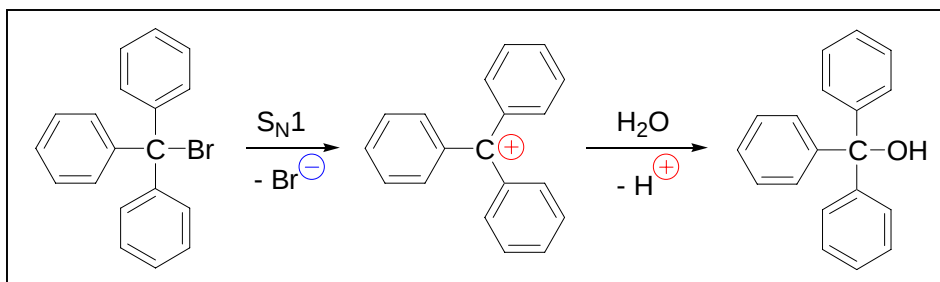
Dependendo da estrutura do substrato, é possível desviar de um mecanismo para outro por meio da mudança do solvente

Efeito da estrutura do substrato

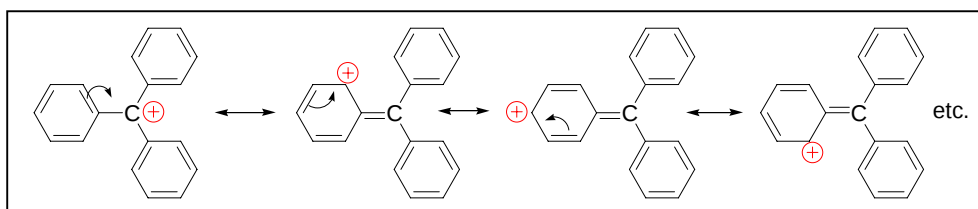
- Pode desviar de um mecanismo para outro, além de afetar a velocidade.



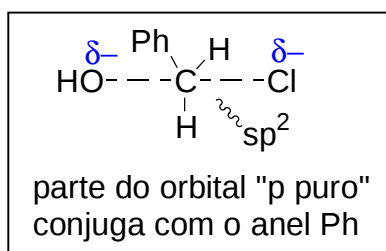
Outro exemplo:



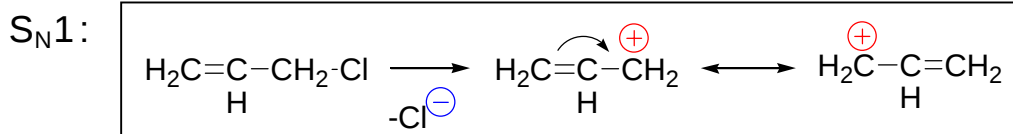
- Reação $\approx 10^8$ vezes mais rápida do que com $\text{Me}_3\text{C}-\text{Br}$!
- O substrato conduz eletricidade em SO_2 liq. $\Rightarrow$ presença de íons
- Isto pq. o carbocátion é muito estabilizado:



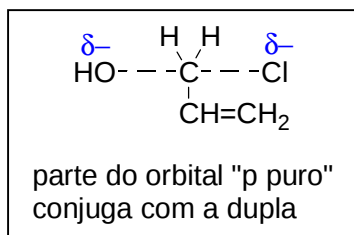
- No caso de $\text{Ph}_2\text{CH}-\text{X}$, ainda há dois anéis fenila, cátion muito estável $\Rightarrow \text{S}_{\text{N}}1$
- Já no cloreto de benzila (PhCH_2-Cl), o impedimento estérico é menor e a estabilização do carbocátion também $\Rightarrow \text{S}_{\text{N}}1$ e $\text{S}_{\text{N}}2$ (dependendo do solvente e do nucleófilo)



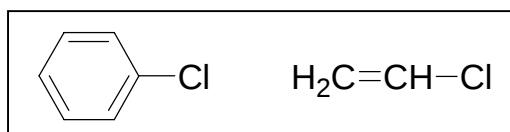
- No caso do cloreto de alila ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Cl}$) a situação é semelhante ($\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$)



S_N2:



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

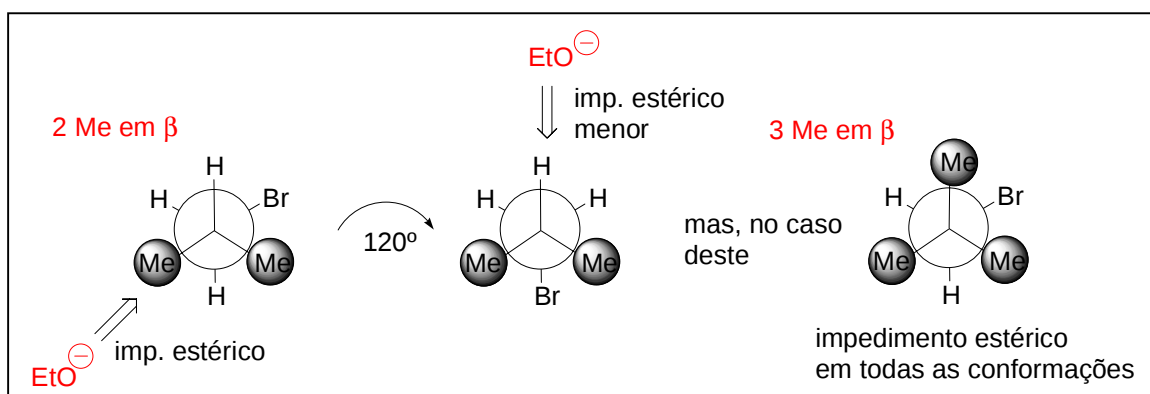


Em ambos o halogênio está ligado a C sp² ⇒

- os elétrons da ligação C: Cl ficam mais próximos do núcleo do carbono, dificultando a saída do Cl[⊖]
 - há grande densidade eletrônica π que repele o nucleófilo
 - a dupla ligação não estabilizaria o estado de transição
 -
- S_N2 em haletos 1^{os} ramificados no carbono β. Exemplo:

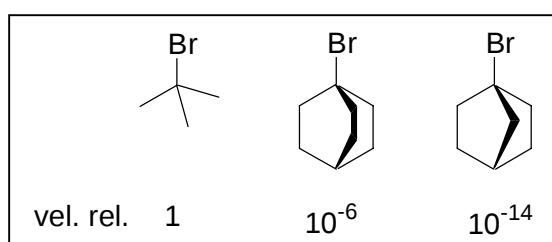
	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{Br} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{Me}-\text{C}-\text{C}-\text{Br} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{Me}-\text{C}-\text{C}-\text{Br} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{Me}-\text{C}-\text{C}-\text{Br} \\ \quad \\ \text{Me} \quad \text{H} \end{array}$
vel. rel. (EtO ⁻ /EtOH a 55 °C)	1	2,8 x 10 ⁻¹	3,0 x 10 ⁻²	4,2 x 10 ⁻⁶

motivo: não há conformação sem impedimento estérico para o ataque do OEt quando em β há 3 grupos Me



- Outro caso interessante:

(reação com EtOH aq. a 80%, 25 °C)



- moléculas rígidas (ponte) $\Rightarrow$ impossibilidade de movimentação nas ligações $\Rightarrow$ 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^+

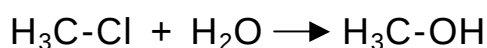
- A basicidade é pouco afetada por fatores estéricos
 - A nucleofilicidade é muito afetada por fatores estéricos
 - Base dura $\Rightarrow$ possui átomo doador de alta eletronegatividade (ex: $^{\ominus}\text{OH}$, $^{\ominus}\text{OR}$, $^{\ominus}\text{NH}_2$)
 - Base mole $\Rightarrow$ possui átomo doador de alta polarizabilidade $\Rightarrow$ é melhor nucleófilo (ex: $^{\ominus}\text{RS}$, $\text{I}^{\ominus}$)
 - Assim, $\text{I}^{\ominus} > \text{Br}^{\ominus} > \text{Cl}^{\ominus} > \text{F}^{\ominus}$ $^{\ominus}\text{RS} > ^{\ominus}\text{RO}$
 - Para um mesmo átomo atacante:
 $\text{EtO}^{\ominus} > \text{PhO}^{\ominus} > \text{H}_3\text{CCOO}^{\ominus} > \text{NO}_3^{\ominus}$ (acompanha a basicidade)
 - De uma forma geral, vale:
 - Nu de carga negativa é mais poderoso que o protonado (ex: $^{\ominus}\text{OH} > \text{H}_2\text{O}$)
 - Nu de um mesmo período, a ordem acompanha a basicidade (ex: $\text{R}_3\text{C}^{\ominus} > \text{R}_2\text{N}^{\ominus} > \text{RO}^{\ominus} > \text{F}^{\ominus}$)
 - Na mesma família, aumenta p/ baixo (átomos mais volumosos, difíceis de serem solvatados)
 - Quanto mais livre for o ânion, mais nucleofílico ele será
- Ex:
- $$\begin{array}{c}
 \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \\
 \parallel \quad | \quad \parallel \\
 \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{R} \\
 | \\
 \ominus \\
 \text{Na}^{\oplus}
 \end{array}$$

