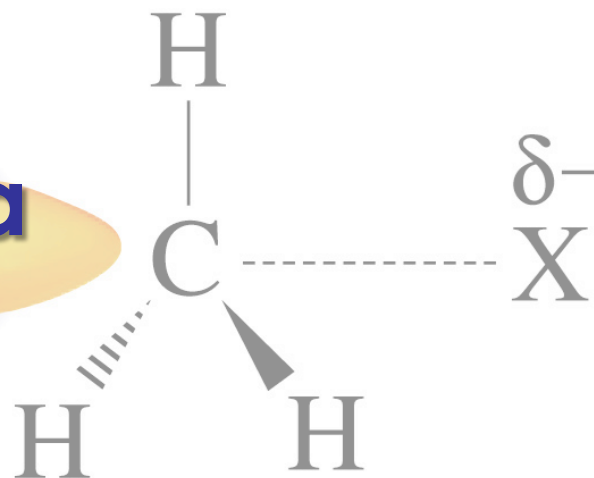
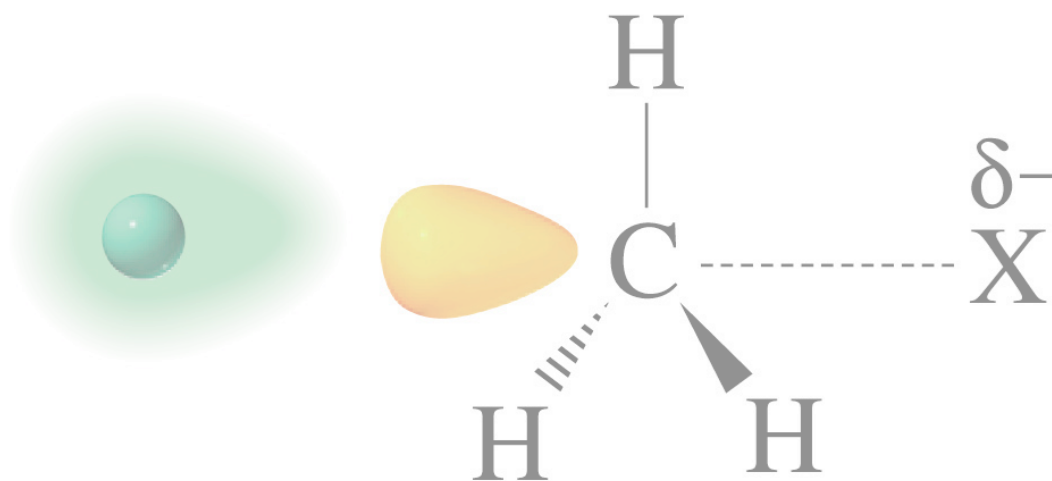


Química Orgânica



1- Substituição

substituição nucleofílica alifática



Índice

reações de S_N2

reações de S_N1

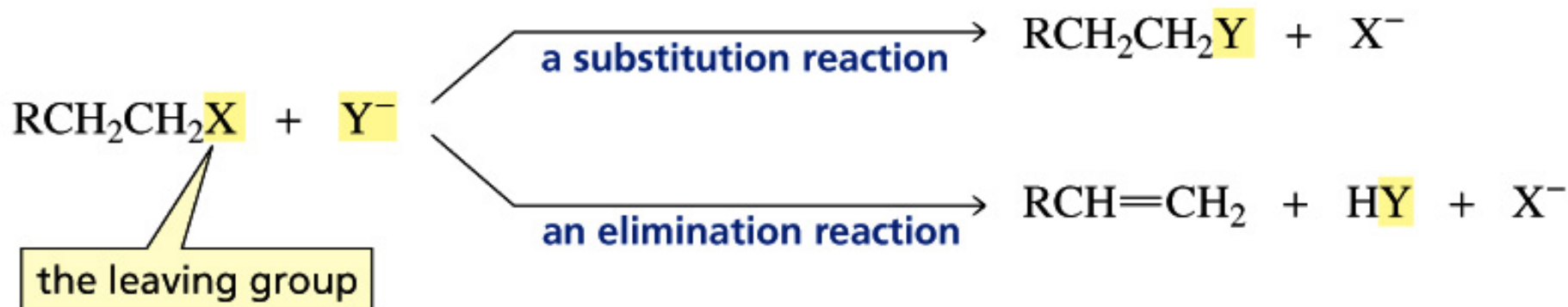
comparação entre S_N2 e S_N1

concorrência entre S_N e eliminação

Literatura recomendada

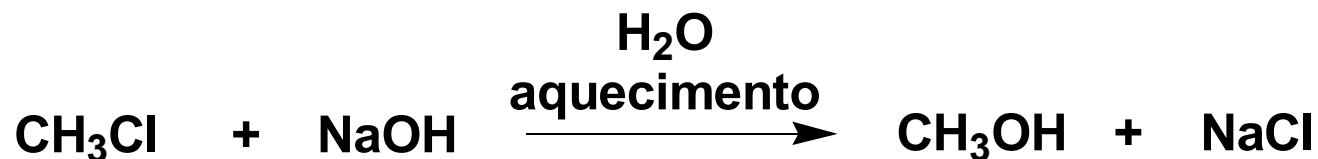
- **Clayden, Greeves, Warren, Wothers (1ª ed.):** cap. 17
- **Vollhardt (4ª ed.):** cap. 6 e 7
- **McMurry (6ª ou 7ª ed.):** cap. 11
- **Bruice (4ª ou 5ª ed.):** cap. 10
- **Solomons, Fryhle (7ª ou 8ª ed.):** cap. 6

O que é uma reação de substituição nucleofílica?



O átomo ou grupo, que é substituído ou eliminado nestas reações, é chamado **grupo abandonador**

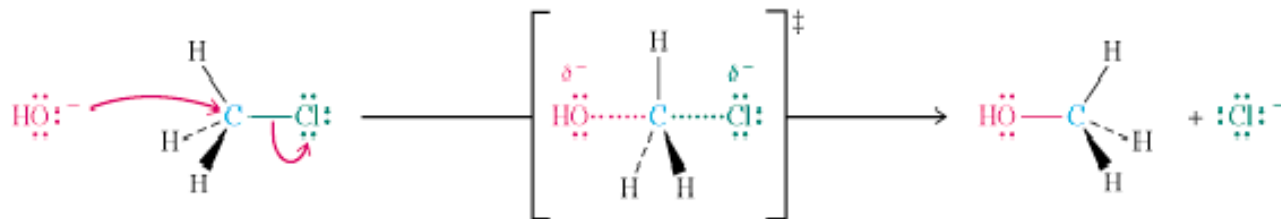
Reações de S_N2



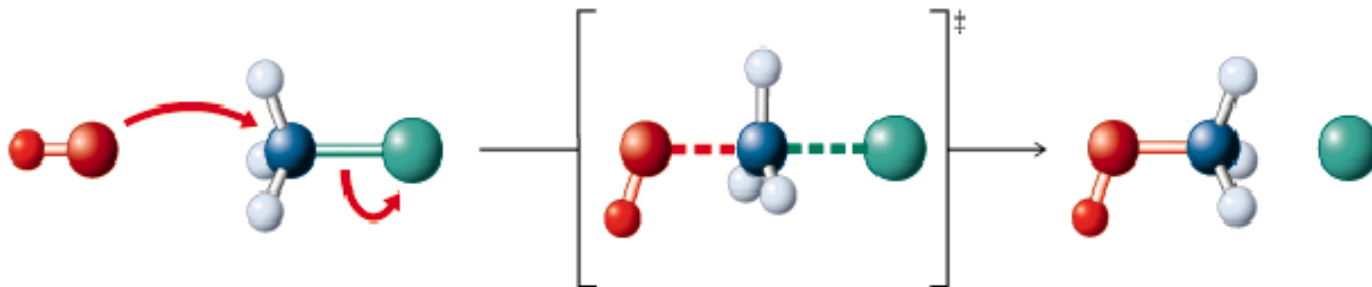
$$V = k [\text{CH}_3\text{Cl}] [\text{OH}^-]$$

A reação de substituição nucleofílica bimolecular é um processo de segunda ordem: a velocidade é proporcional à concentração do substrato e do nucleófilo. Um mecanismo consistente com a cinética deve ser bimolecular.

Mecanismo de uma reação S_N2

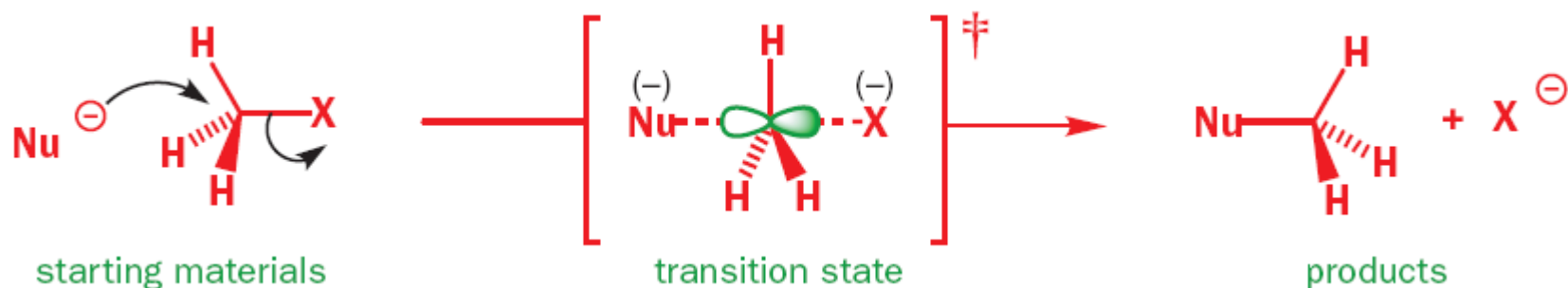


ET pentacoordenado | inversão de Walden

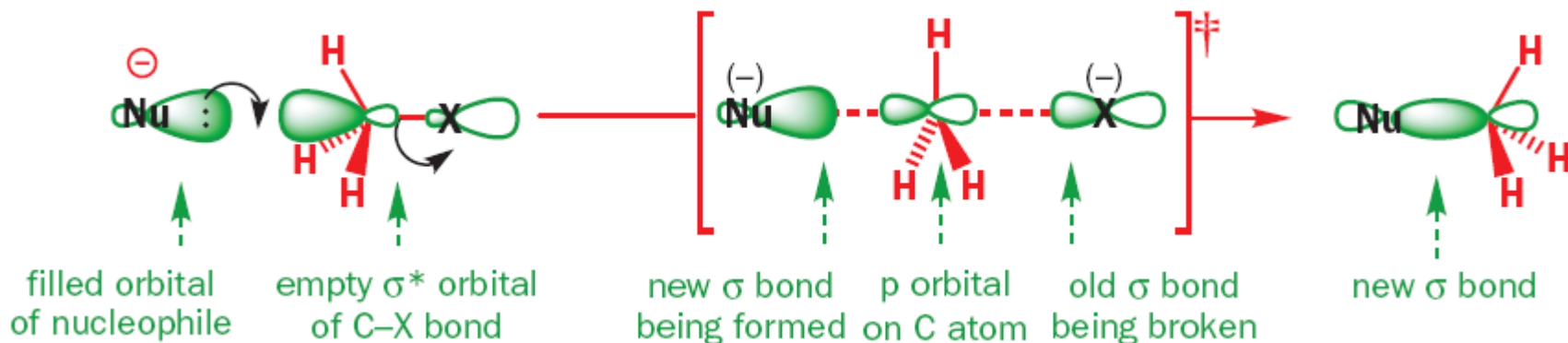


Substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) é um processo que ocorre em uma única etapa: há o ataque pela parte de trás, o que significa que o nucleófilo aproxima-se do substrato com um ângulo de 180° em relação ao grupo abandonador. Esta aproximação minimiza a repulsão estérica e eletrônica entre substrato e nucleófilo (March, *Advanced OC*, p. 374). ⁵

Mecanismo Geral de uma reação S_N2



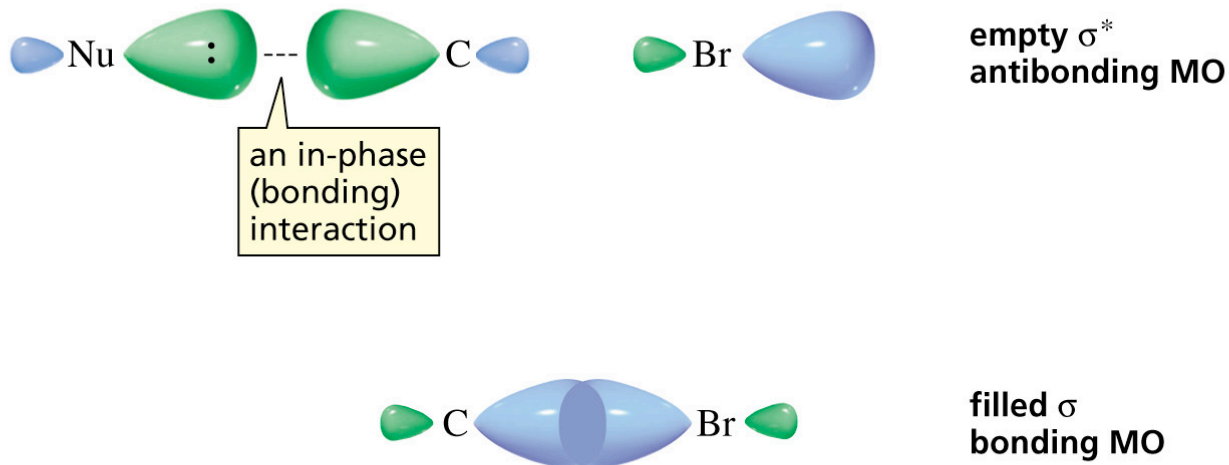
Orbitais envolvidos em uma reação S_N2



Por que o nucleófilo ataca pela face oposta?

Uma explicação utilizando-se orbitais moleculares.

a) Ataque do Nu pelo lado oposto do GP



b) Ataque do Nu pelo mesmo lado do GP

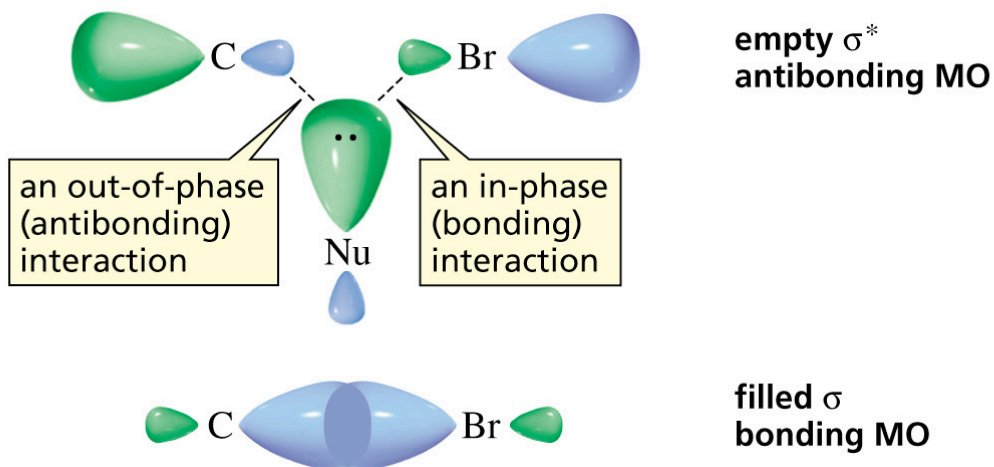
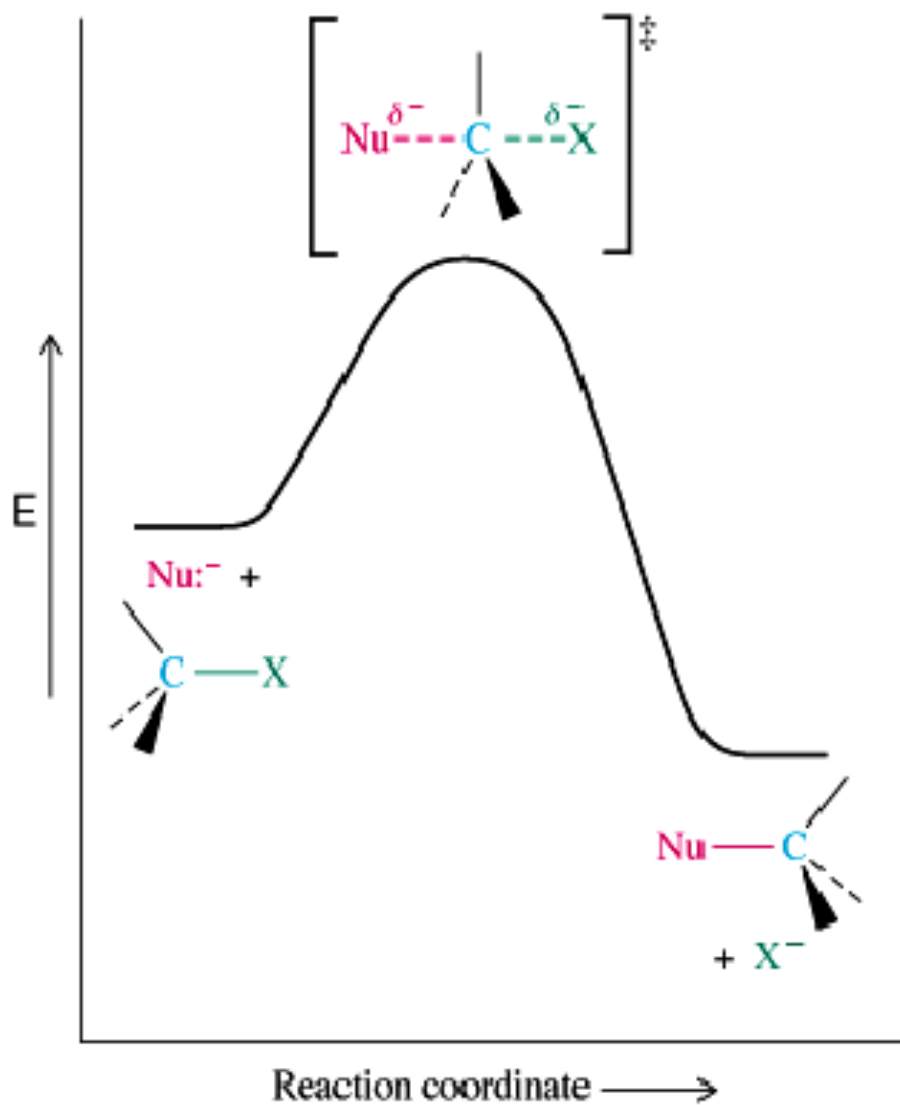
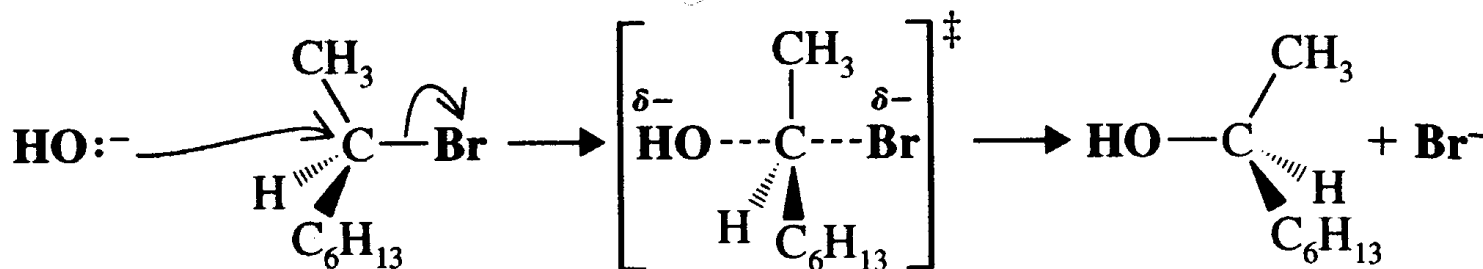


Diagrama de Energia Potencial para uma S_N2



A Estereoquímica de Reações S_N2

As reações de S_N2 ocorrem com inversão de configuração. Exemplo:



(R)-(-)-2-Bromooctano

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34,25^{\circ}$$

Pureza enantiomérica = 100%

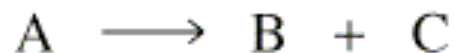
(S)-(+)-2-Octanol

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9,90^{\circ}$$

Pureza enantiomérica = 100%

A reação de S_N2 é estereoespecífica? E estereosseletiva?

Reação Regiosseletiva: formação preferencial de um isômero constitucional:



more B is formed than C where B and C are constitutional isomers

Reação Estereosseletiva: Formação Preferencial de um Estereoisômero:



more B is formed than C where B and C are stereoisomers

Reação Estereoespecífica: Cada reagente estereoisomérico produz um produto estereoisomérico diferente (ou um diferente conjunto de produtos):



A and C are stereoisomers
B and D are stereoisomers

Reação Estereoespecífica

- reação, na qual reagentes estereoquimicamente diferentes levam a produtos diferentes;

Ou: um reagente com *determinada estereoquímica* fornece, *preferencialmente, ou exclusivamente*, um produto com *estereoquímica definida*

(chamada de X % estereo-específica).

Exemplos: adição de bromo a *cis*-2-buteno e *trans*-2-buteno; reação S_N2;

Reação Estereosseletiva

- reação, na qual, a partir de um **reagente não definido estereoquimicamente**, um estéreo-isômero (ou par de enantiômeros) é formado com **velocidade (cinética) maior**, ou em **maior quantidade**, (equilíbrio termodinâmico) que outros possíveis produtos estereoisômeros.

Exemplo: formação preferencial de *trans*-2-buteno, e não *cis*-2-buteno, a partir de (R) ou de (S) 2-bromobutano

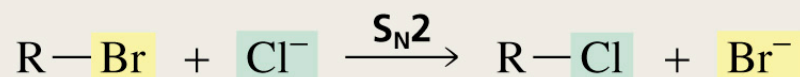
Confusão: uso de “*estereosseletiva*” para uma reação “*estereoespecífica*” com uma *especificidade menor que 100%*, embora a IUPAC ***permita*** esta terminologia, ela ***não recomenda***; (nem eu!!!)

Evidências Experimentais para o Mecanismo da Reação S_N2

1. A velocidade de reação depende da concentração do haleto de alquila e do nucleófilo (segunda ordem).
2. A velocidade de reação depende da reatividade do nucleófilo (nucleofilicidade).
3. A velocidade de reação com um certo nucleófilo diminui com o aumento do tamanho substrato.
4. A velocidade de reação depende da qualidade do grupo de partida.
5. A configuração do produto de substituição é invertida, comparada com a configuração do substrato quiral, utilizado como reagente.

Efeito da Estrutura do Substrato

Table 10.1 Relative Rates of S_N2 Reactions for Several Alkyl Halides



Alkyl halide	Class of alkyl halide	Relative rate
CH ₃ -Br	methyl	1200
CH ₃ CH ₂ -Br	primary	40
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Br	primary	16
CH ₃ CH(Br)	secondary	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	tertiary	too slow to measure

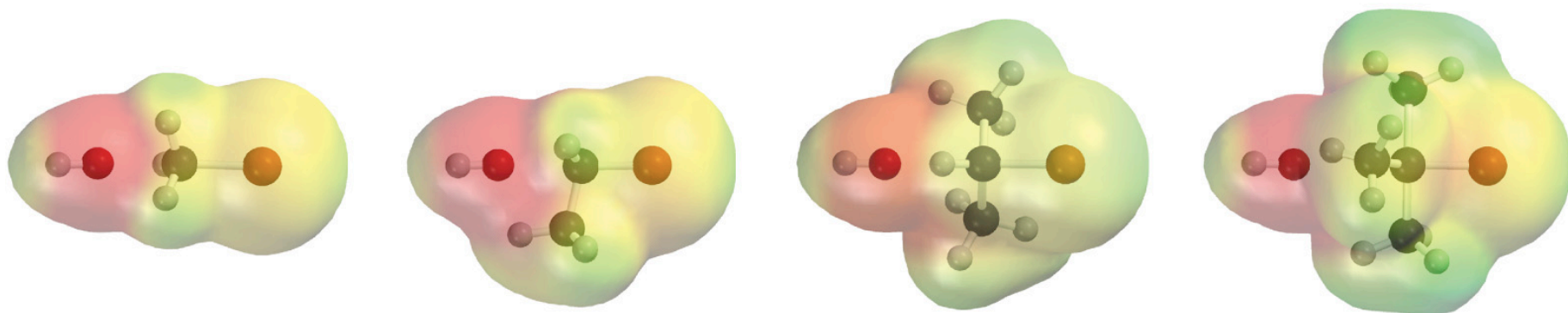
Impedimento Estérico em Reações S_N2

relative reactivities of alkyl halides in an S_N2 reaction

most
reactive

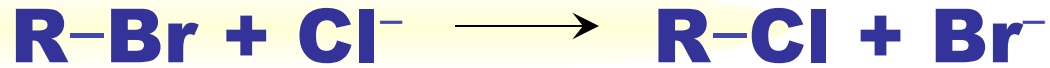
methyl halide > 1° alkyl halide > 2° alkyl halide > 3° alkyl halide

least
reactive

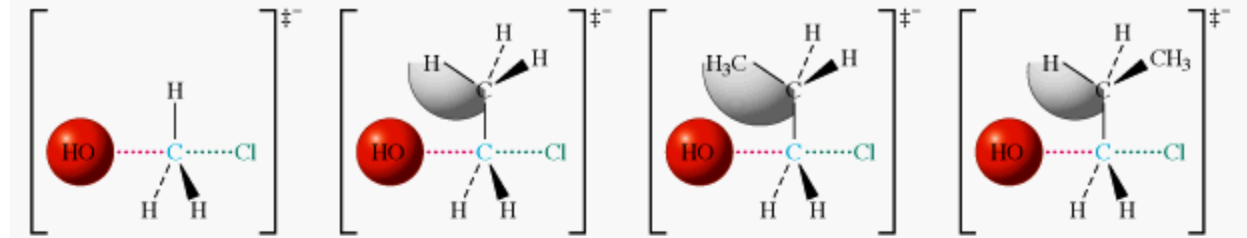
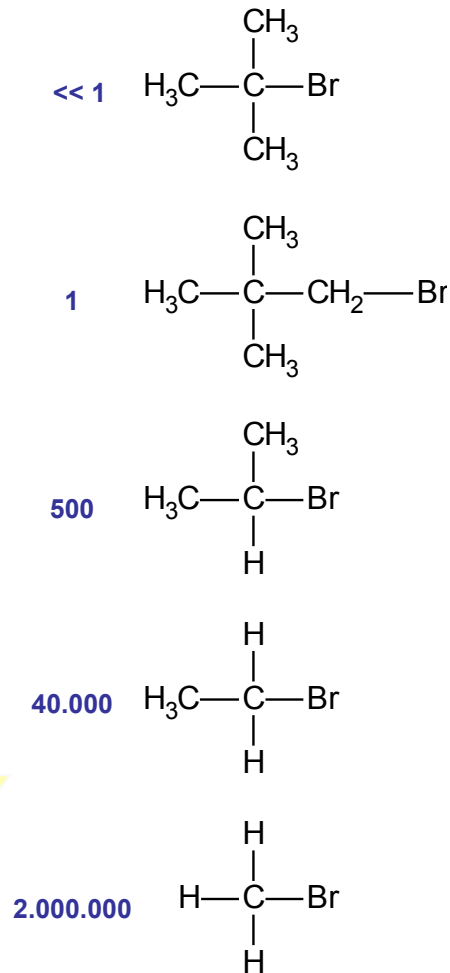


Um substituinte volumoso no substrato reduz a reatividade (velocidade): **impedimento estérico**

Impedimento Estérico em Reações S_N2



Reatividade

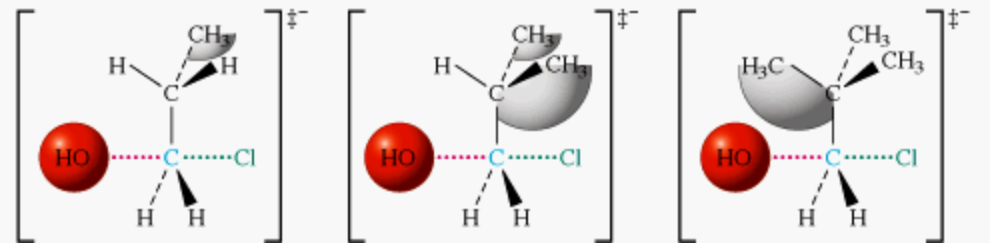


Metil

Etil

1-Propil
anti CH₃ e Cl

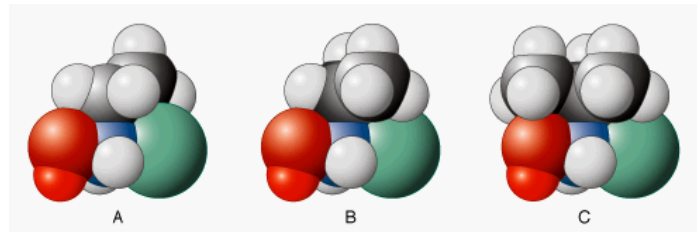
1-Propil
gauche CH₃ e Cl



1-Propil
gauche CH₃ e Cl

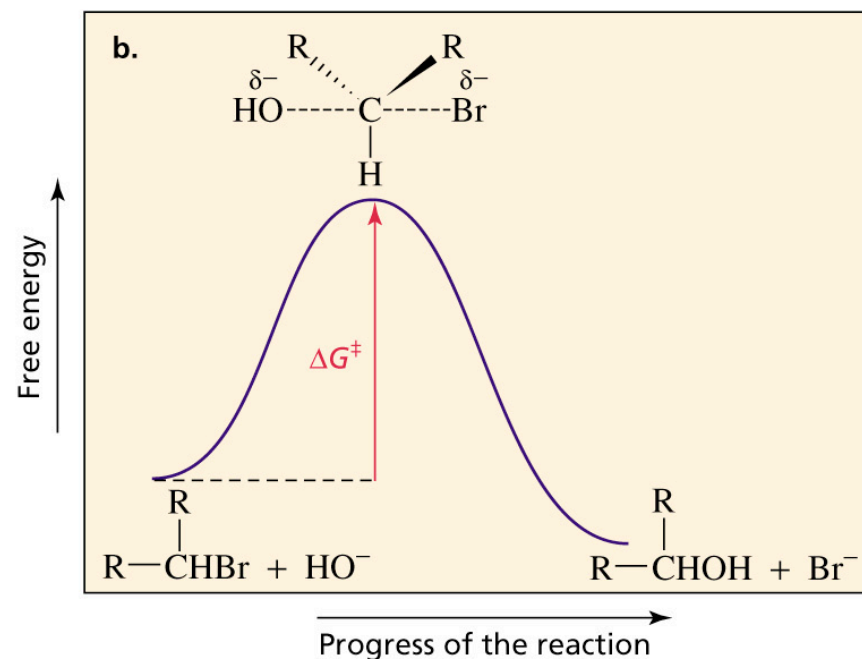
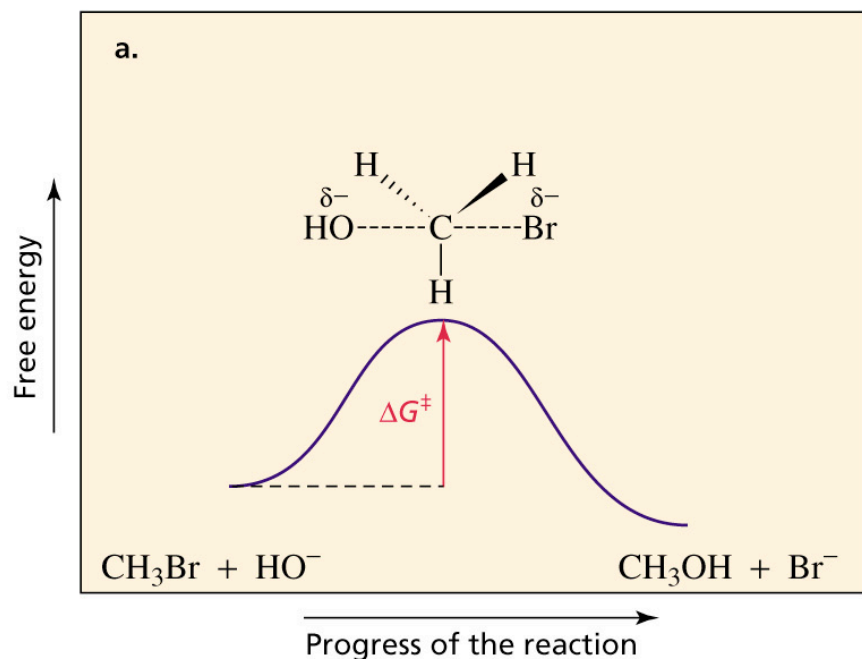
2- Metil-1-propil
dois CH₃ e Cl *gauche*

2,2-Dimetil-1-propil



Diagramas de Energia Potencial para S_N2

Impedimento Estérico



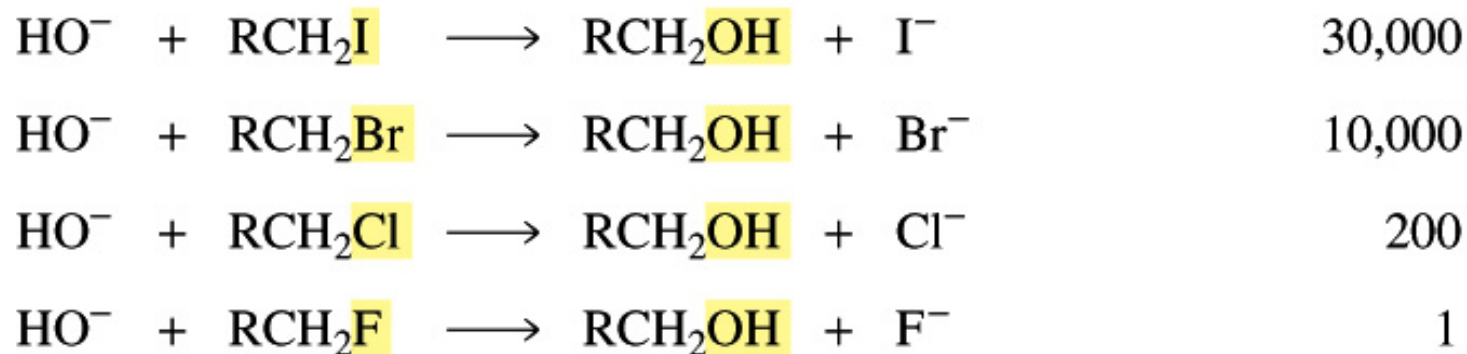
Diagramas da coordenada de reação

(a) reação S_N2 de brometo de metila

(b) reação S_N2 com um brometo de alquila impedido

Reatividade S_N2: Grupo de Partida

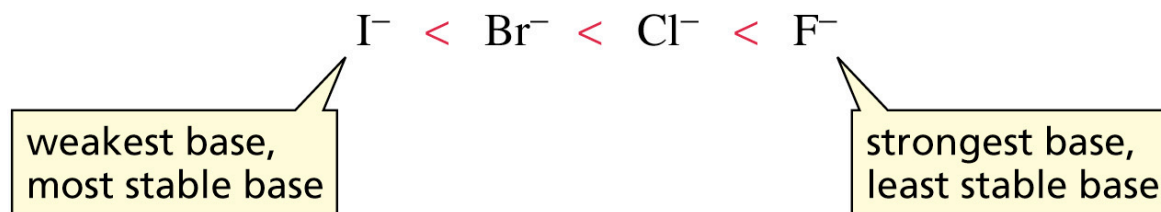
velocidades relativas



Melhor Grupo Abandonador (Grupo de Partida – GP), ou seja, base mais fraca leva a maior velocidade de S_N2.

Reatividade S_N2: Grupo de Partida

Basicidade de Íon Haletos:



Acidez de Haletos de Hidrogênio:



Como explicar este fato experimental? Eletronegatividade?

Qualidade de Grupo de Partida de Íons Haletos:



- quanto mais fraca a base, melhor é o GP
- quanto mais forte o ácido correspondente, melhor o GP
- estabilidade da base determina qualidade do GP

Reatividade S_N2: Grupo de Partida

Grupo de Partida	K _b
I ⁻	6,3.10 ⁻²⁰
HSO ₄ ⁻	1,0.10 ⁻¹⁹
Br ⁻	2,0.10 ⁻¹⁹
Cl ⁻	6,3.10 ⁻¹⁷
H ₂ O	2,0.10 ⁻¹⁶
CH ₃ SO ₃ ⁻	6,3.10 ⁻¹⁶
F ⁻	1,6.10 ⁻¹¹
CH ₃ CO ₂ ⁻	5,0.10 ⁻¹⁰
NC ⁻	1,6.10 ⁻⁵
CH ₃ S ⁻	1,0.10 ⁻⁴
CH ₃ O ⁻	32
HO ⁻	50
H ₂ N ⁻	1,0.10 ²¹
H ₃ C ⁻	~ 1,0.10 ³⁶

Eficiência ↑

Basicidade ↓

Melhor Grupo de Partida: Base Fraca

Estabilização do Ânion

- ✓ Eletronegatividade
- ✓ Ressonância
- ✓ Tamanho



$$K_b = \frac{[\text{BH}] [\text{OH}^-]}{[\text{B}^-]}$$

Comparação entre Basicidade e Nucleofilicidade

Bases fortes são tipicamente bons nucleófilos. Entretanto, existe uma diferença fundamental entre as duas propriedades:

Basicidade é uma propriedade **termodinâmica**:

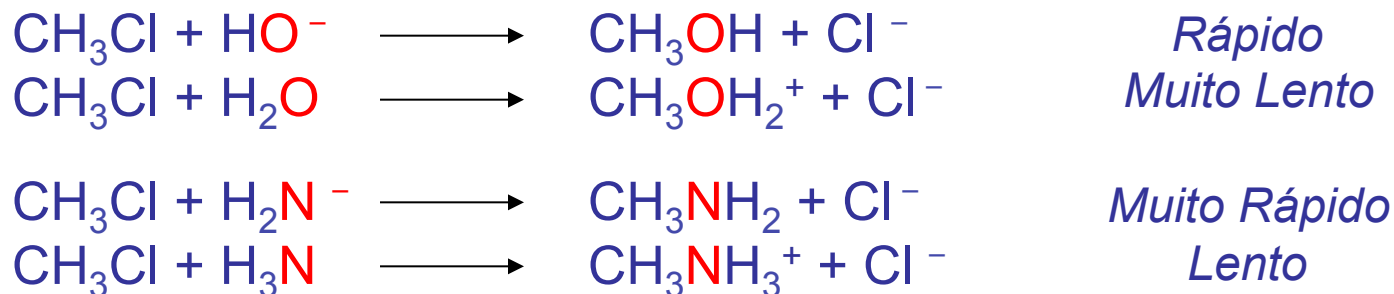


Nucleofilicidade é um fenômeno **cinético**:

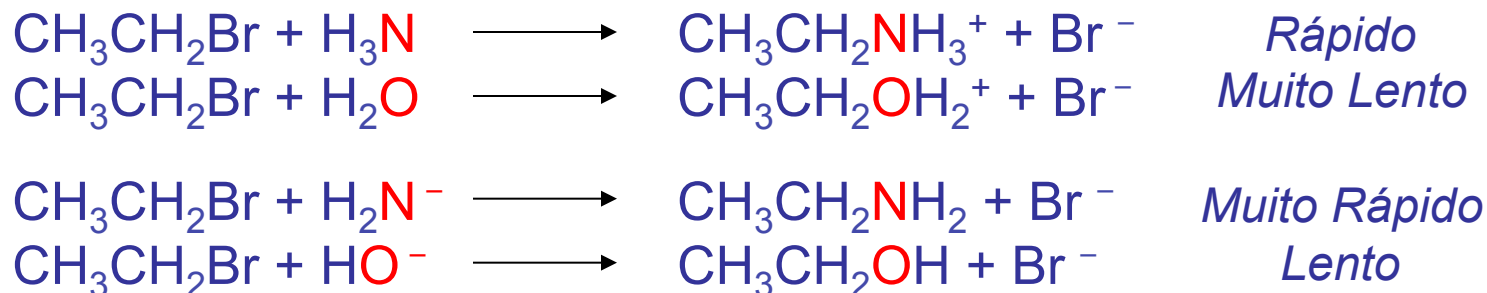


Reatividade S_N2: Influência do Nucleófilo

Carregado X Neutro



Eletronegatividade do Átomo Central



A Influência do Nucleófilo nas Reações de S_N2

Table 17.14 Relative rates (water = 1) of reaction with MeBr in EtOH

Nucleophile X	pK _a of HX	Relative rate
HO ⁻	15.7	1.2 × 10 ⁴
PhO ⁻	10.0	2.0 × 10 ³
AcO ⁻	4.8	9 × 10 ²
H ₂ O	-1.7	1.0
ClO ₄ ⁻	-10	0

Conclusão?

A Influência do Nucleófilo nas Reações de S_N2

Table 17.15 Relative rates (water = 1) of reaction with MeBr in EtOH

Nucleophile X	pK _a of HX	Relative rate
PhS ⁻	6.4	5.0 × 10 ⁷
PhO ⁻	10.0	2.0 × 10 ³

Conclusão?

A Influência do Nucleófilo nas Reações de S_N2

Nucleófilos com átomos centrais da mesma família mas de períodos diferentes

Nucleófilo maior é mais forte, apesar da sua basicidade ser menor

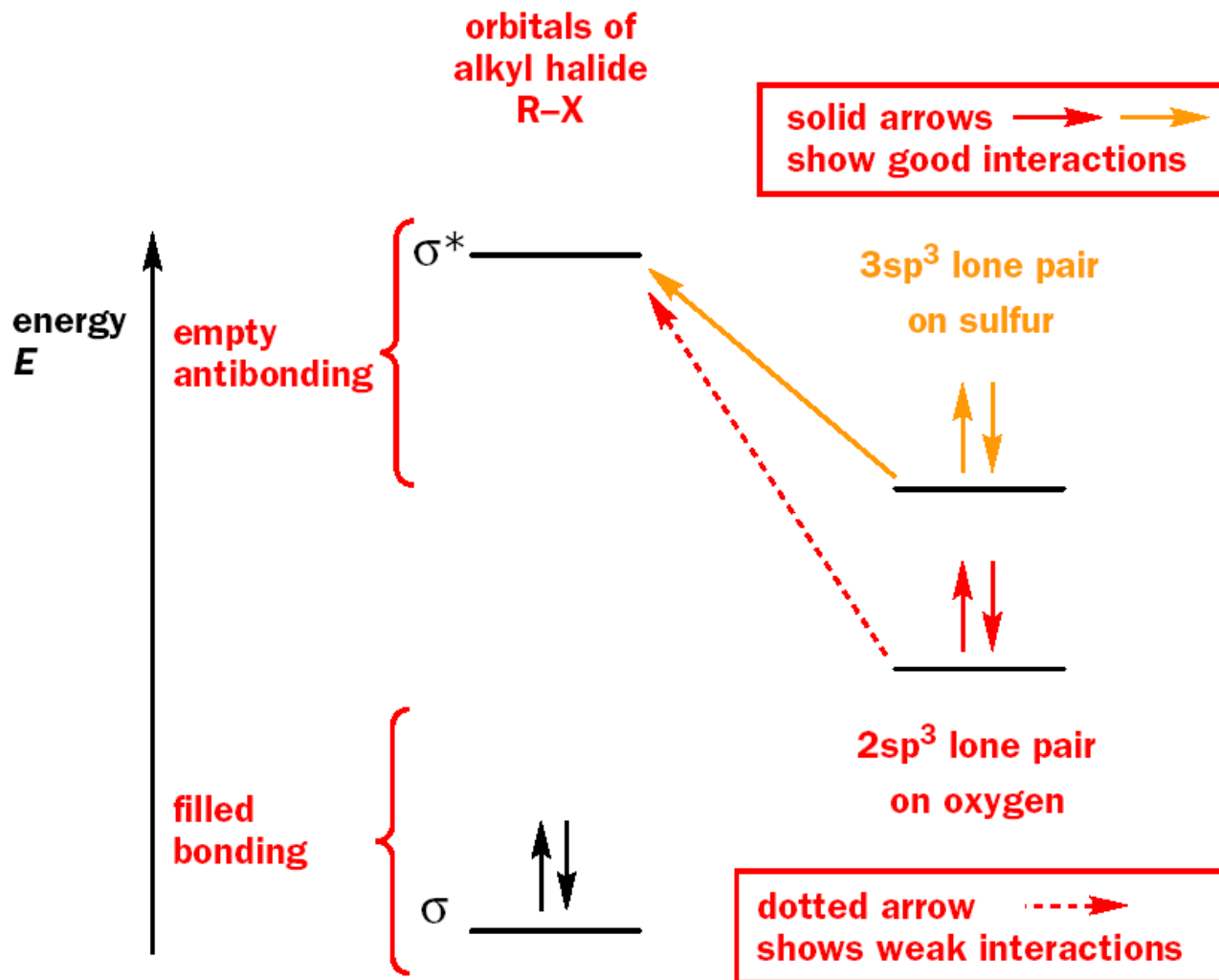


(válido para solventes polares próticos, p. ex.: H₂O e álcoois)

Explicações:

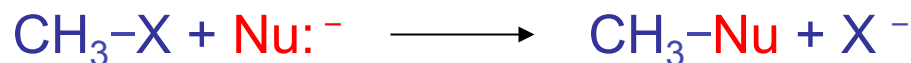
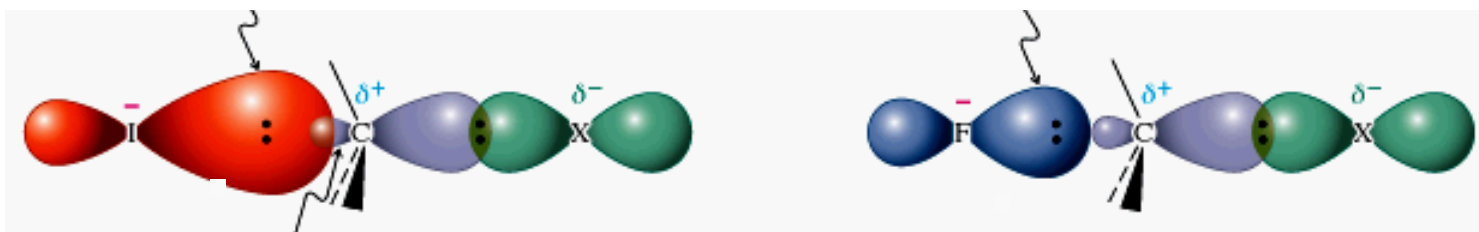
- (i) energia dos orbitais;**
- (ii) polarizabilidade (tamanho);**
- (iii) solvatação.**

Explicação Nucleofilicidade: energia dos orbitais

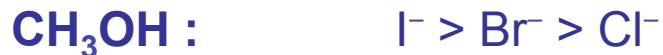


Explicação Nucleofilicidade: **polarizabilidade**

Polarizabilidade: Proporcional ao Raio Atômico



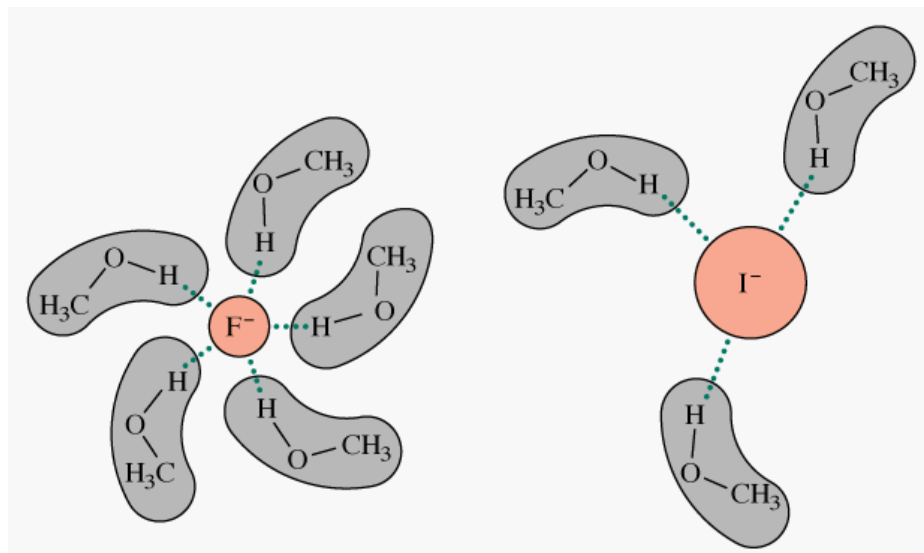
Porém: Reatividade depende do **SOLVENTE**



Efeito de Solvente. Não Polarizabilidade

Explicação Nucleofilicidade: **solvatação**

Solvatação de Nu^- por Solventes Próticos

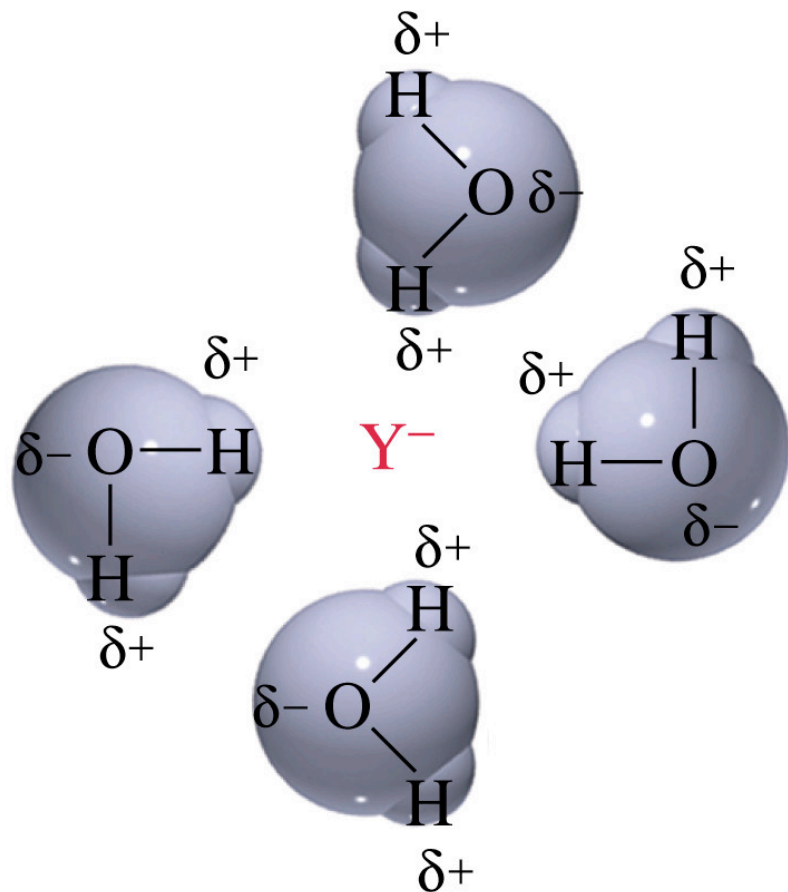


Fluoreto (alta densidade de carga) é mais solvatado que iodeto (baixa densidade de carga):

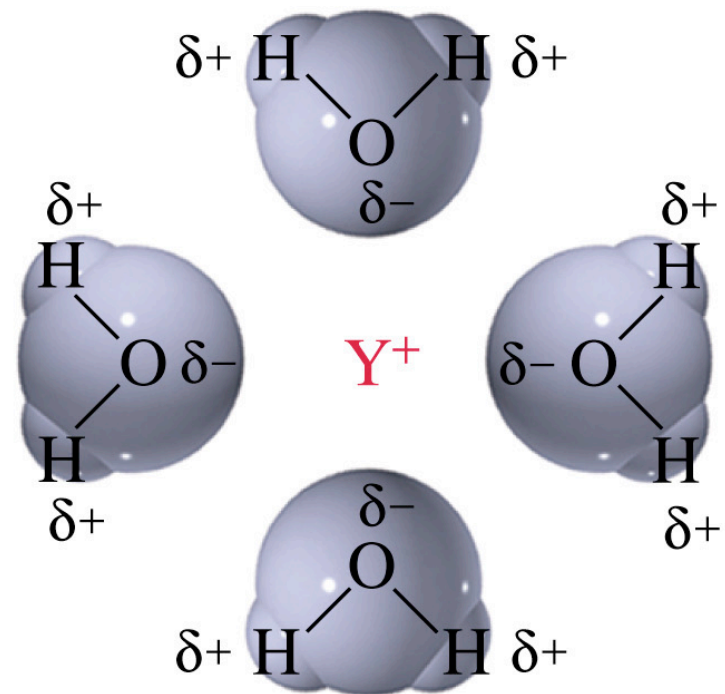
- Assim, iodeto fica “mais livre” e mais nucleofílico;
- Solvatação estabiliza mais o fluoreto,
- maior energia de ativação devido à “dessolvatação” necessário para chegar ao estado de transição (ET);
- ET possui menor densidade de carga que o fluoreto e é menos solvatado.

Solvatação de Íons por um Solvente Polar Prótico

• Interação íon-dipolo e ligações de hidrogênio



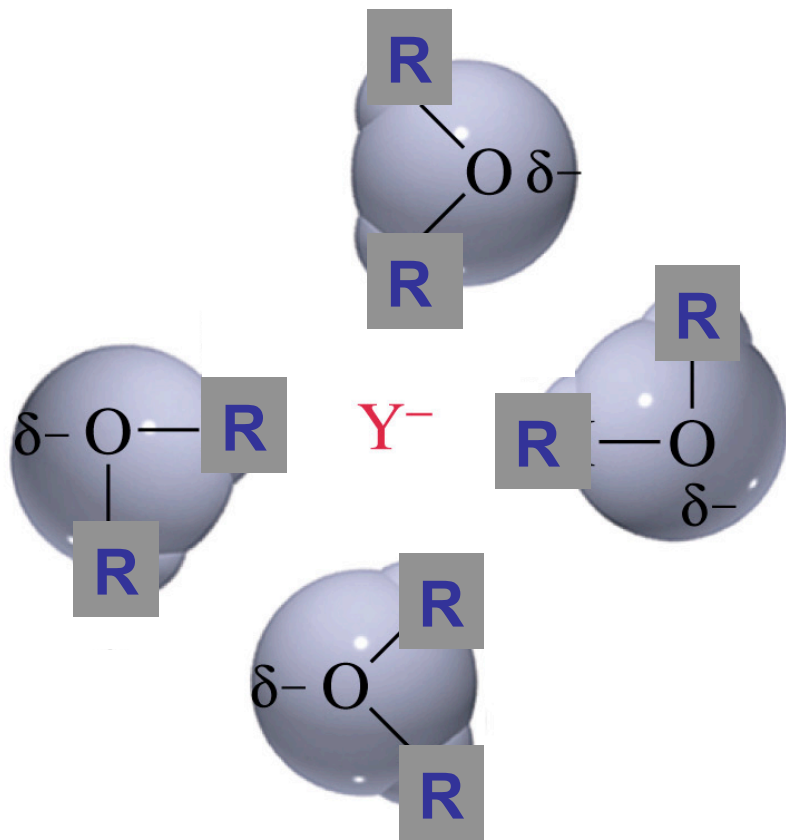
Estabilização de ânions através de ligações de hidrogênio



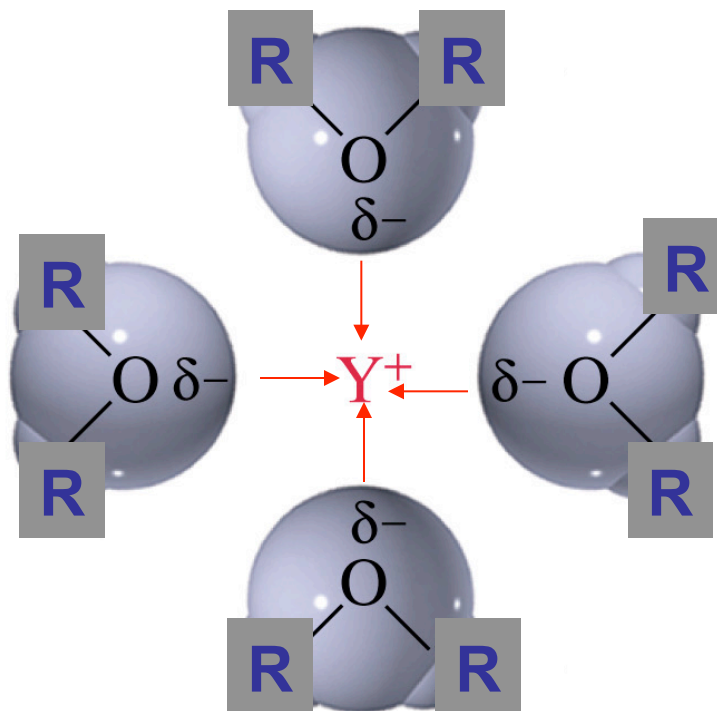
Estabilização de cátions através de interações íon – dipolo

Solvatação de Íons por um Solvente Polar Aprótico

- Somente interação íon-dipolo



Estabilização de ânions **não** é possível: **não pode** formar **ligações de hidrogênio**



Estabilização de cátions através de interações íon - dipolo

Solvatação por Solvente Polar Prótico e Aprótico

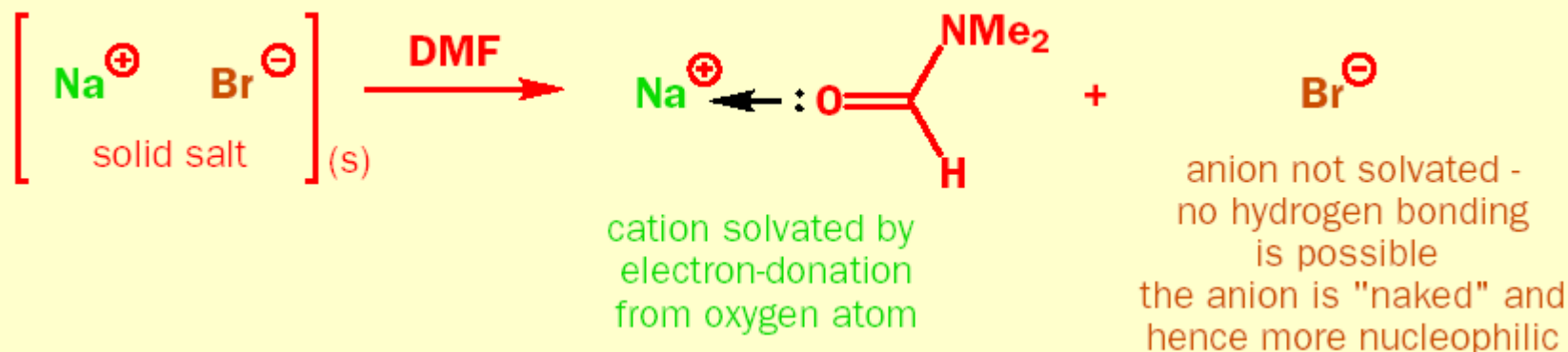
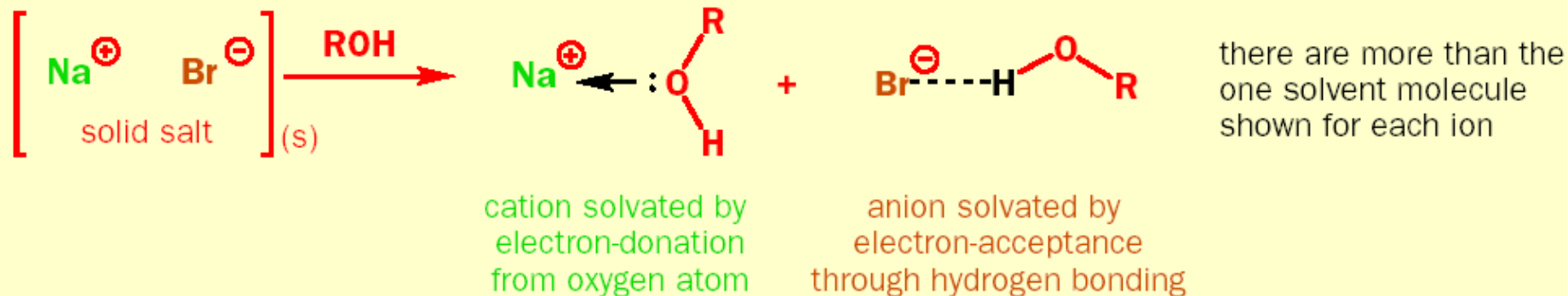


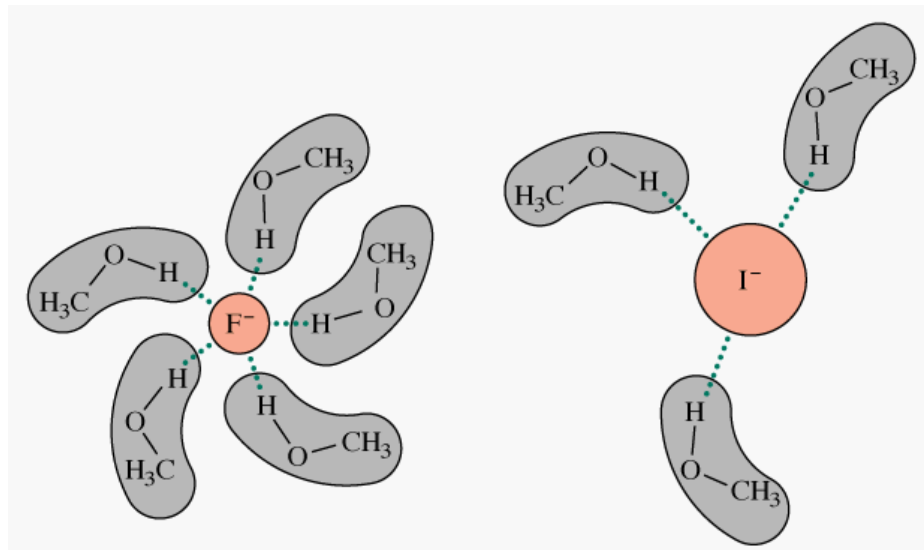


Table 10.7 The Dielectric Constants of Some Common Solvents

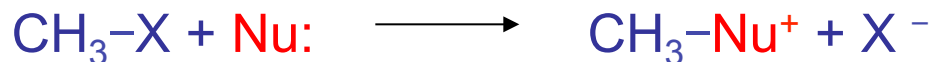
Solvent	Structure	Abbreviation	Dielectric constant (ϵ , at 25 °C)	Boiling point (°C)
<i>Protic solvents</i>				
Water	H ₂ O	—	79	100
Formic acid	HCOOH	—	59	100.6
Methanol	CH ₃ OH	MeOH	33	64.7
Ethanol	CH ₃ CH ₂ OH	EtOH	25	78.3
<i>tert</i> -Butyl alcohol	(CH ₃) ₃ COH	<i>tert</i> -BuOH	11	82.3
Acetic acid	CH ₃ COOH	HOAc	6	117.9
<i>Aprotic solvents</i>				
Dimethyl sulfoxide	(CH ₃) ₂ SO	DMSO	47	189
Acetonitrile	CH ₃ CN	MeCN	38	81.6
Dimethylformamide	(CH ₃) ₂ NCHO	DMF	37	153
Hexamethylphosphoric acid triamide	[(CH ₃) ₂ N] ₃ PO	HMPA	30	233
Acetone	(CH ₃) ₂ CO	Me ₂ CO	21	56.3
Dichloromethane	CH ₂ Cl ₂	—	9.1	40
Tetrahydrofuran		THF	7.6	66
Ethyl acetate	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	EtOAc	6	77.1
Diethyl ether	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Et ₂ O	4.3	34.6
Benzene		—	2.3	80.1
Hexane	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	—	1.9	68.7

Explicação Nucleofilicidade: **solvatação**

Solvatação de **Nu:⁻** por Solventes Próticos



Porém: Reação com Nucleófilos Neutros de Periodos Diferentes



Reatividade:



Solvatação pouco importante \Rightarrow

**Energia dos orbitais
e/ou Polarizabilidade**

Efeito do Solvente sobre Nucleofilicidade

Solventes próticos solvatam bem ânions:

ligação de hidrogênio mais fortes entre o solvente e base forte (alta densidade de carga): NUC baixa para base forte.

- fluoreto (**fortes interações** de ligação de hidrogênio) é nucleófilo **fraco** em solventes polares próticos;

Solventes polares apróticos, não solvatam ânions: facilitam as reações S_N2 de nucleófilos iônicos,

- fluoreto é nucleófilo **forte** nestes solventes

Para **NUC neutros**:

- a nucleofilicidade pode ser explicado pela **energia dos orbitais e/ou pela polarizibilidade** do átomo central do NUC.

Reatividade S_N2: Influência do Nucleófilo

✓ **Átomo Central do Mesmo Período:**
Nucleofilicidade = Basicidade

✓ **Átomo Central da Mesma Família:**
Nucleofilicidade = **energia dos orbitais (EO)**
polarizabilidade, menor solvatação.

✓ **Grupo de Partida:**
Melhor = ↓ Basicidade

Velocidades Relativas da Reação de Vários Nucleófilos com Iodometano em Metanol

Nucleófilo	Velocidade Relativa
CH ₃ OH	1
NO ₃ ⁻	~ 32
F ⁻	500
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}^-$	20,000
Cl ⁻	23,500
(CH ₃ CH ₂) ₂ S	219,000
NH ₃	316,000
CH ₃ SCH ₃	347,000
N ₃ ⁻	603,000
Br ⁻	617,000
CH ₃ O ⁻	1,950,000
CH ₃ SeCH ₃	2,090,000
CN ⁻	5,010,000
(CH ₃ CH ₂) ₃ As	7,940,000
I ⁻	26,300,000
HS ⁻	100,000,000

Reações de Substituição Nucleofílica de Primeira Ordem: S_N1

Evidências Experimentais da Reação S_N1 :

1. A velocidade de reação depende somente da concentração do haleto de alquila.
2. A velocidade de reação é aumentada pela presença de grupos volumosos no haleto de alquila.
3. Na substituição de haletos de alquila quirais, é obtida uma mistura racêmica como produto de reação.

Mecanismo da Substituição Nucleofílica de Primeira Ordem: S_N1

Mecanismo da Reação S_N1:

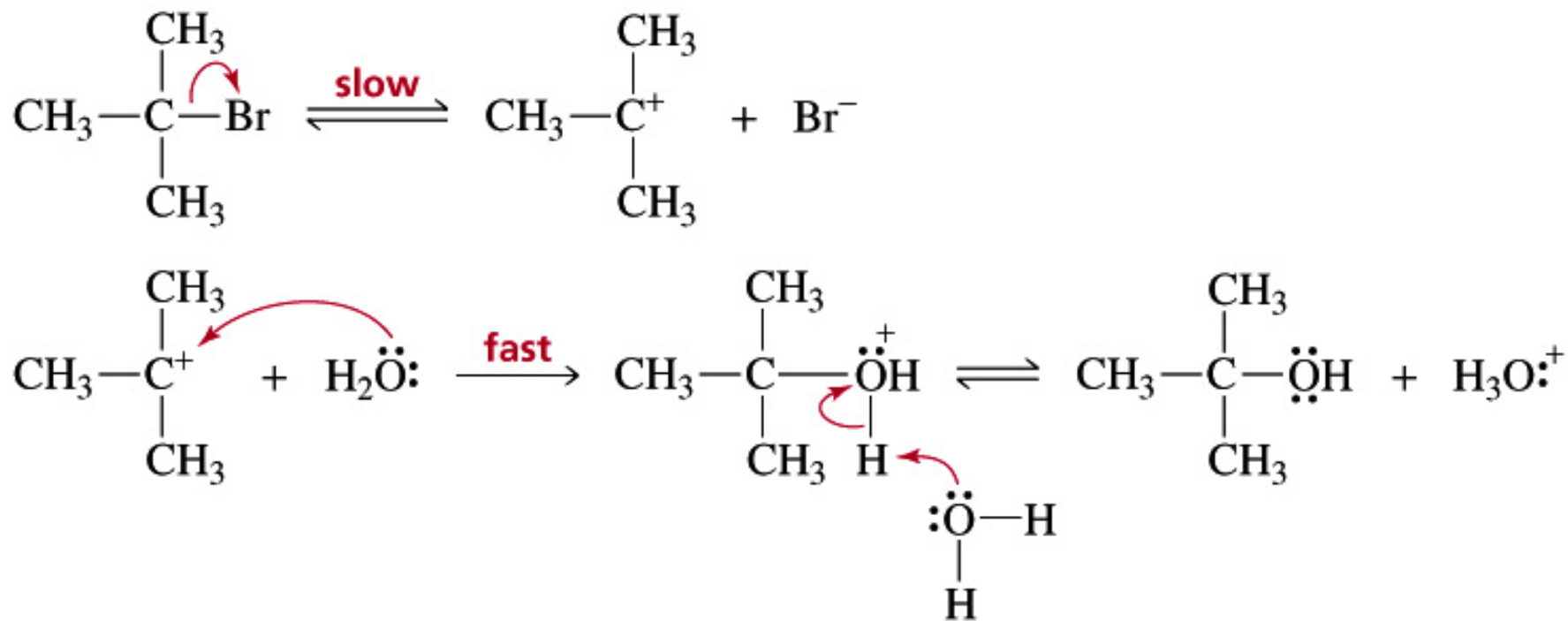
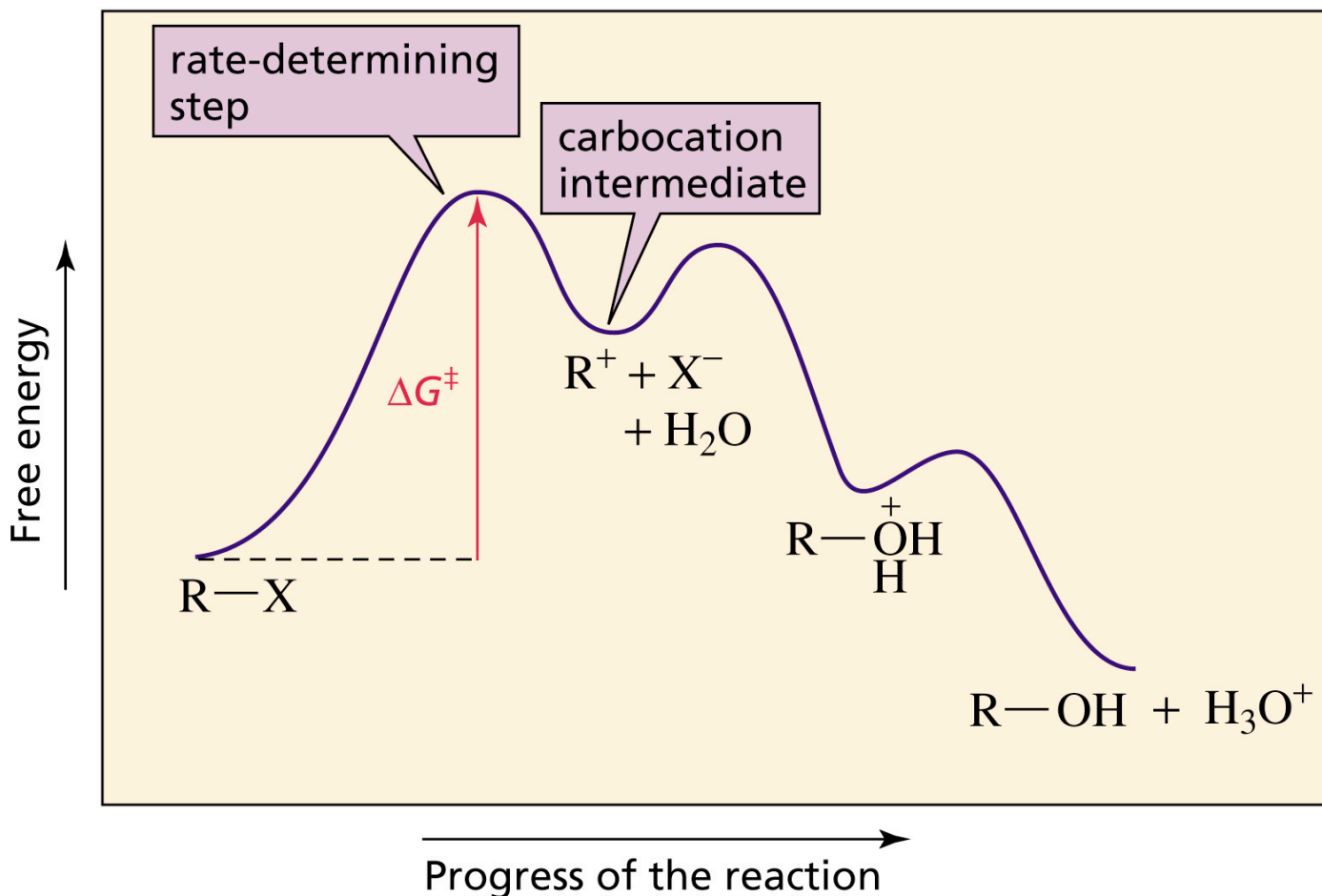


Diagrama da Coordenada de Reação para S_N1

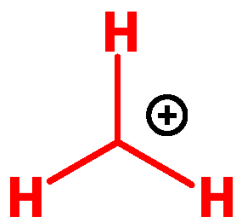


Reatividade relativa em reações S_N1: haleto **3° > 2° >>> 1°**

•relacionado à estabilidade do carbocátion intermediário formado.

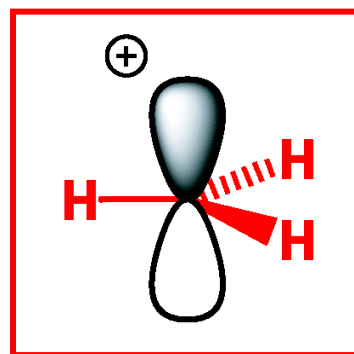
Características dos Carbocátions

6 elétrons de valência, altamente reativos, intermediários em reações orgânicas, carbono sp^2 .



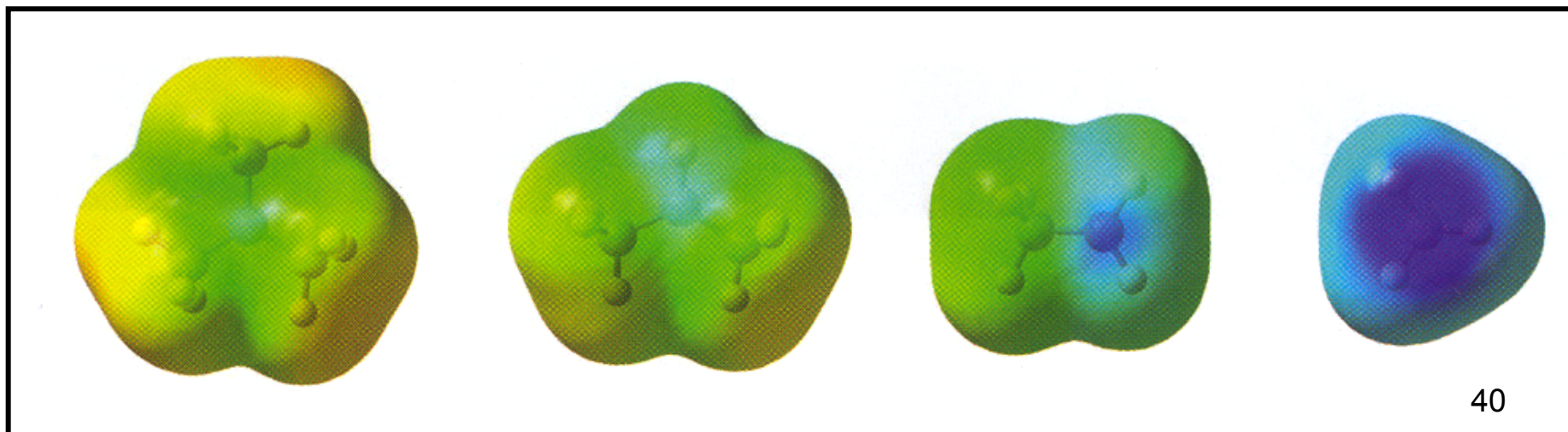
methyl
cation

planar trigonal
 sp^2 carbon atom

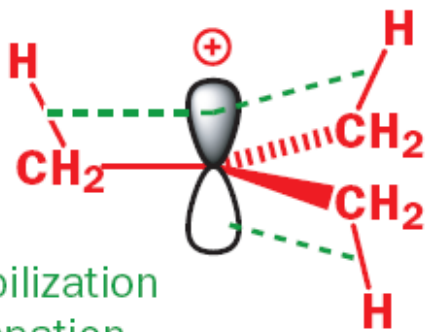


empty p orbital

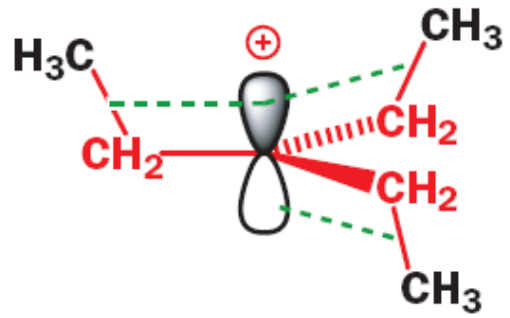
two electrons in
each C-H bond



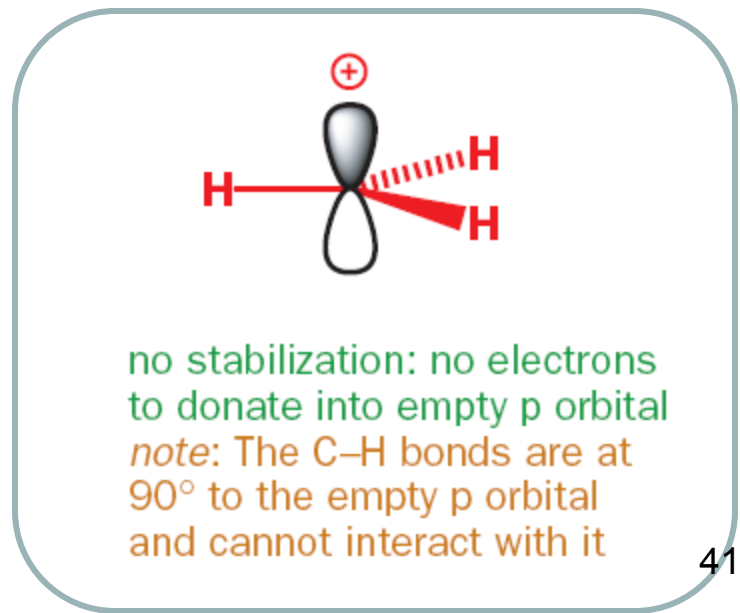
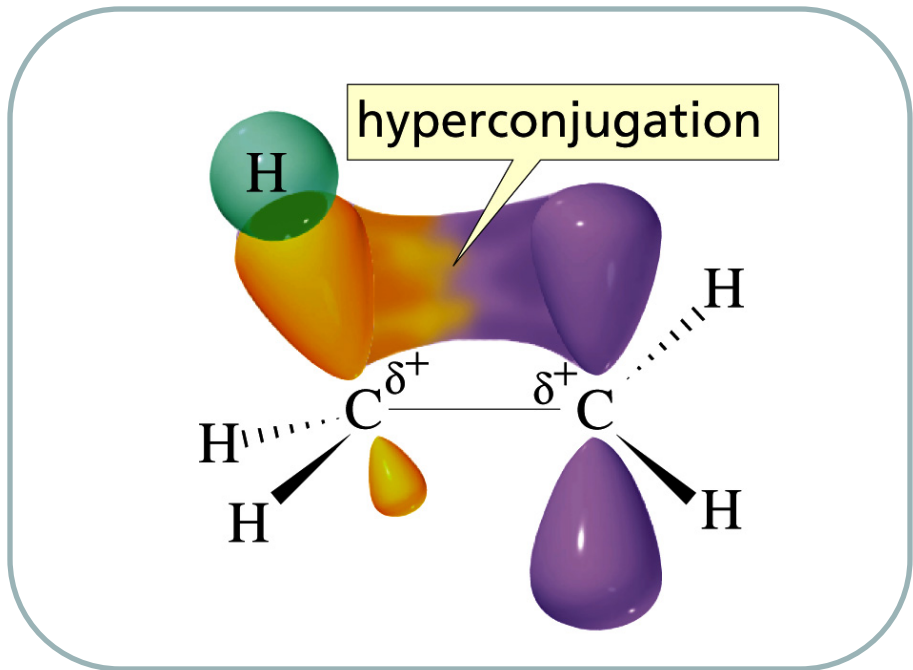
Estabilização de Carbocátions: Hiperconjugação



extra stabilization from σ donation into empty p orbital of planar carbocation



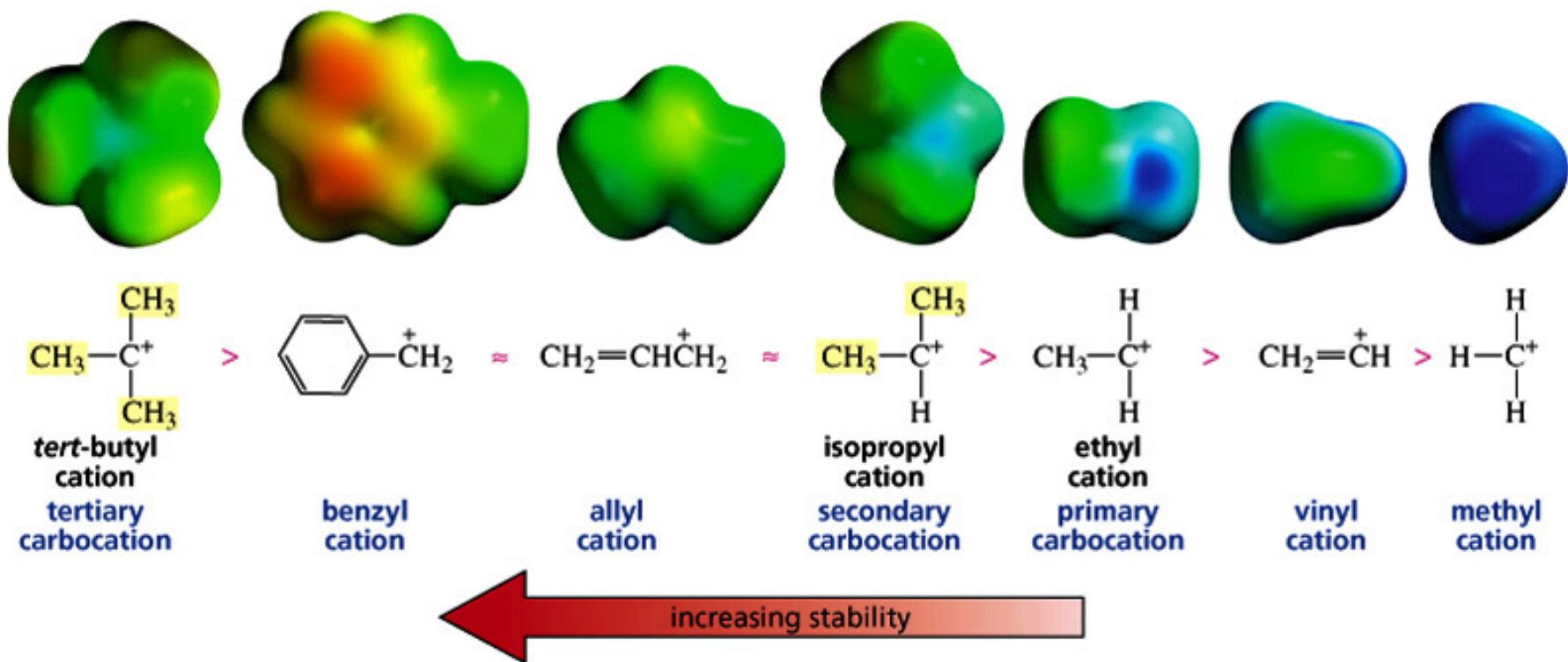
extra stabilization from σ donation into empty p orbital of planar carbocation



no stabilization: no electrons to donate into empty p orbital
note: The C-H bonds are at 90° to the empty p orbital and cannot interact with it


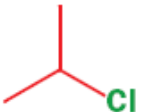
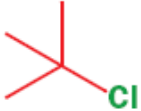


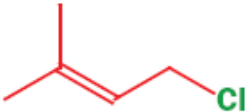

Estabilidade de Carbocátions

relative stabilities of carbocations

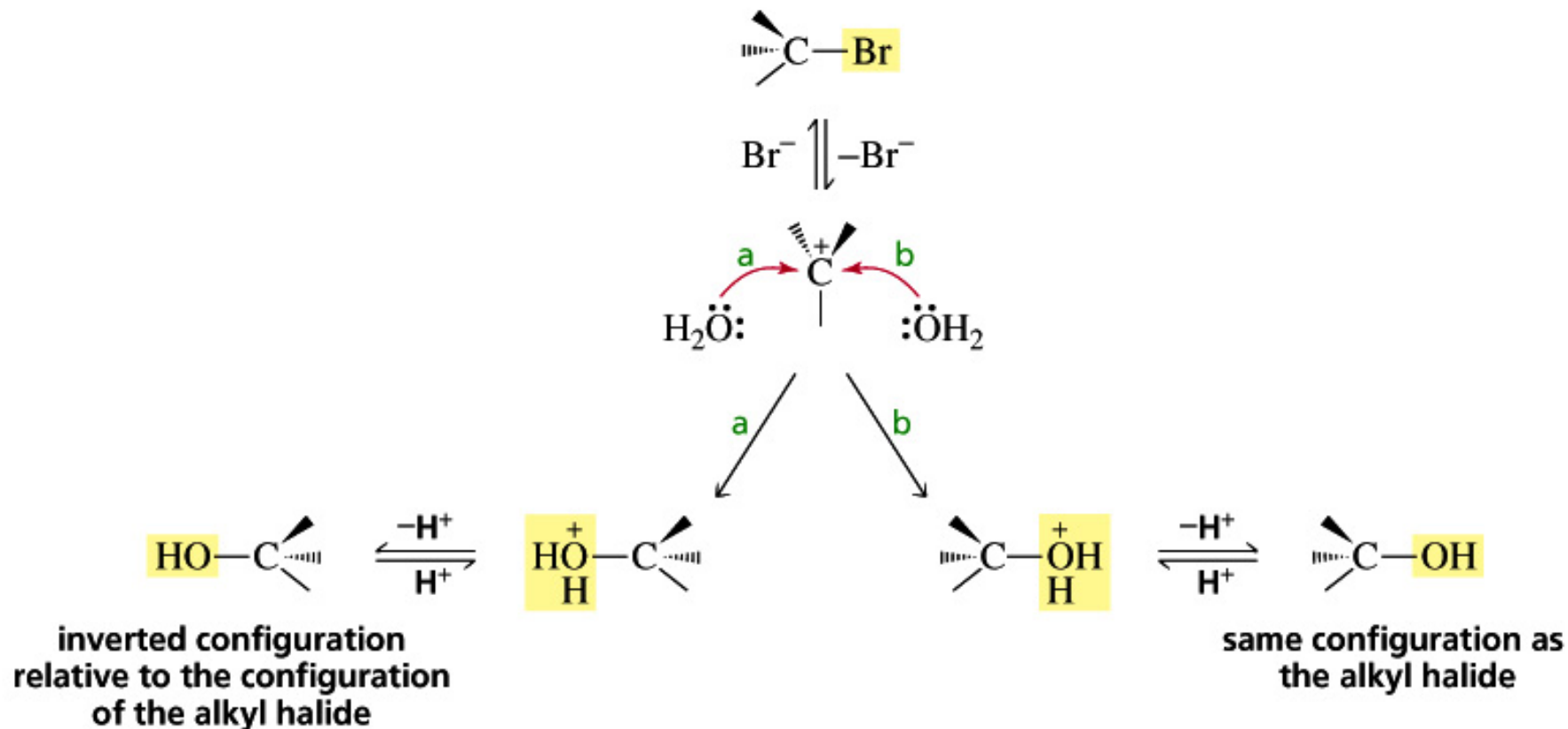


Velocidade Relativa em Reações de Solvólise

Table 17.8 Rates of solvolysis of alkyl chlorides in 50% aqueous ethanol at 44.6 °C

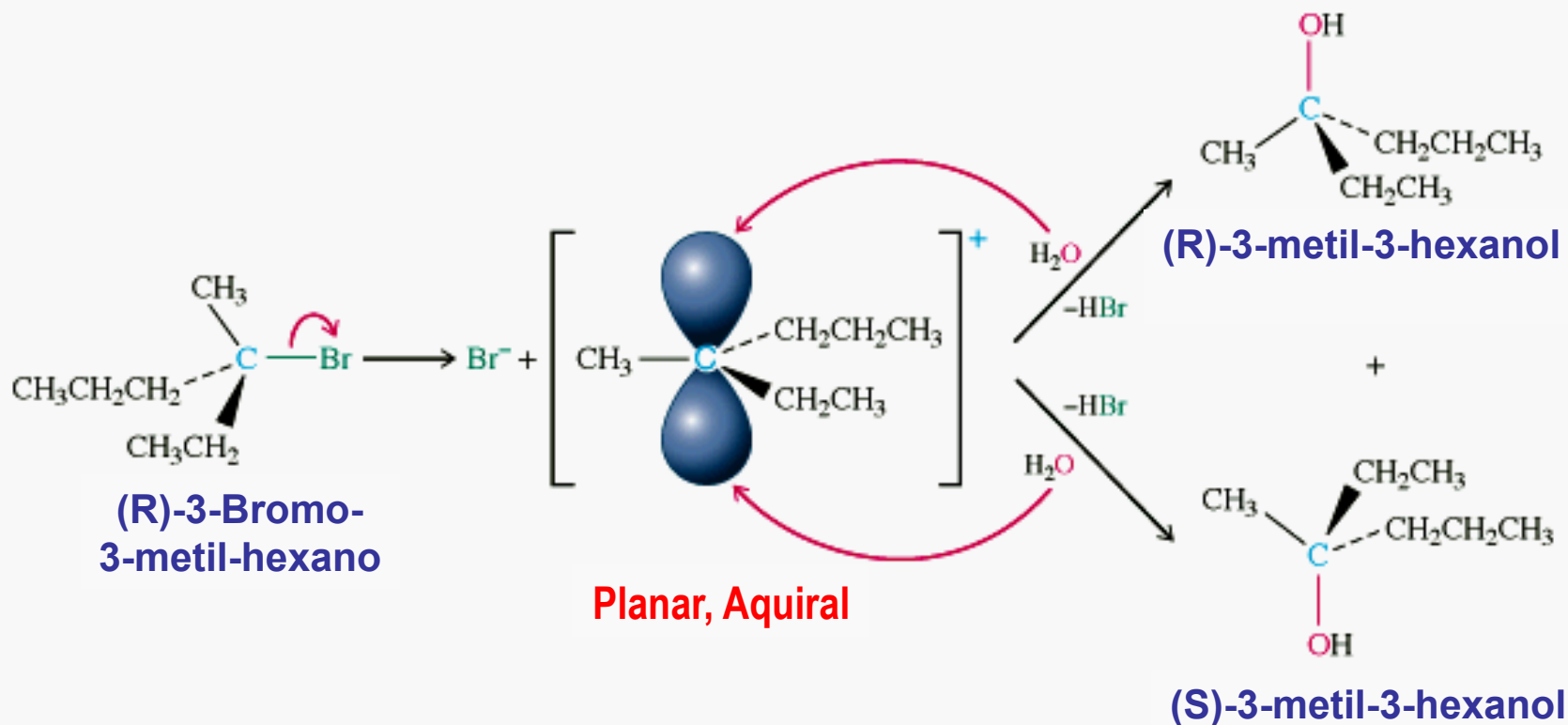
Compound	Relative rate	Comments
	0.07	primary chloride: probably all S _N 2
	0.12	secondary chloride: can do S _N 1 but not very well
	2 100	tertiary chloride: very good at S _N 1
	1.0	primary but allylic: S _N 1 all right
	91	allylic cation is secondary at one end
	130 000	allylic cation is tertiary at one end: compare with 2100 for simple tertiary
	7 700	primary but allylic and benzylic

A Estereoquímica de Reações S_N1



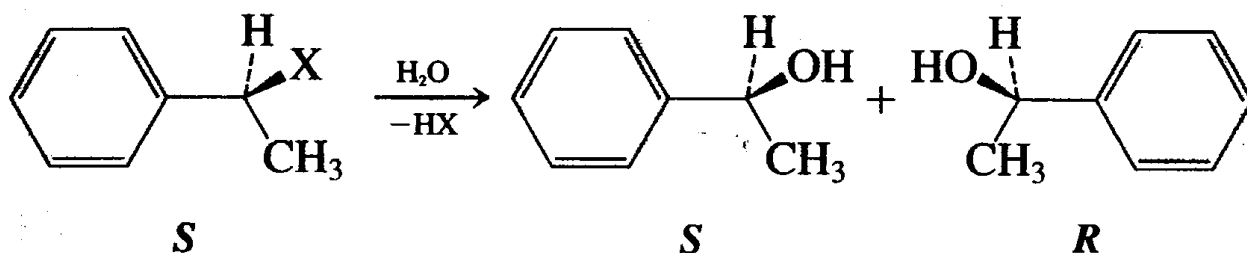
O carbocátion intermediário da reação leva à formação de dois estereoisômeros (enantiómeros) no caso de reagentes com um carbono quiral.

A Estereoquímica de Reações S_N1



Mistura Racêmica

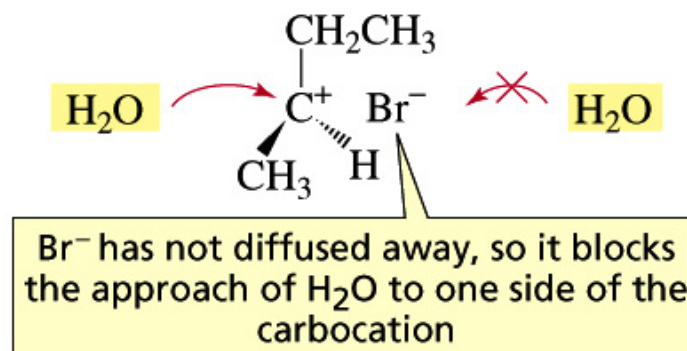
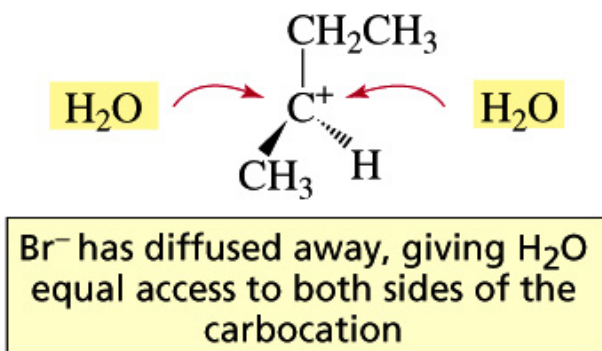
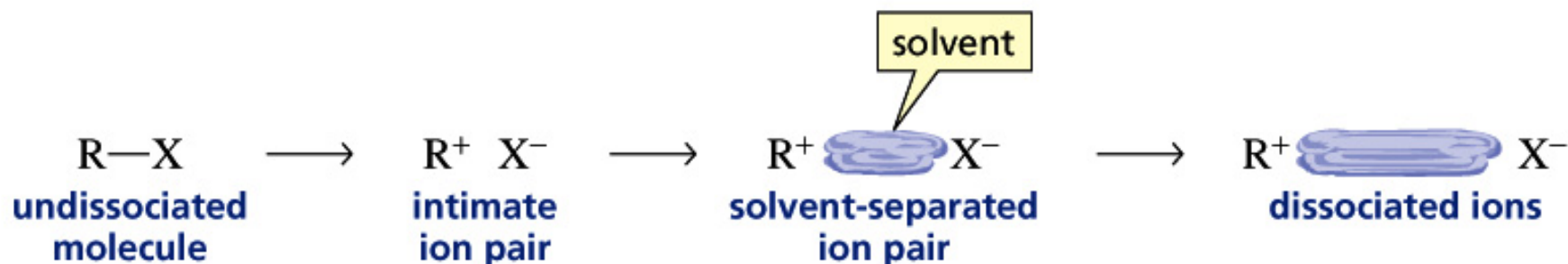
A Estereoquímica de Reações S_N1



When X is Br:	50%	50%	Racemic
When X is Cl:	41%	59%	Excess of inversion

- A reação ocorre com racemização, mas esta pode não ser total.
- Por que ocorre racemização?
- Por que esta racemização pode ser parcial?

A Stereoquímica de Reações S_N1: Efeito da Solvatação



- **Extensão da inversão** depende do grupo de partida, estabilidade do carbocátion, qualidade do nucleófilo e do solvente.
- **NUNCA** pode ocorrer **retenção** da configuração.

O Efeito do Grupo de Partida e do Nucleófilo em uma Reação S_N1

relative reactivities of alkyl halides in an S_N1 reaction



Quando **melhor** o GP maior a velocidade da reação

• *Efeito análogo ao na S_N2 (na S_N1 o efeito do GP é maior, por quê?)*

O nucleófilo **não** tem efeito sobre a reação S_N1 :

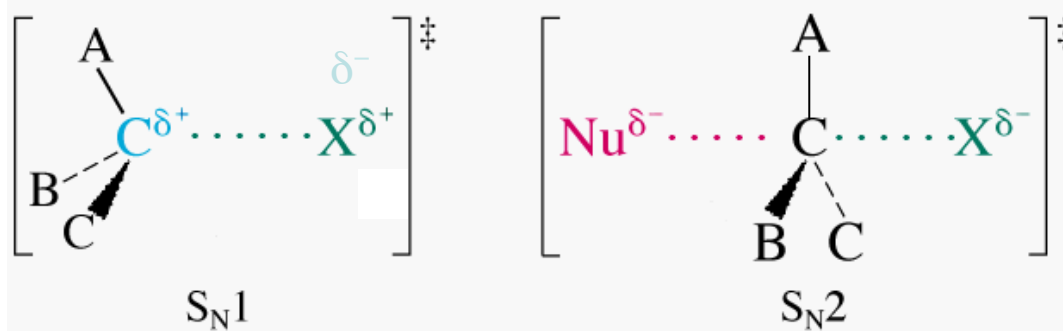
- ‘**qualidade**’ e **concentração** do NUC não influenciam a velocidade;
- ataque nucleofílico **não** ocorre no **passo limitante**.

Efeito do Grupo de Partida em S_N1 e de S_N2

Table 17.13 Halide leaving groups in the S_N1 and S_N2 reactions

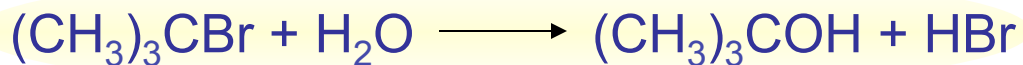
Halide (X)	Strength of C–X bond, kJ mol^{-1}	$\text{p}K_a$ of HX
fluorine	118	+3
chlorine	81	-7
bromine	67	-9
iodine	54	-10

O Efeito do Solvente em Reações S_N1 e S_N2



✓ Polaridade do Solvente

S_N1



Meio

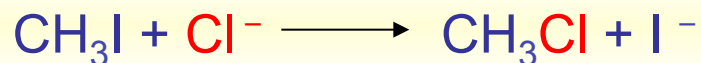
H₂O
H₂O/Acetona 1:9

Velocidade Relativa

400.000
1

✓ Prótico X Aprótico

S_N2



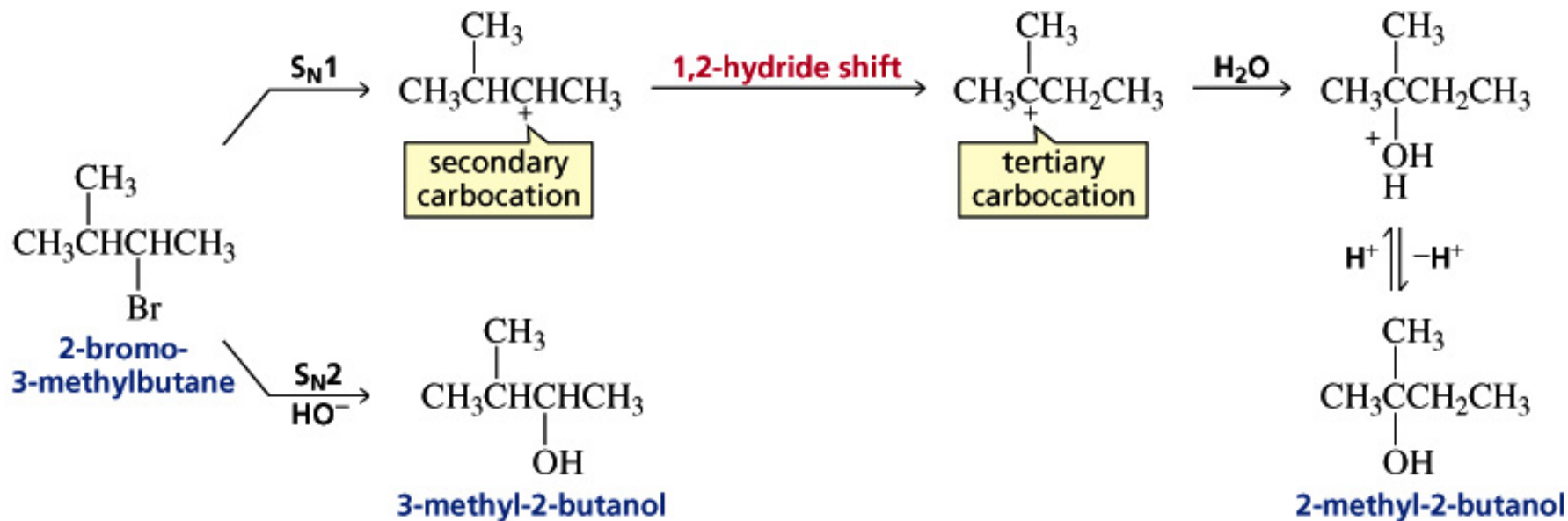
Meio

CH₃OH
HCONH₂
HCONHCH₃
HCON(CH₃)₂

Velocidade Relativa

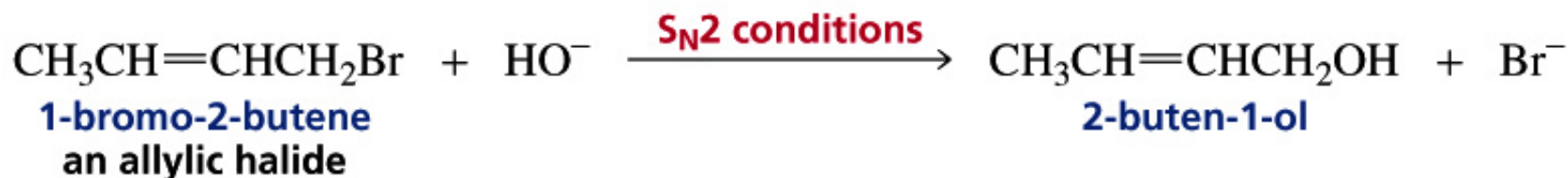
1
12,5
45,3
1.200.000
50

Ocorrência de Rearranjos em Reações S_N1

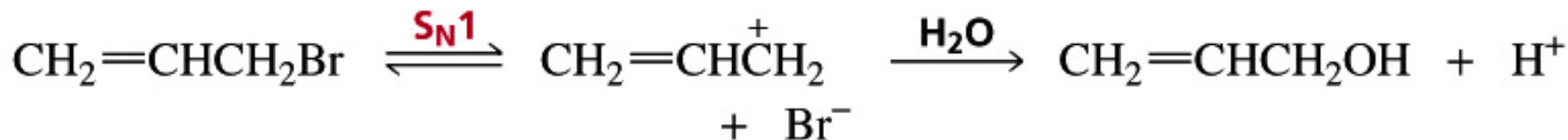
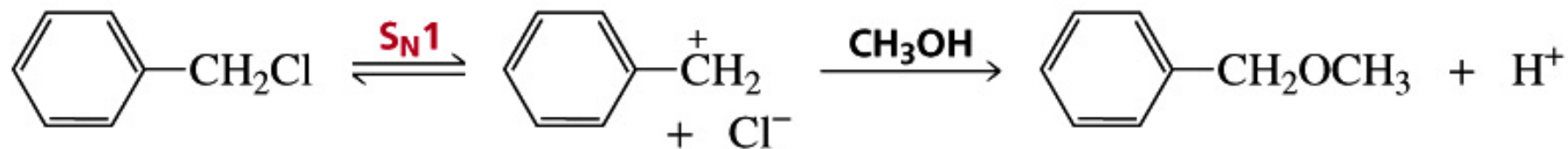


Como na reação S_N1 se forma um carbocátion intermediário, há a possibilidade de rearranjos para o carbocátion mais estável (Rearranjo de Wagner – Meerwein) .

Reatividade S_N1 e S_N2 de Haletos de Benzila e Alila

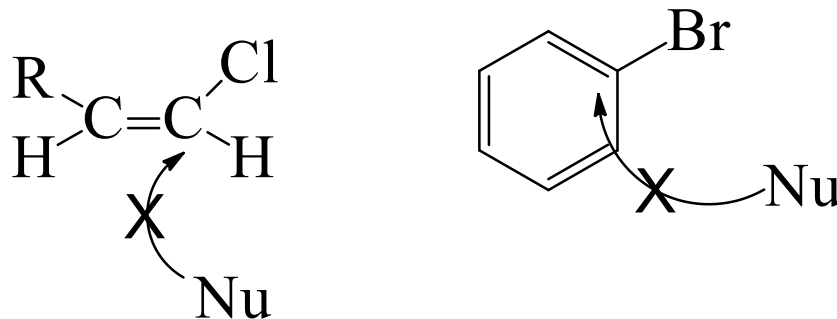


Haletos de benzila e alila reagem rapidamente por S_N2 (conjugação no estado de transição) e S_N1 (formação de carbocátions estáveis).



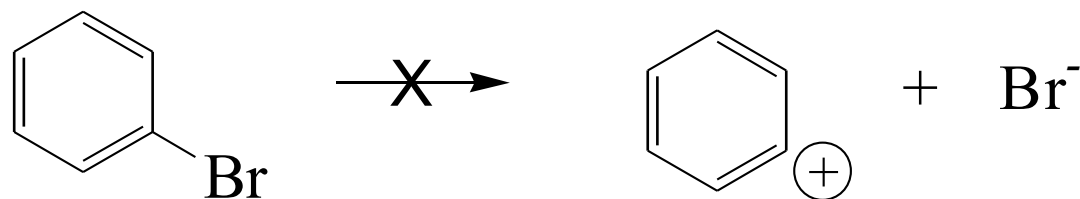
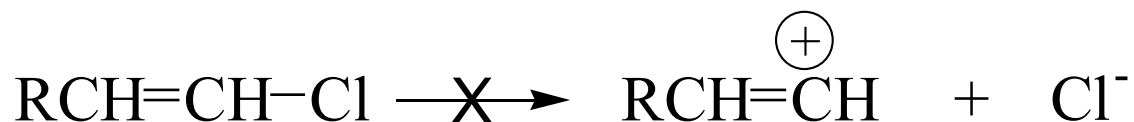
Reatividade S_N1 e S_N2 de Haletos de Arila e Vinila

Haletos de vinila e arila não sofrem S_N2: Impedimento estérico e alta densidade eletrônica.



Ocorre substituição nucleofílica em derivados aromáticos, porém, não pelo mecanismo S_N2.

Haletos de vinila e arila não sofrem S_N1: Baixa estabilidade dos Carbocátions.

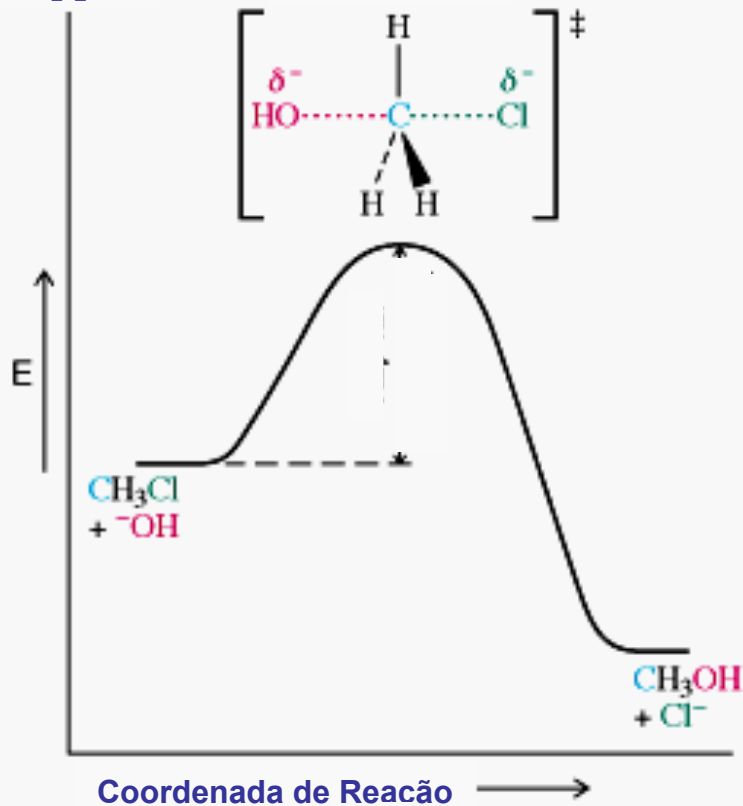


Comparação entre S_N1 e S_N2

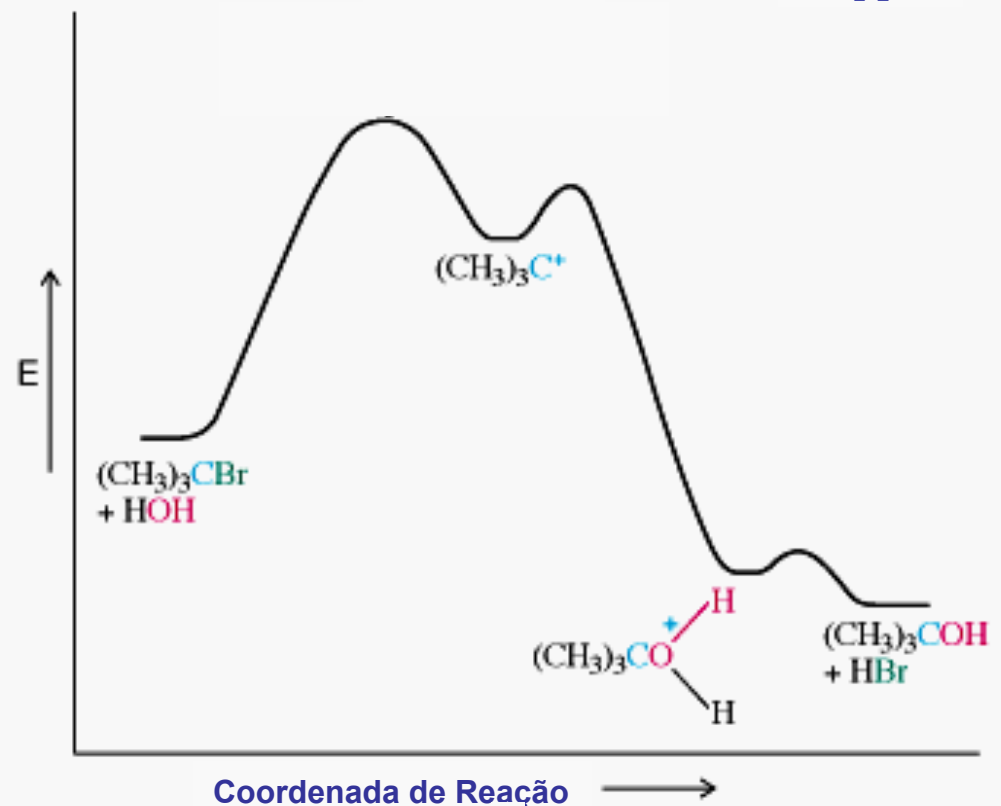
	S _N 2	S _N 1
Cinética:	Segunda ordem	Primeira-ordem
Estereoquímica:	Inversão	Racemização
Rearranjo:	Não Ocorre	Pode Ocorrer
Reatividade:	CH ₃ W > 1° > 2° > 3°	3° > 2° > 1° > CH ₃ W
Aplicações Em Síntese:	Muito Útil	Pouco Útil

Diagramas da Coordenada de Reação para S_N2 e S_N1

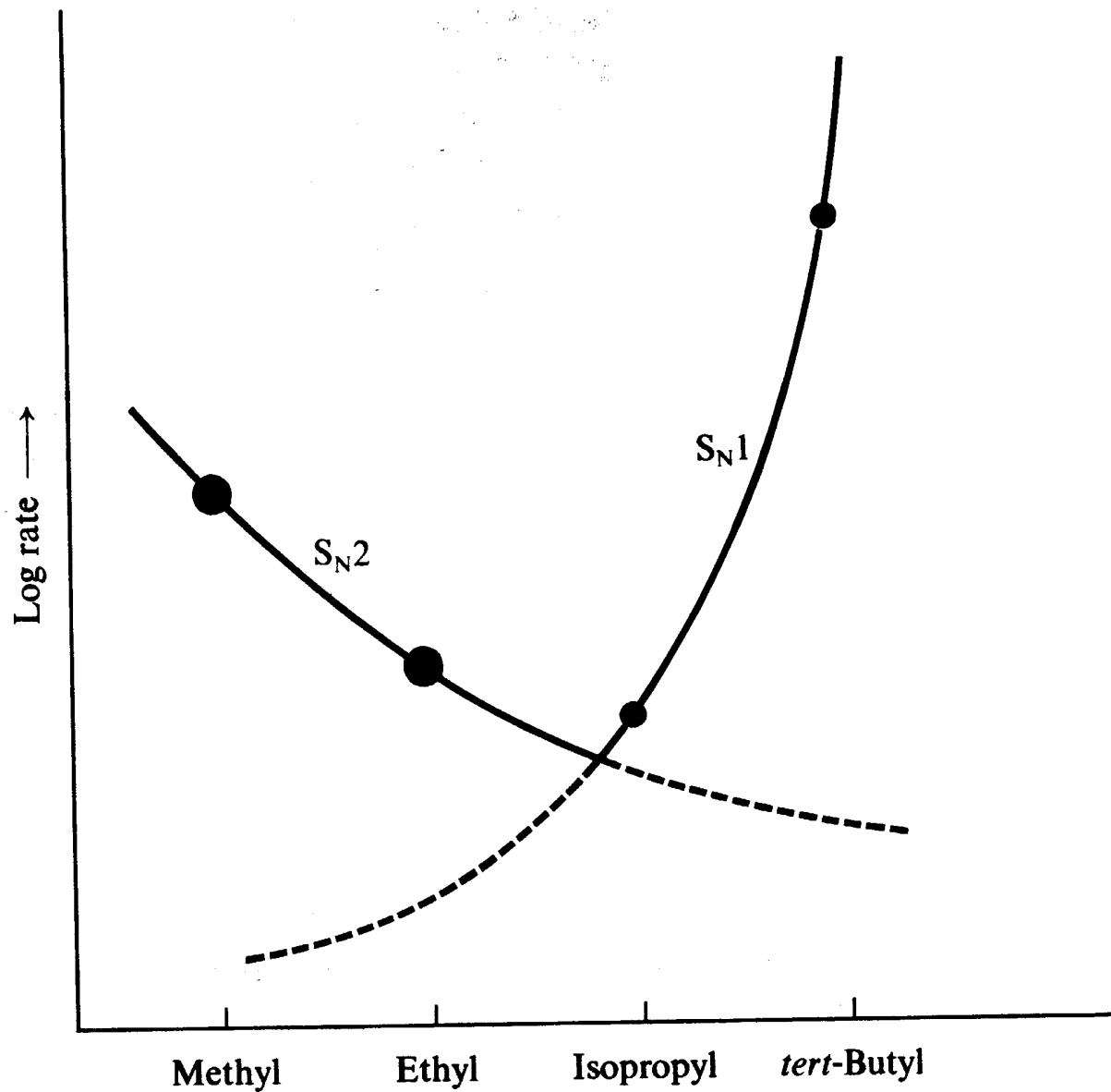
S_N2



S_N1



Comparação entre S_N1 e S_N2



Comparação entre S_N1 e S_N2

Grupo de Partida

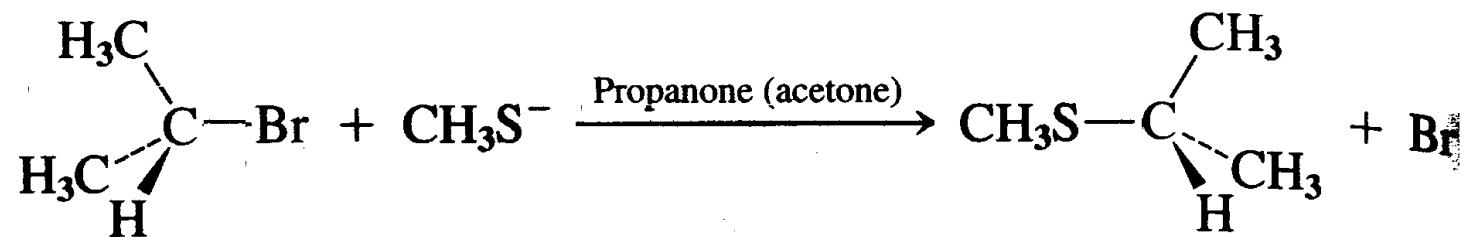
Tem pouco efeito em qual mecanismo é predominante. Por quê?

Nucleófilo

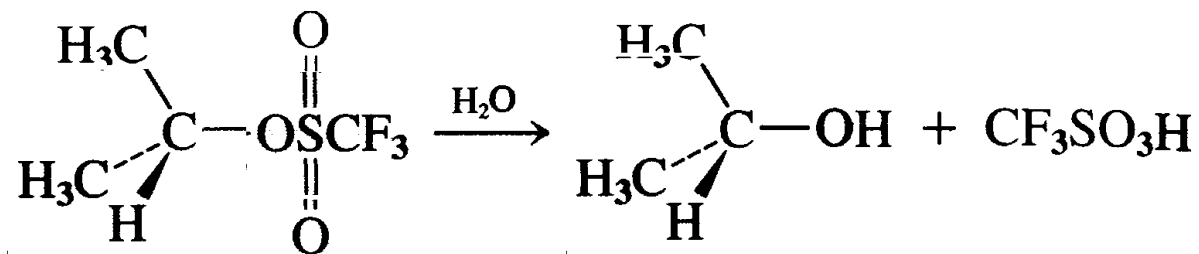
- Alta concentração: S_N2 Baixa concentração: S_N1
- Nucleófilo Forte: S_N2 Nucleófilo Fraco: S_N1

Sistemas Secundários reagem tanto pelo Mecanismo S_N1 quanto pelo S_N2

S_N2: Bom nucleófilo e solvente polar aprótico



S_N1: Nucleófilo ruim e solvente polar prótico, GP muito boa



Comparação entre S_N1 e S_N2

Substrato secundários podem reagir por S_N1 ou por S_N2

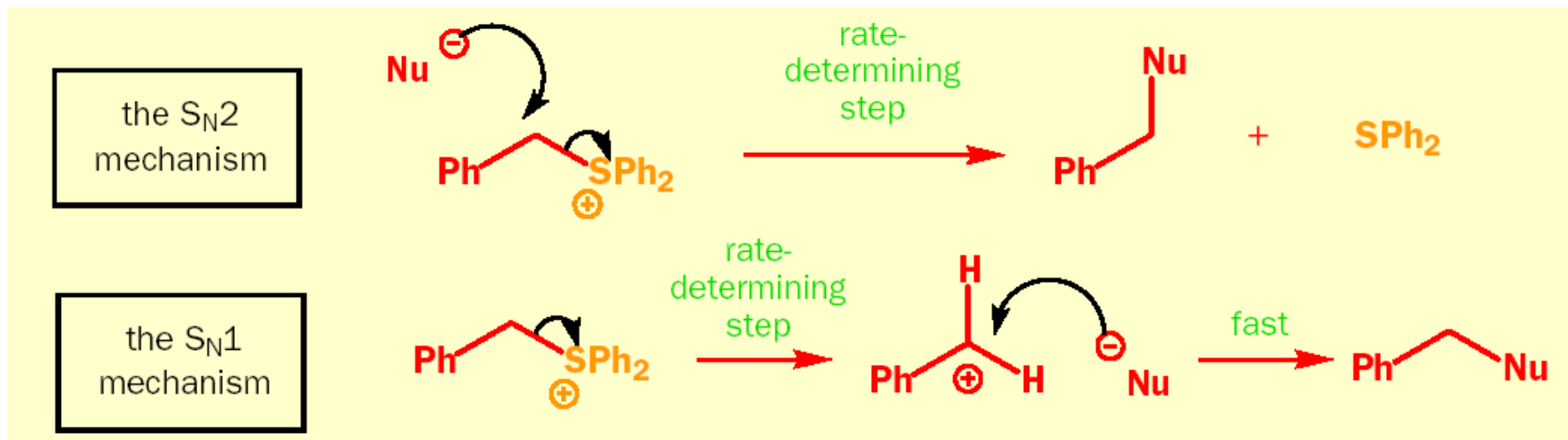


Table 17.5 Rate of reaction ($10^5 k, \text{s}^{-1}$) of nucleophiles with $\text{PhCH}_2\text{S}^+\text{Ph}_2$

Nucleophile	AcO^-	Cl^-	PhO^-	HO^-	PhS^-
rate	3.9	4.0	3.8	74	107

Concorrência entre Reações S_N1 e S_N2

Resumo

	S_N1	S_N2
RCH_2X	Não	Favorecida
R_2CHX	Alílica e Benzílica	Concorrência com E2
R_3CX	Favorecida em Solventes Próticos	Não

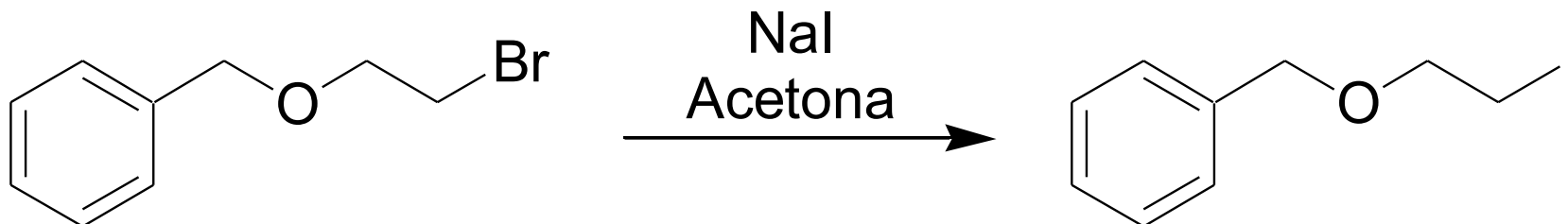
R_2CHX : S_N1/S_N2

- ✓ Grupo de Partida (\uparrow) : S_N1
- ✓ Nucleófilo (\uparrow) : S_N2
- ✓ Solvente Prótico (Polaridade \uparrow): S_N1
- ✓ Solvente Aprótico: S_N2

Reações S_N1 e S_N2 na Síntese:

Algumas transformações importantes

Reação de Troca de Haletos



Trata-se o haleto de alquila com NaI/acetona. Como o brometo e o cloreto de sódio são menos solúveis, ocorre uma precipitação do sal. Isto permite a remoção de NaCl ou NaBr com uma simples filtração.

Reações S_N1 e S_N2 na Síntese:

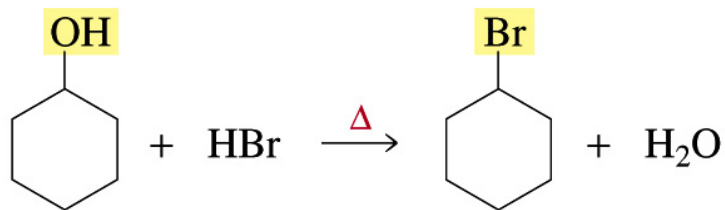
Reações de alcoóis, éteres e epóxidos:

- a ativação dos grupos de partida ruins HO⁻ e RO⁻ através da protonação
- formação de haletos de alquila, a partir de álcoois, e de éteres, a partir de alcoóis e haletos de alquila

Transformação de Álcoois em Haletos de Alquila



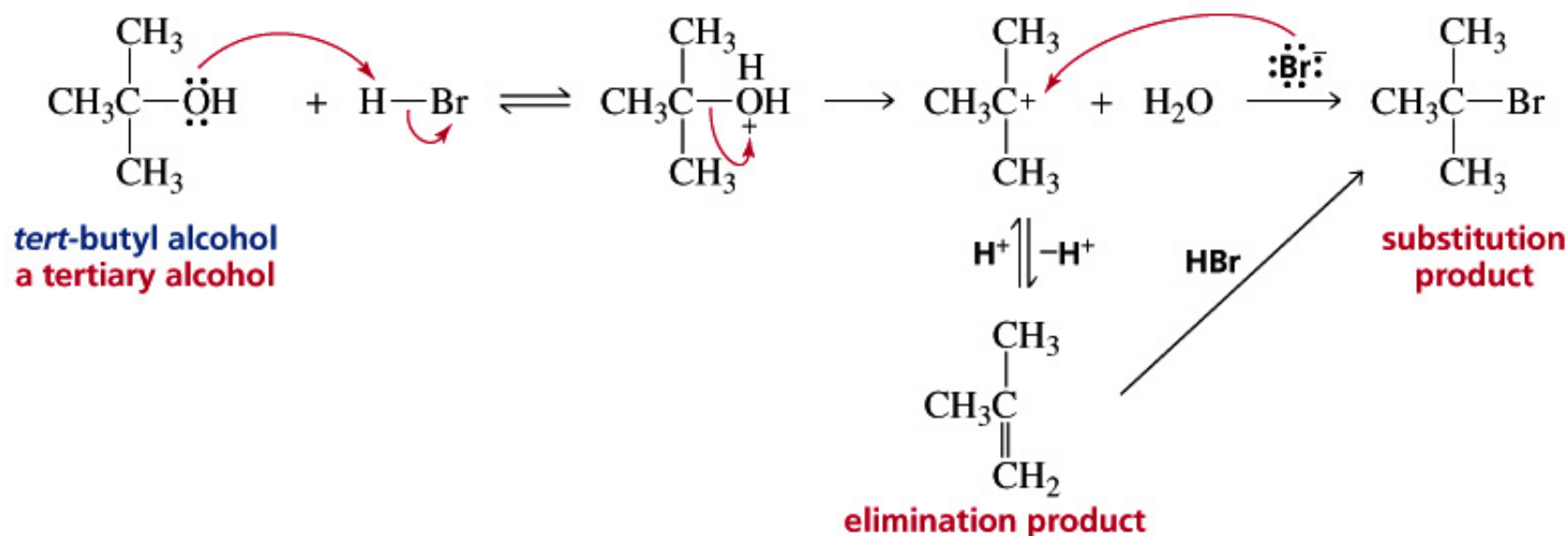
a primary alcohol



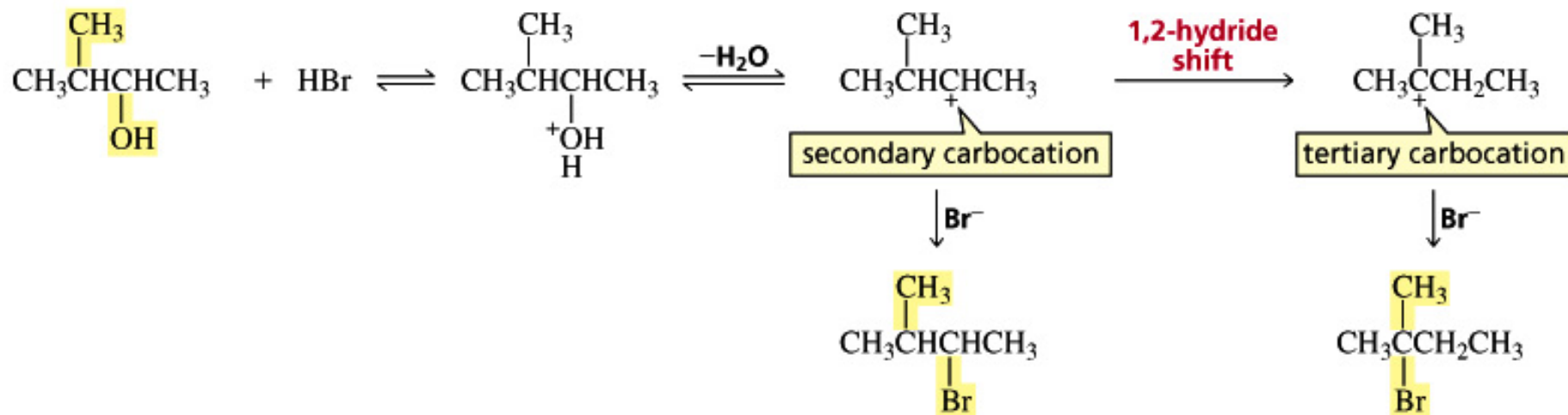
a secondary alcohol

Álcoois Secundários e Terciários Reagem pelo Mecanismo S_N1

mechanism of the S_N1 reaction

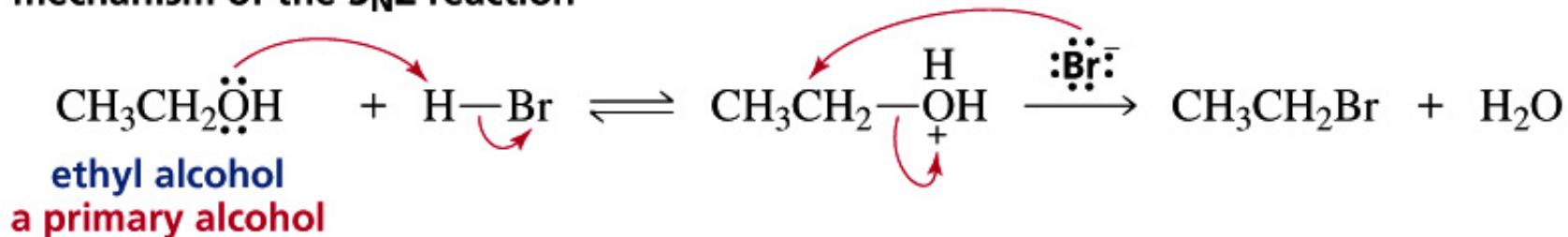


Álcoois Secundários podem Sofrer Rearranjos na Reação S_N1



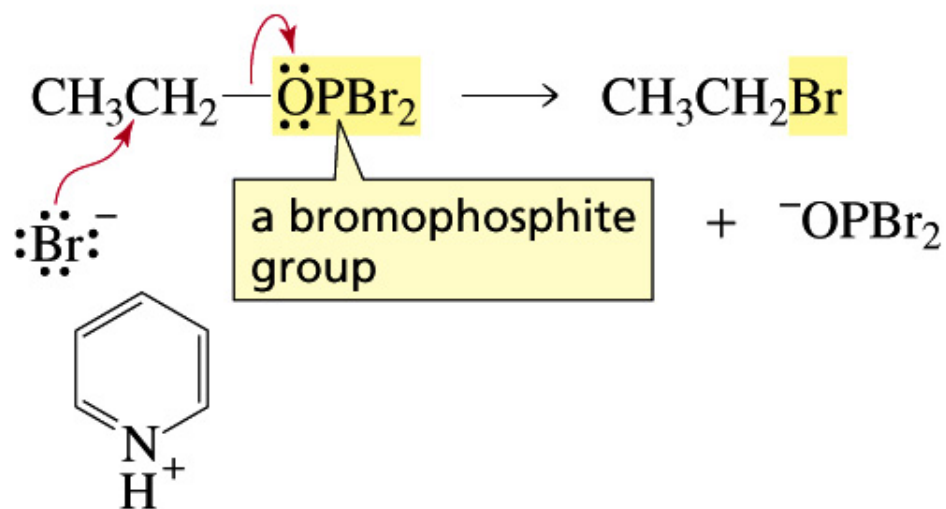
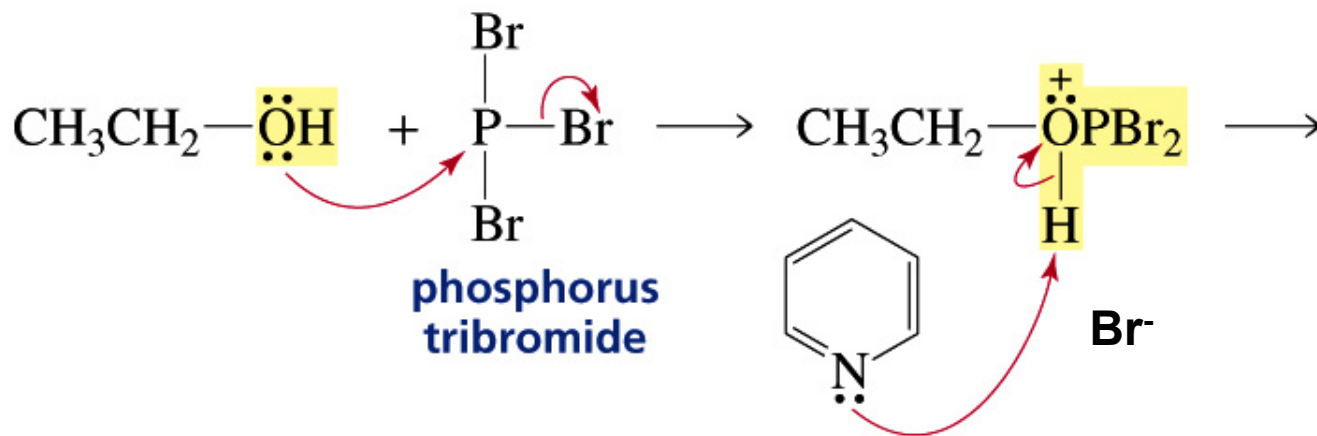
Álcoois Primários Reagem via S_N2

mechanism of the S_N2 reaction

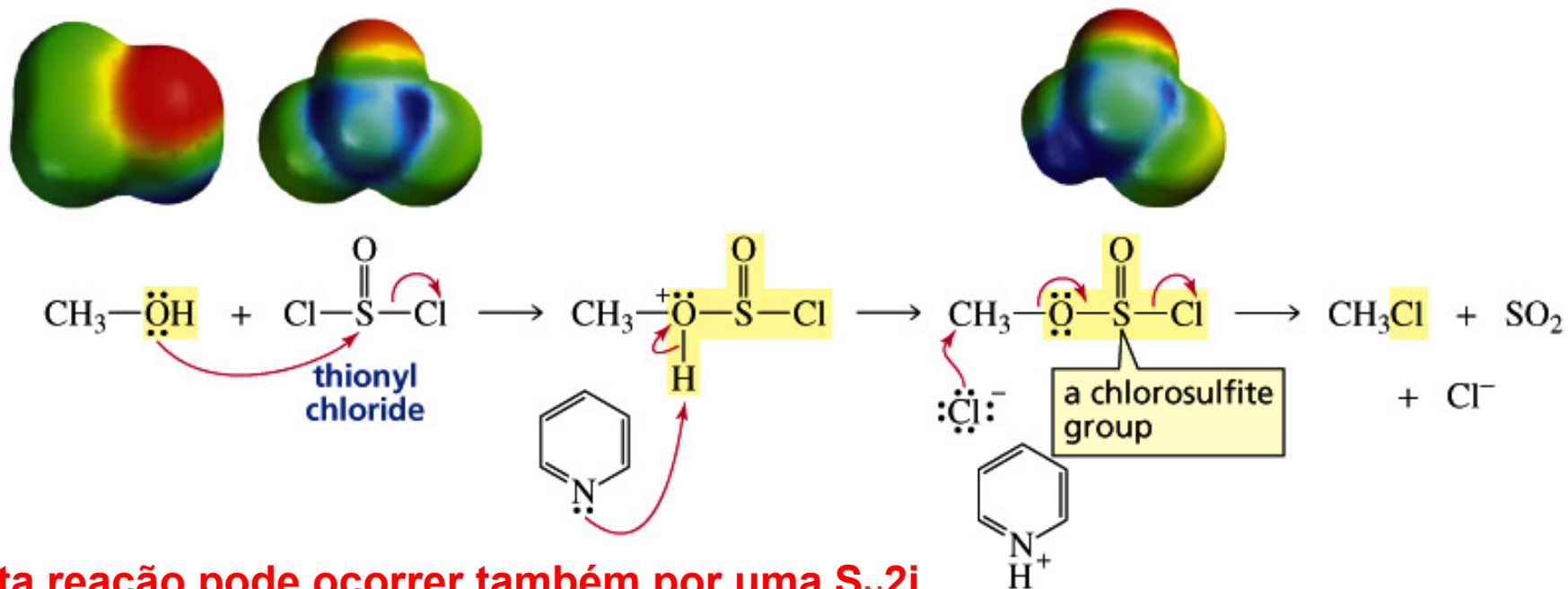


Transformação de álcoois secundários e terciários em haletos de alquila é difícil, em muitos os casos esta transformação é acompanhada pela formação de produtos de eliminação.

Outros Métodos para Conversão de um Álcool em Haleto de Alquila: PBr₃



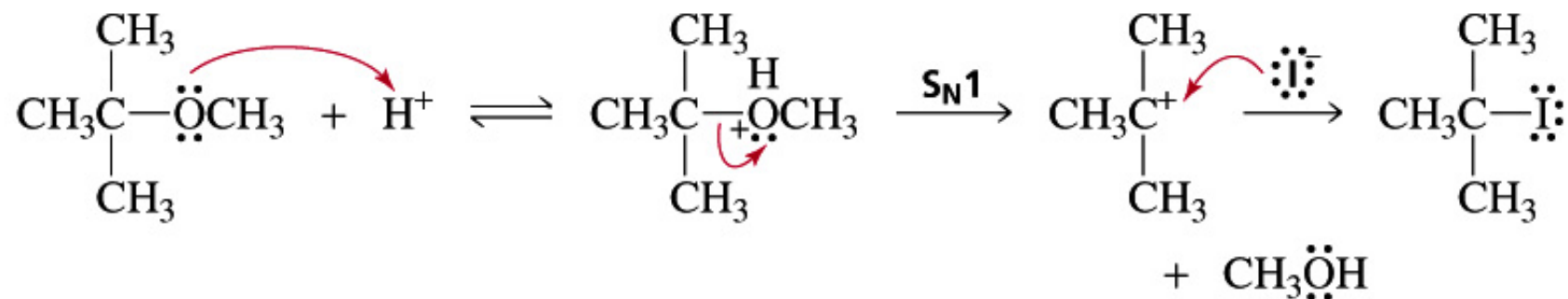
Outros Métodos para Conversão de um Álcool em Haleto de Alquila: SOCl_2



Esta reação pode ocorrer também por uma $\text{S}_{\text{N}}2$ i

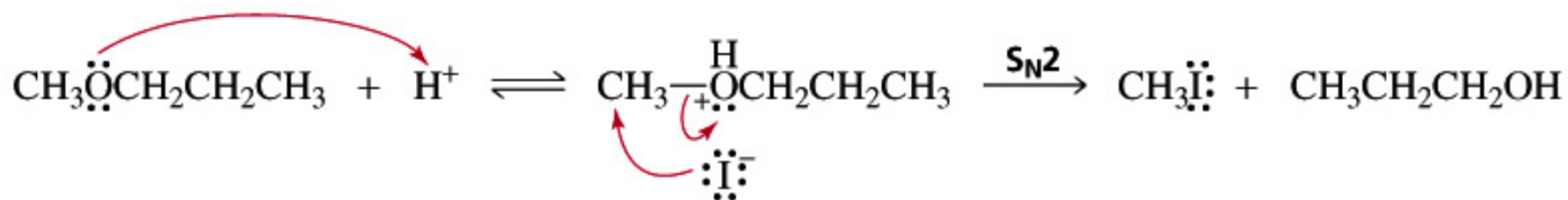
Em ambos os casos ocorre a substituição do grupo de partida HO- (ruim) em Br_2PO^- e SO_2 (muito melhor).

Reação de Éteres pelo Mecanismo S_N1



Como no caso da reação de álcoois, o éter é “ativado” por protonação, formando o bom GP álcool (CH₃OH no caso) ao em vez do alcoolato.

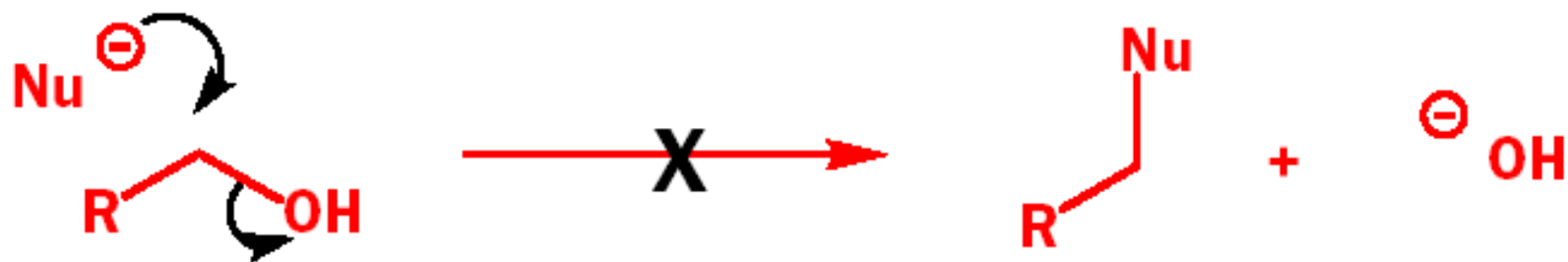
Clivagem de Éteres pelo Mecanismo S_N2



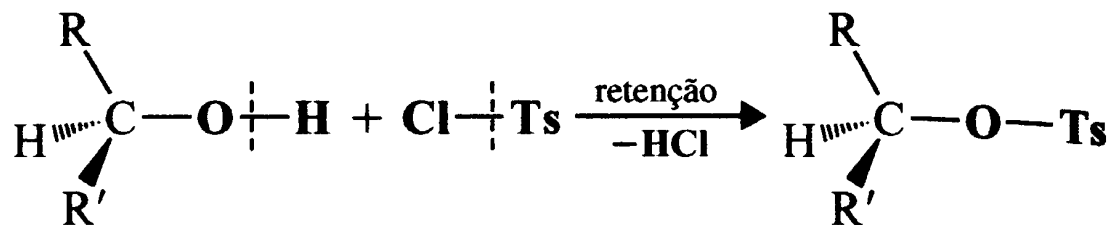
Também neste caso, o éter é “ativado” por protonação, formando um bom GP, o álcool. Esta reação funciona bem somente com HI, com outros HX pode ocorrer preferencialmente eliminação (maior basicidade de haleto)

Transformação de Álcoois: Método alternativo

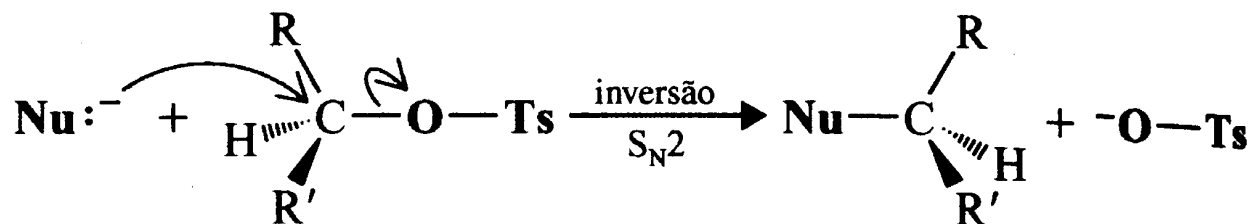
S_N2 displacement of hydroxide ion is *not* a known reaction



Etapa 1

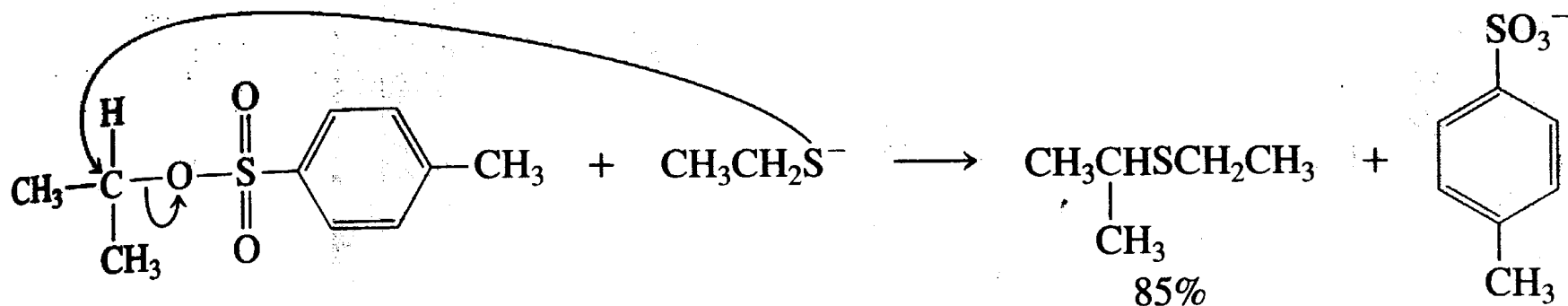
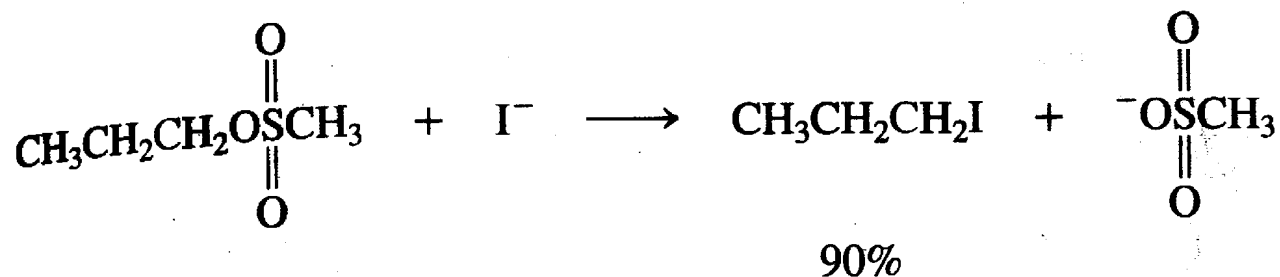


Etapa 2

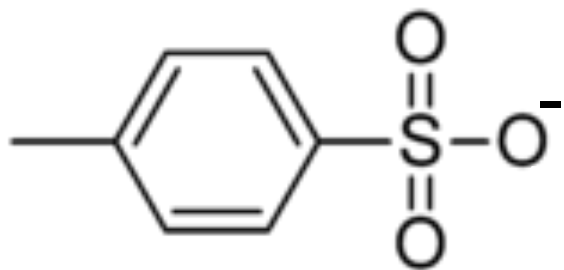


Transformação de Álcoois: Método alternativo

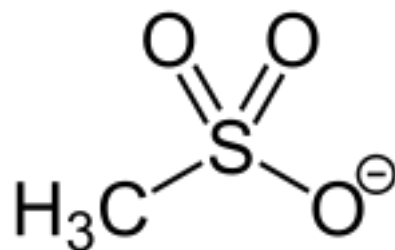
Sulfonatos de alquila fornecem um método indireto de executar reações de substituição nucleofílica com os álcoois.



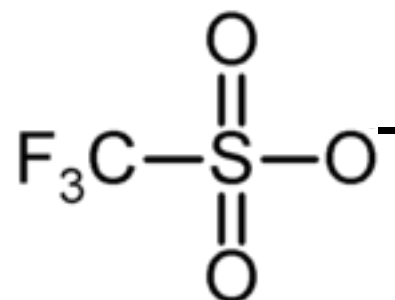
'Super' grupos abandonadores



tosila (Ts)

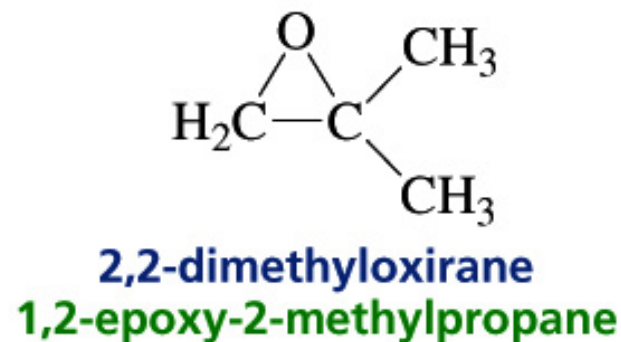
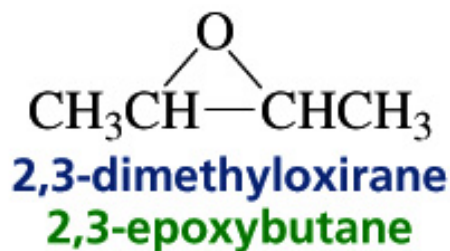
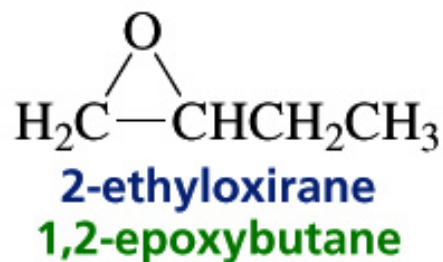
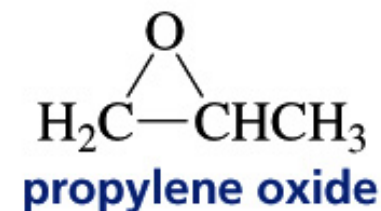
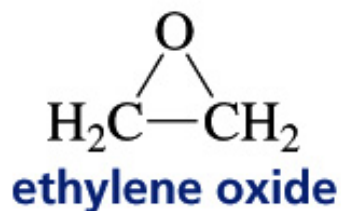
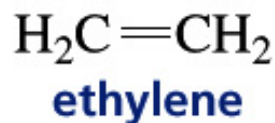


mesila (Ms)

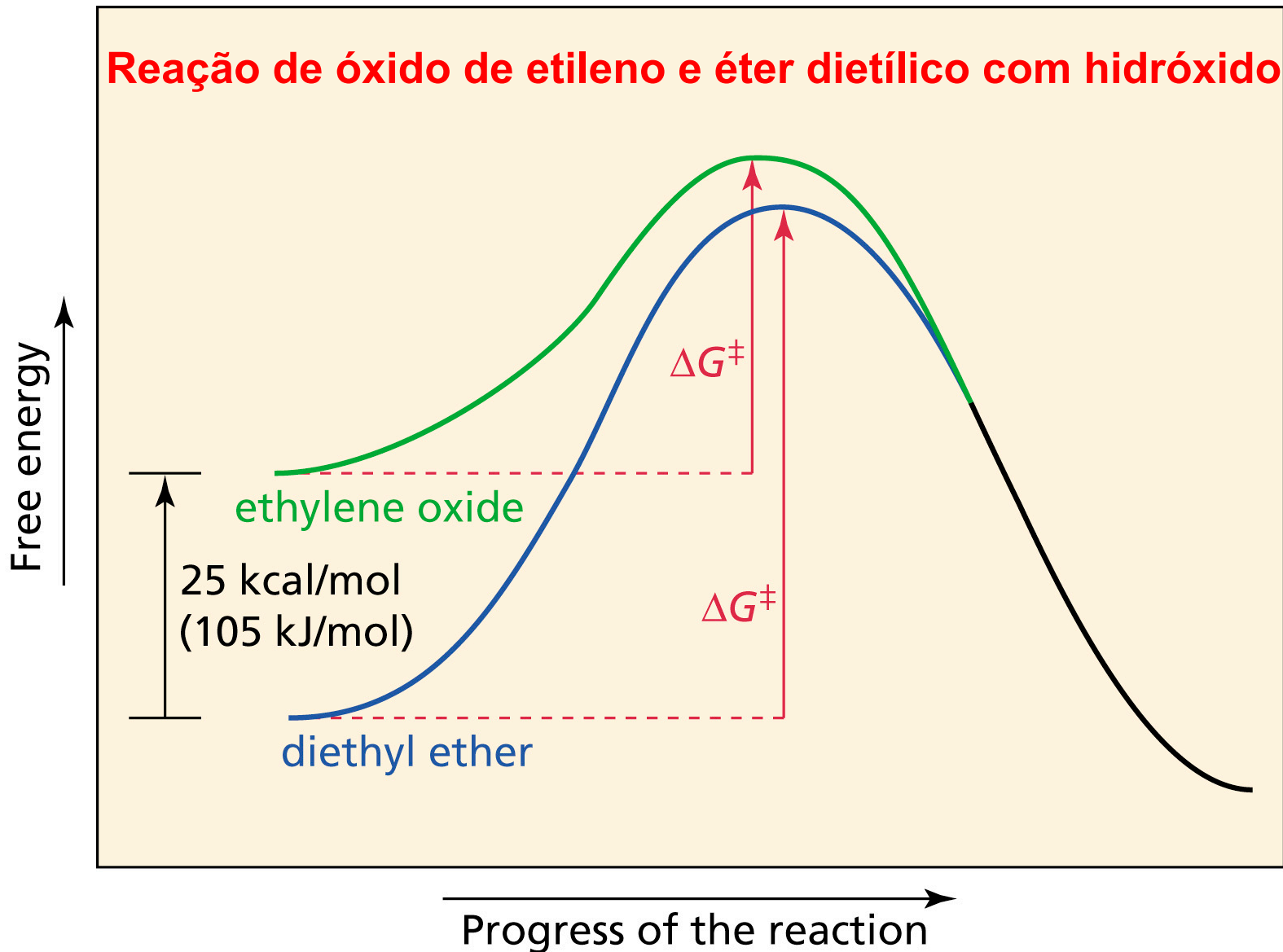


triflato (Tf)

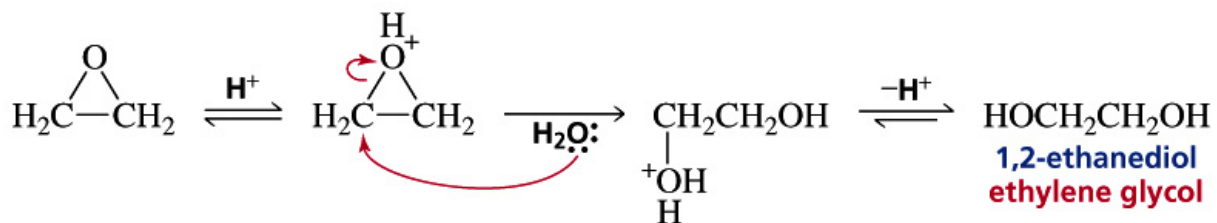
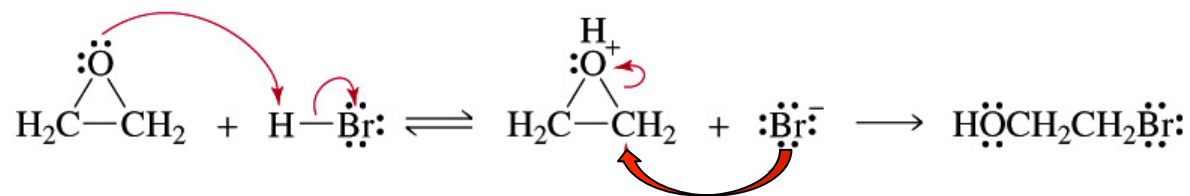
Epóxidos são Éteres Cíclicos com Anéis de Três Átomos.



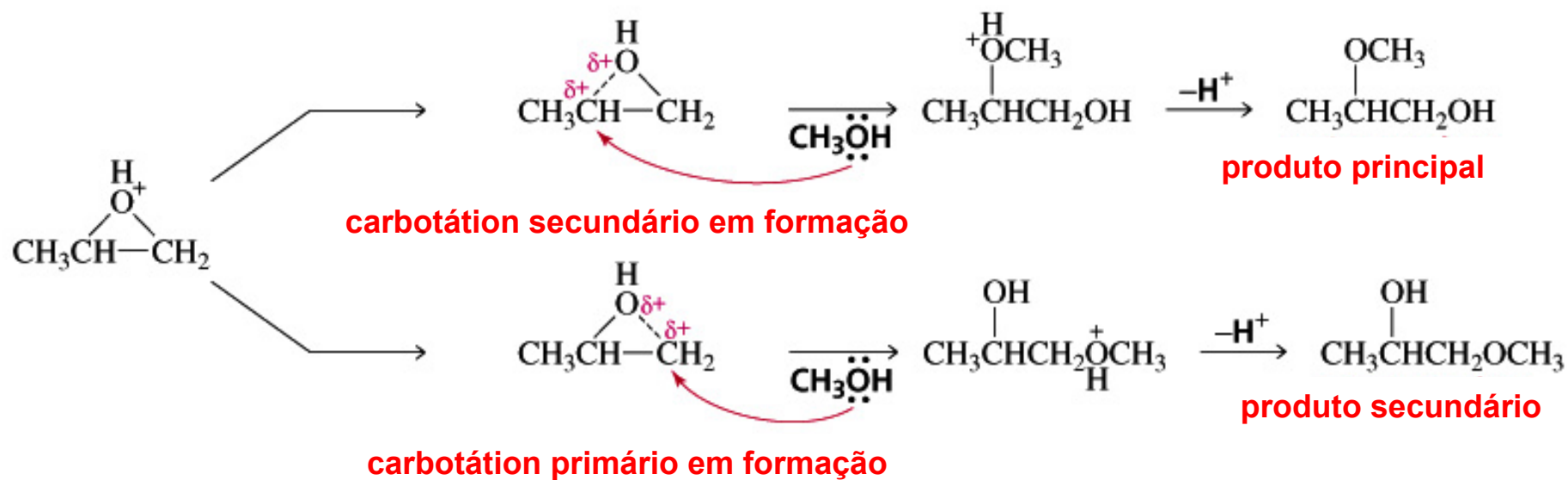
Reatividade de Epóxidos comparada com Éteres Acíclicos



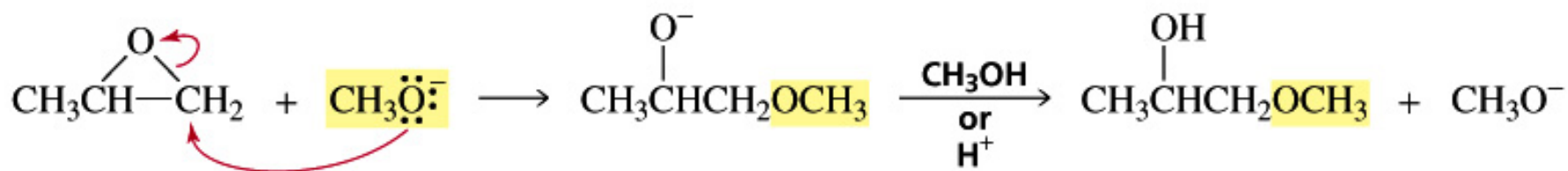
Abertura de Anel de Epóxidos Catalisada por Ácido



Abertura de Anel de Epóxidos Assimétricos Catalisada por Ácido

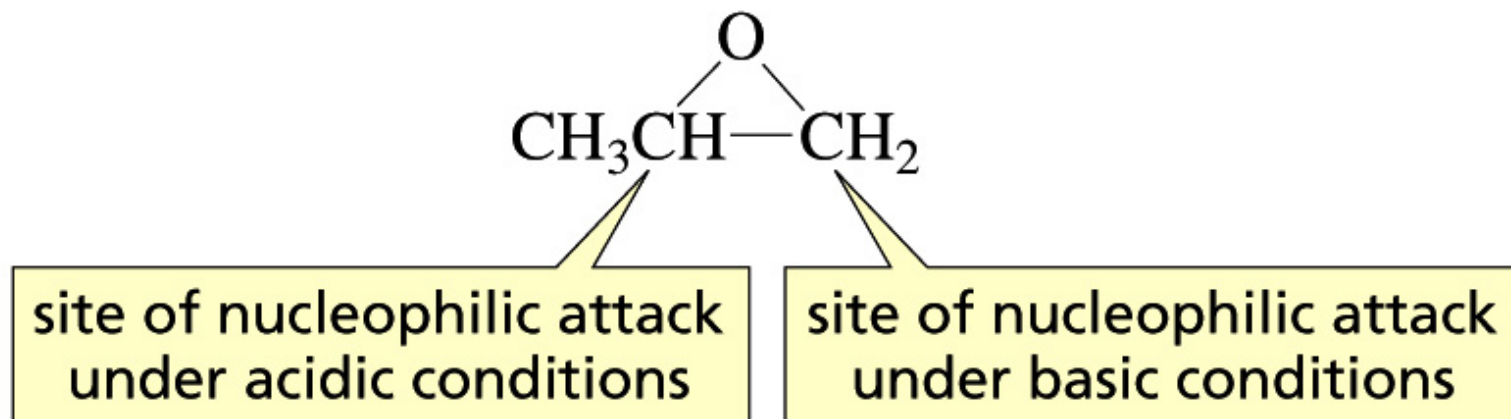


Abertura de Anel de Epóxidos Assimétricos Catalisada por Base



Ataque preferencial ao carbono menos impedido
Reação por um mecanismo S_N2

Posição de Ataque a Epóxidos Assimétricos Protonados ou não Protonados.

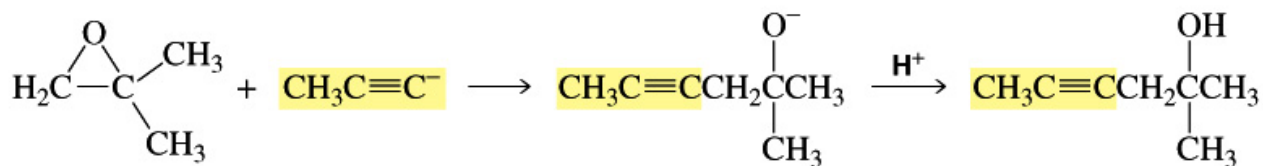


O ataque do nucleófilo ao **epóxido não protonado** ocorre preferencialmente ao carbono **menos impedido** (S_N2)

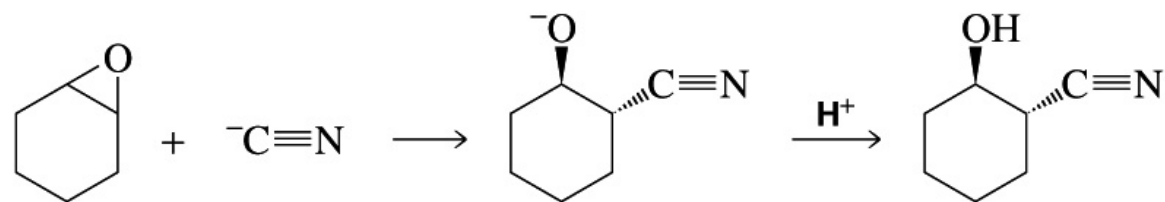
O ataque do nucleófilo ao **epóxido protonado** ocorre principalmente para a formação do **carbocátion parcial mais estável**, ou seja, no carbono **mais substituído** (tipo S_N1)

Epóxidos como Reagentes na Síntese

Adição de Acetileto:



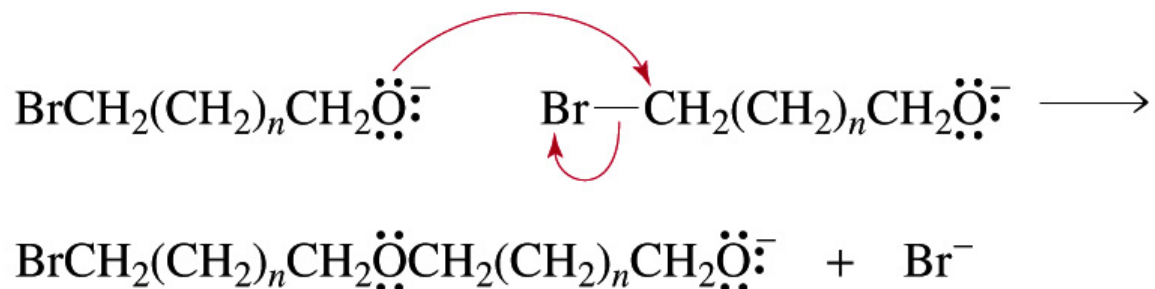
Adição de Cianeto:



Esta transformação pode ser utilizada para a formação de ácidos β -hidróxi-carboxílicos

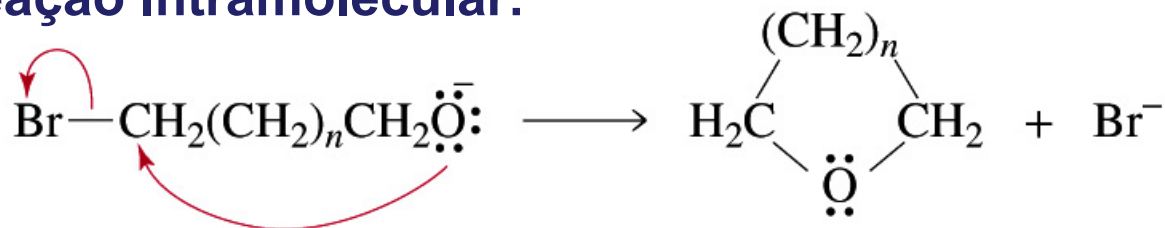
Substituição Inter vs. Intramolecular

Reação Intermolecular:



Formação de polímeros ou oligômeros

Reação Intramolecular:



Formação de éteres cíclicos

- Concentração baixa favorece o processo intramolecular.
- O processo intramolecular também é favorecido quando se formam anéis de cinco ou seis membros.