se o Na^+ for solvatado, o carbânion ficará mais livre para o ataque

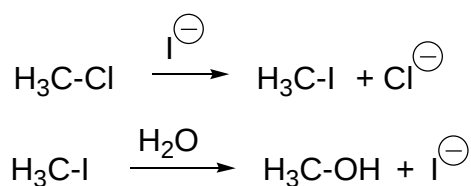
Efeito da natureza do grupo de partida

- Importante tanto para $\text{S}_{\text{N}}1$ como para $\text{S}_{\text{N}}2$
- Quanto mais fraca a ligação, melhor o grupo de partida

- Quanto maior a polarizabilidade, melhor o grupo de partida
- $\therefore \text{I}^\ominus$ é um excelente grupo de partida e, também, excelente nucleófilo
- $\text{C-I} > \text{C-Br} > \text{C-Cl} > \text{C-F}$
- A reação de um cloreto (grupo de partida fraco) com H_2O (nucleófilo fraco) é muito lenta:

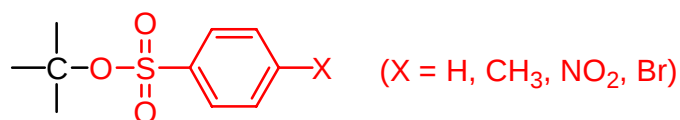


pode-se fazer o seguinte:



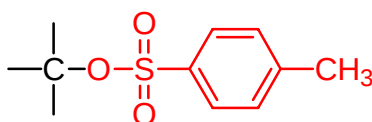
o $\text{I}^\ominus$ é regenerado $\therefore$ catálise nucleofílica

- Péssimos grupos de partida: R-OH , R-OR , R-NH_2 (podem ser melhorados por protonação, i.e., em meio ácido)
- Excelentes grupos de partida:

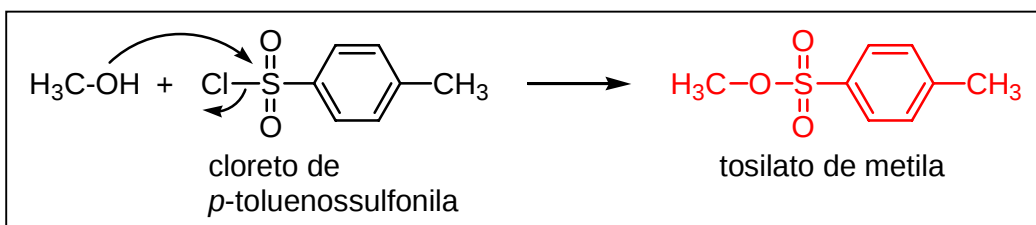


benzenossulfonatos

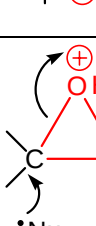
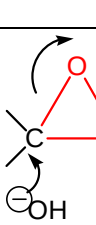
os mais utilizados são os tosilatos



podem ser preparados a partir de álcoois:

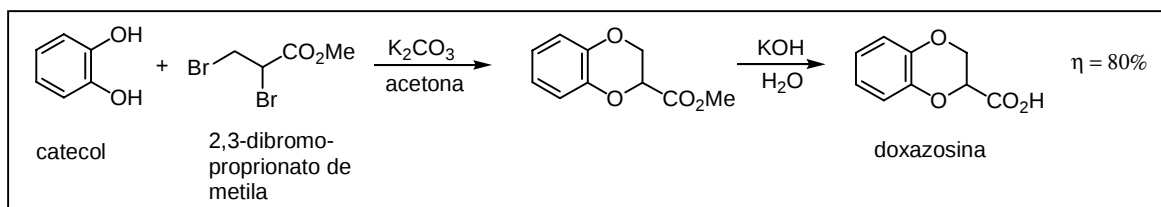


Sumário dos principais substratos usados em S_N alifática

	haleto 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

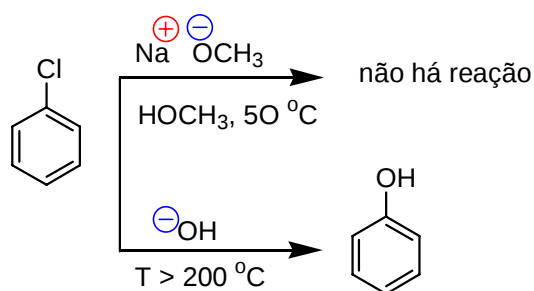
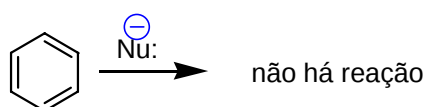
Doxazosina (Carduran[®], Pfizer) é um remédio utilizado para hipertensão e hiperplasia benigna da próstata. É preparado em duas etapas conforme ilustrado abaixo:



Em átomo de carbono insaturado

- Normalmente, alcenos e aromáticos não reagem por SN

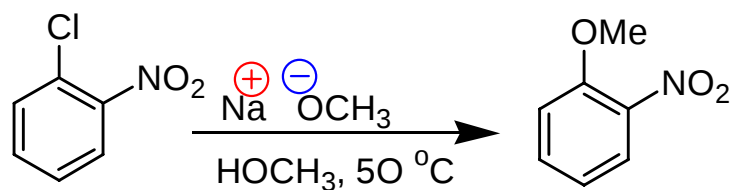
Assim:



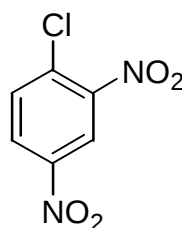
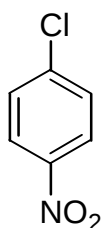
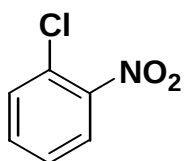
Motivos:

- elevada densidade eletrônica dificulta a aproximação do Nu[⊖]
- ligação C-Cl mais forte (Csp²!)
- Csp² é mais eletronegativo que Csp³.

- Porém, alguns aromáticos com substituintes atraentes de elétrons e um grupo de partida, podem reagir. Ex.:



- Nas mesmas condições:



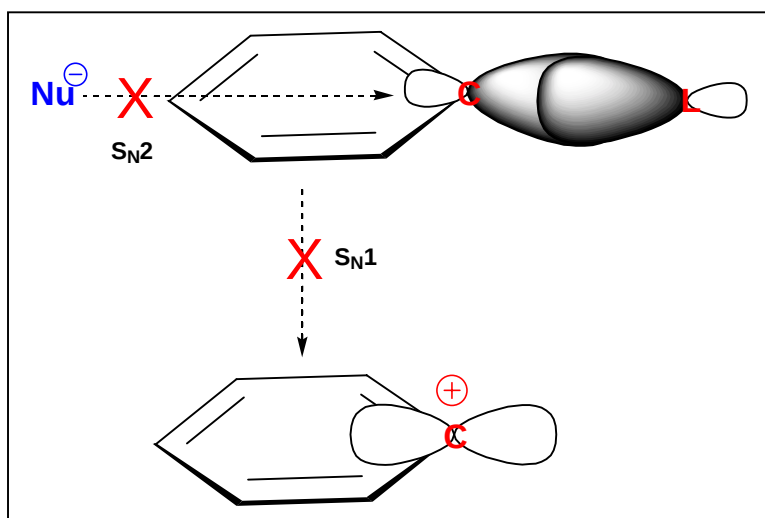
Vel. rel.

1

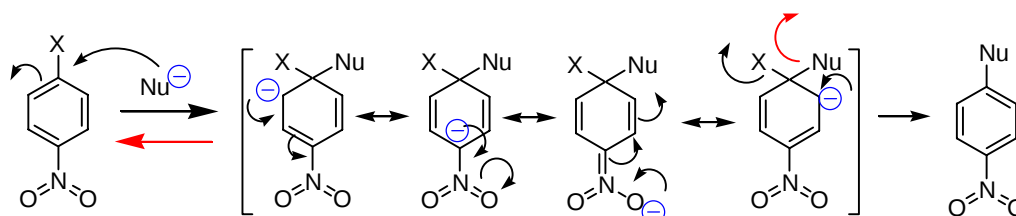
3,4

115.000

- O mecanismo não deve ser $\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}1$ por razões estéricas e de estabilidade do carbocátion fenílico, respectivamente

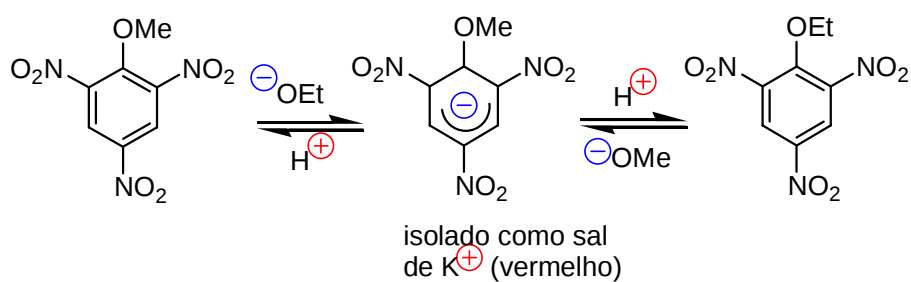


- Estudos cinéticos revelaram que $v = k [\text{Ar-X}] [\text{Nu}^-]$
- Jacob Meisenheimer (1876 – 1934) propôs o seguinte mecanismo:



Complexo de Meisenheimer

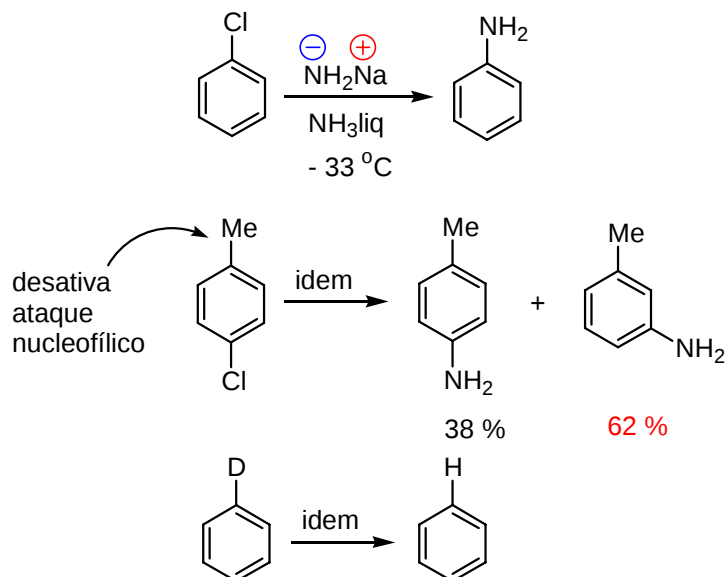
- Complexos de Meisenheimer já puderam ser isolados, reforçando a proposta mecanística acima. Ex:



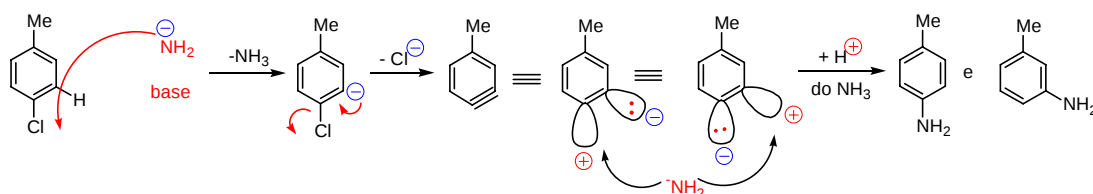
- A velocidade não depende do grupo de partida $\therefore$ o passo determinante é a formação do complexo

Substituição via arinos

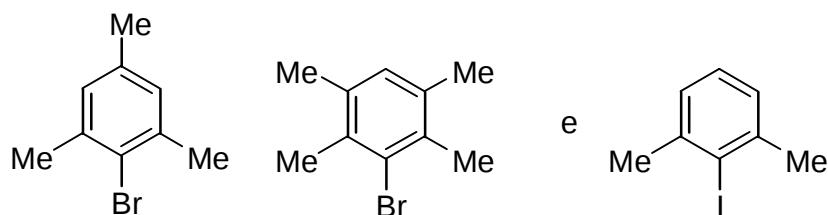
- Amideto ($^-\text{NH}_2$) pode agir sobre haletos não ativados. Ex:



- Não deve ser por mecanismo $\text{S}_\text{N}2$ aromático
- O mecanismo proposto é via benzinos:



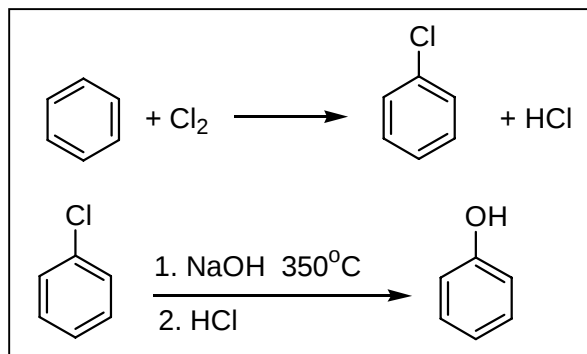
- Arinos nunca foram isolados, mas foram detectados espectroscopicamente
- Evidências que favorecem este mecanismo:



não reagem!

Exemplo de sínteses com importância industrial

1. Processo Dow para síntese de fenol:



2. Síntese de anilina a partir de clorobenzeno:

