

CURSO: QUÍMICA

QUÍMICA ORGÂNICA TEÓRICA 1

SUBSTITUIÇÕES NUCLEOFÍLICAS S_N1 e S_N2



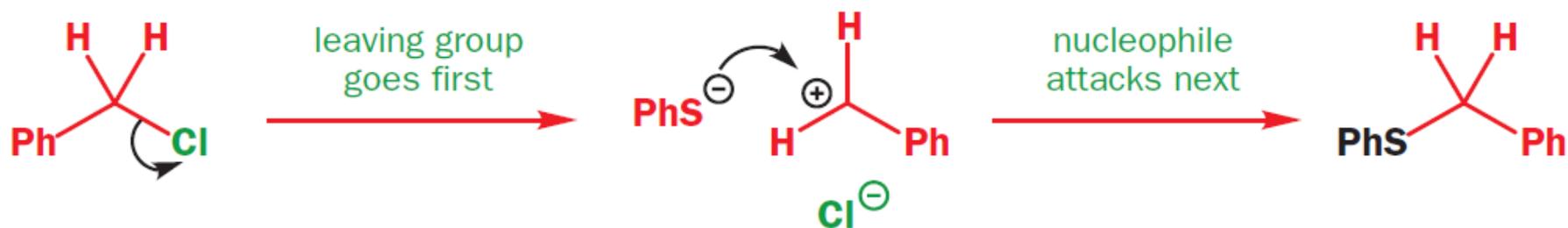
Prof. Gustavo Pozza Silveira
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br



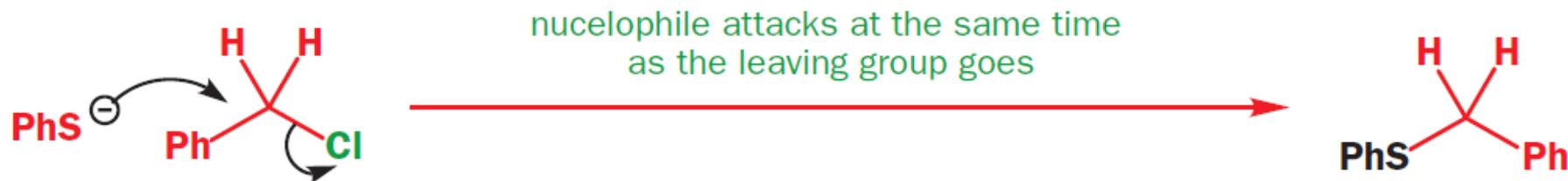
biolab

S_N1 e S_N2

the S_N1 mechanism



the S_N2 mechanism

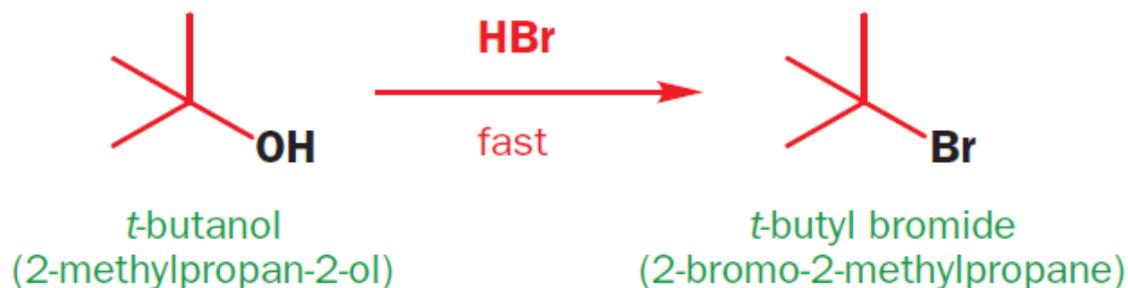


Como foi visto, reações de substituição nucleofílica podem seguir a dois mecanismos distintos. Como prever a qual deles a reação seguirá?

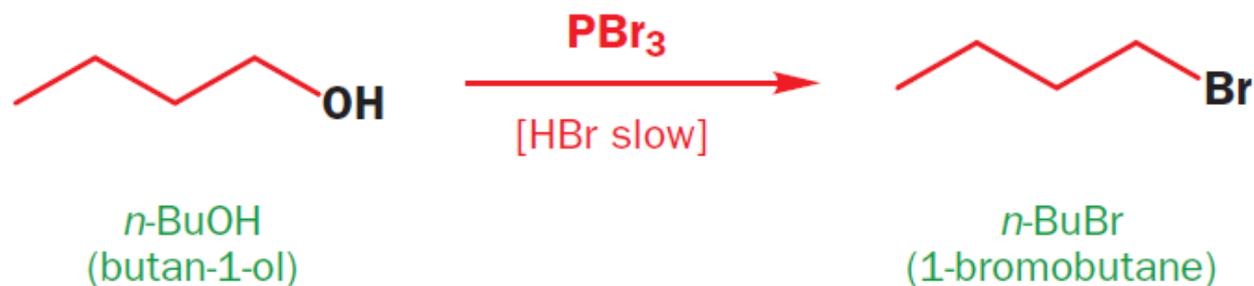
S_N1 e S_N2

(Evidências)

Álcoois terciários reagem rápido na presença de HBr

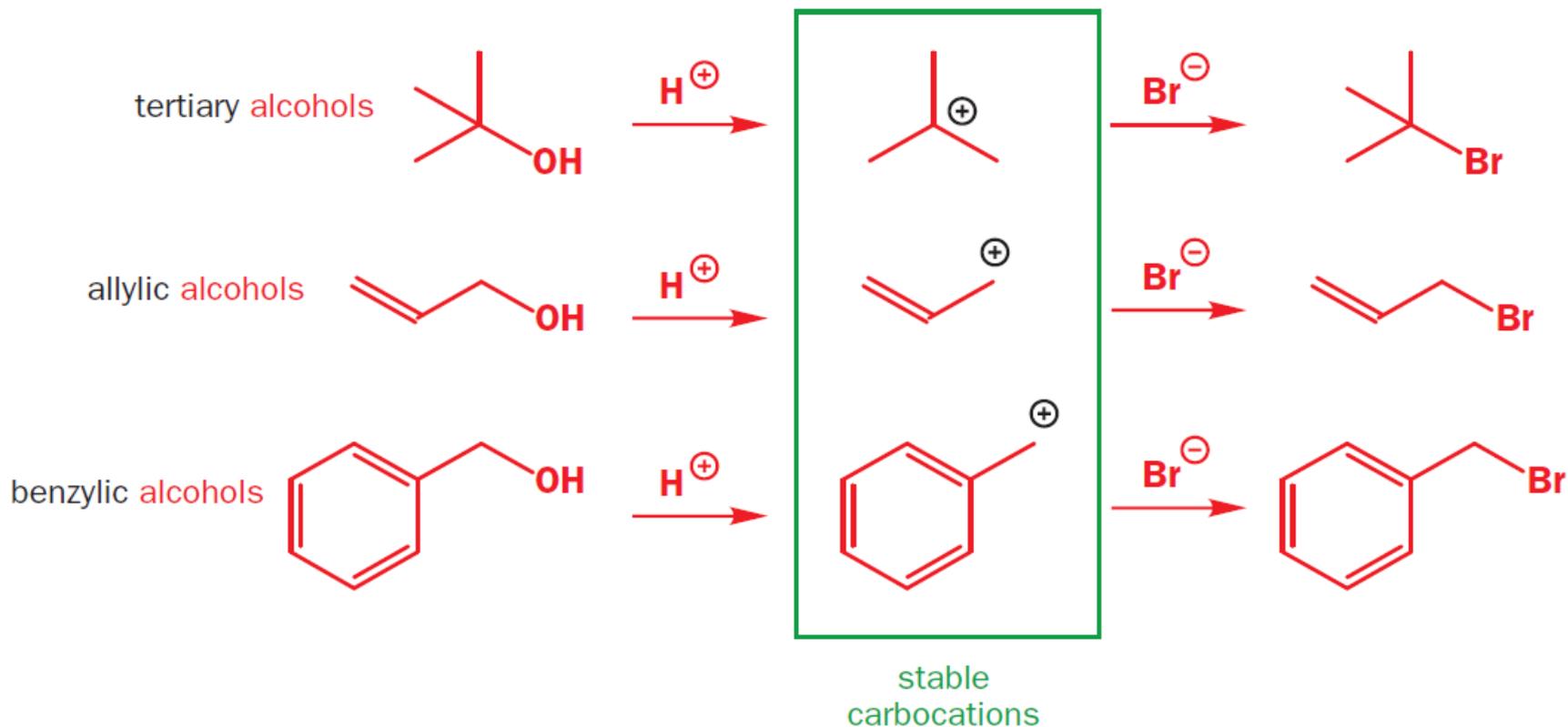


Álcoois primários reagem lentamente na presença de HBr, porém são convertidos aos respectivos haletos na presença de PBr_3 .



Reações S_N1

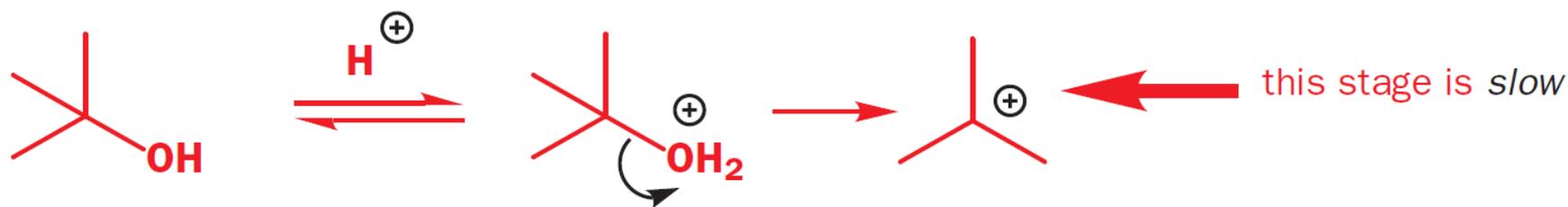
Todos os álcoois que reagem rapidamente com HBr formam carbocátions muito estáveis.



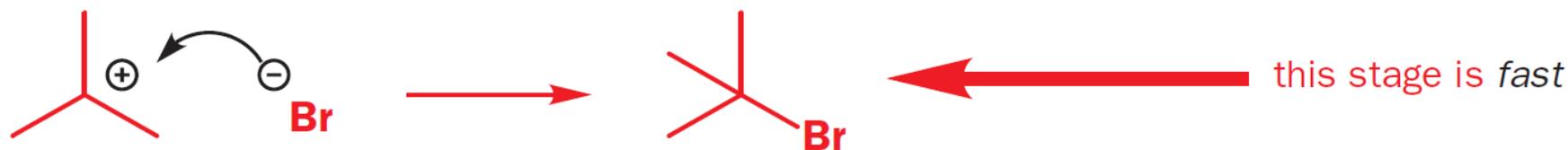
Reações S_N1

Etapas - Mecanismo

stage 1: formation of the carbocation

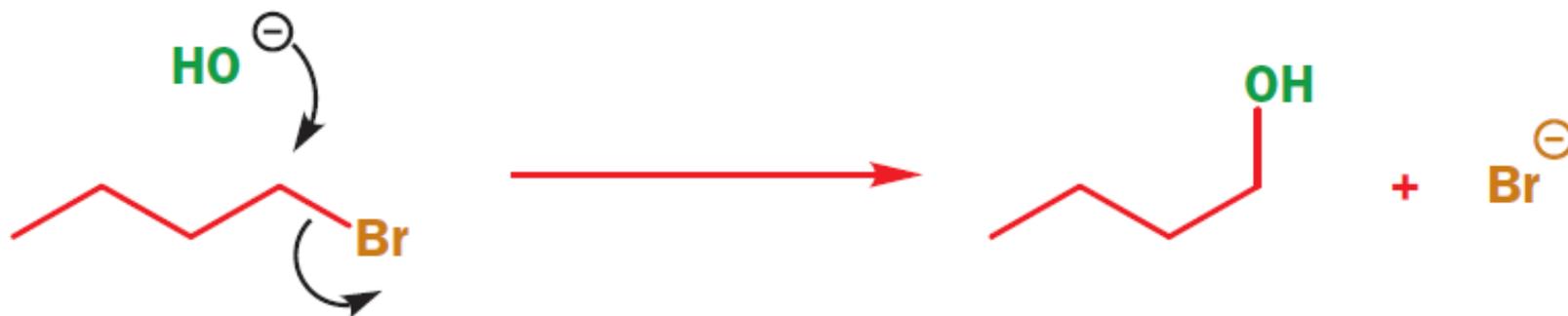


stage 2: capture of the carbocation by the nucleophile



Aspectos Mecanísticos para S_N2

the S_N2 mechanism: reaction of n -BuBr with hydroxide ion

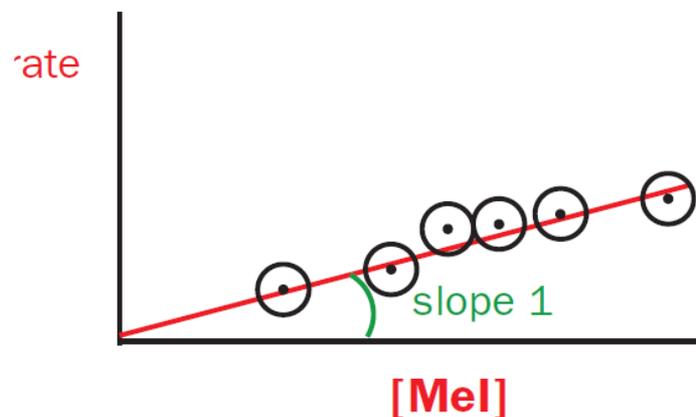


A velocidade da reação depende apenas desta etapa

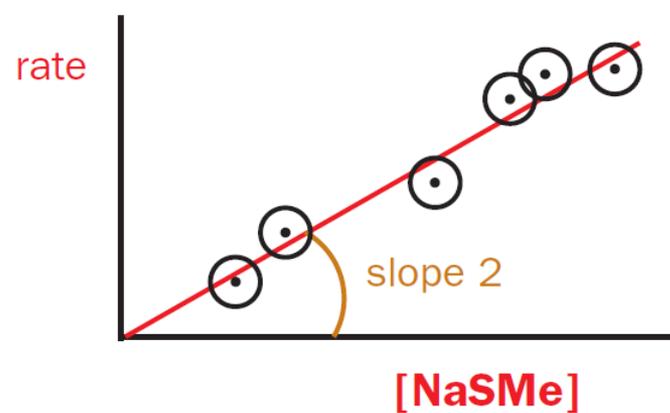
$$\text{rate of reaction} = k[n\text{-BuBr}][\text{HO}^-]$$

Onde K é a constante de velocidade. Esta reação mostrou ser de segunda ordem, ou seja, dependente da concentração de ambos os reagentes.

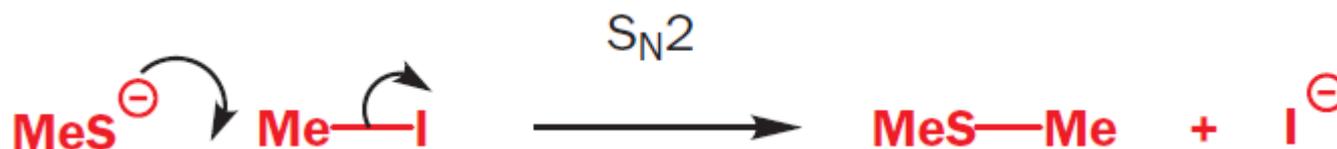
Como determinar se a reação abaixo realmente segue um mecanismo S_N2 ?



[NaSMe] é mantida e varia-se a [MeI]



[MeI] é mantida e varia-se a [NaSMe]



Utilidade da equação de velocidade

S_N2

A tabela nos indica nucleófilos oxigenados (Nu) que poderiam ser utilizados para reagir com MeI formando NuMe + I⁻

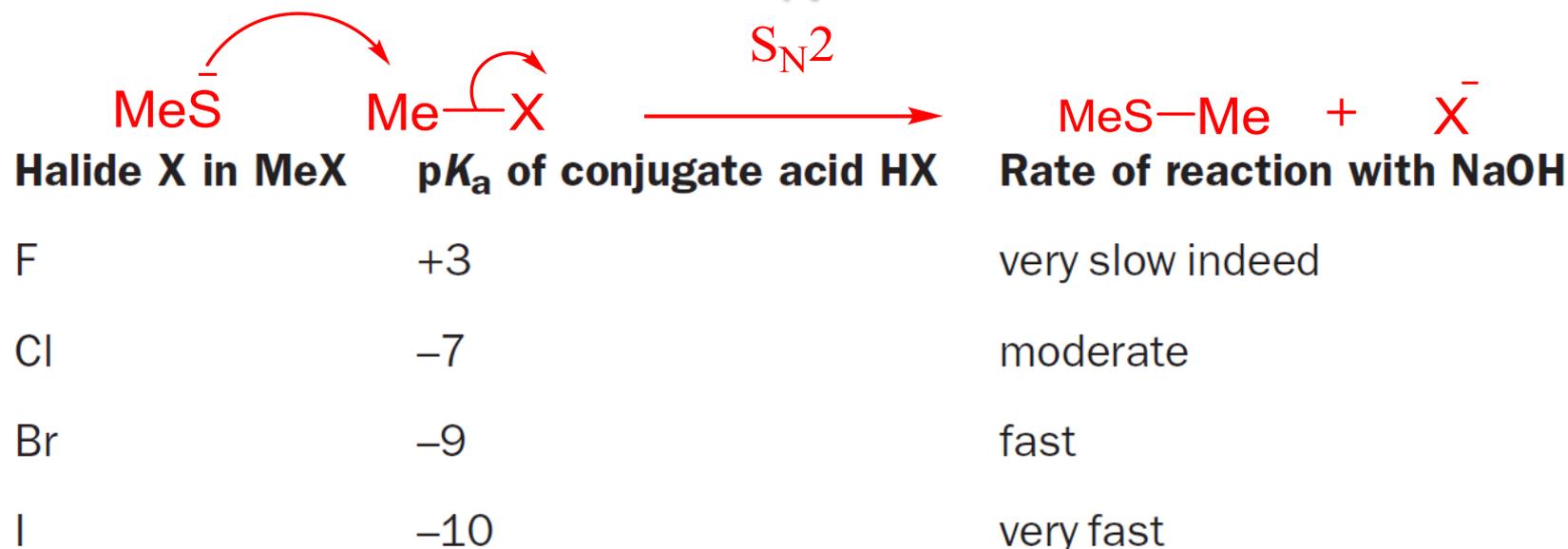


(Nu)	Oxygen nucleophile	pK_a of conjugate acid ^a	Rate in S_N2 reaction
	HO ⁻	15.7 (H ₂ O)	fast
	RCO ₂ ⁻	about 5 (RCO ₂ H)	reasonable
	H ₂ O	-1.7 (H ₃ O ⁺)	slow
	RSO ₂ O ⁻	0 (RSO ₂ OH)	slow

Portanto, NaOH é muito mais indicado do que, digamos, Na₂SO₄ como fonte nucleofílica nesta reação.

Utilidade da equação de velocidade

S_N2



Portanto, iodeto é o melhor grupo de saída dentre os haletos numa reação S_N2 . Assim, a reação de formação de metanol abaixo será mais rápida utilizando-se NaOH e MeI.



O que seria esperado se o fator mais importante fosse a eletronegatividade de X?

CONCLUSÕES PARA S_N2

Reações S_N2 dependem da natureza do carbono eletrofílico, bem como do nucleófilo.

Solvente e temperatura também alteram a velocidade reacional, como será visto posteriormente.

- The rate of an S_N2 reaction depends upon:
 - The nucleophile
 - The carbon skeleton
 - The leaving group

Exercício: Indique, nos pares abaixo, qual o melhor nucleófilo. Justifique sua resposta.

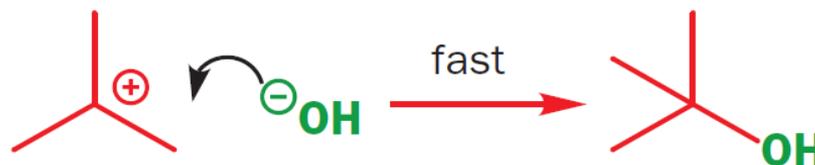
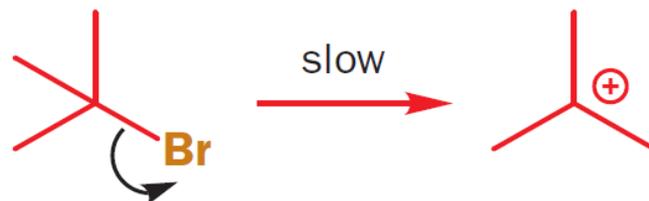
a) Me_2N^- ou Me_2NH

b) Me_3B ou Me_3N

c) H_2O ou H_2S

d) EtOH ou EtO^-

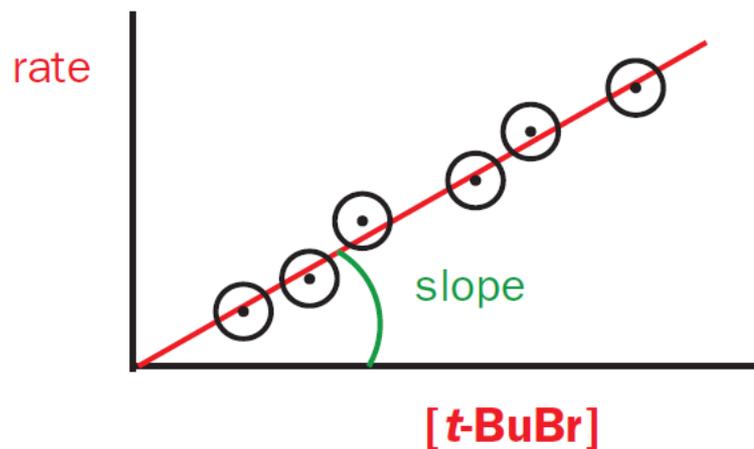
Cinética para reações S_N1



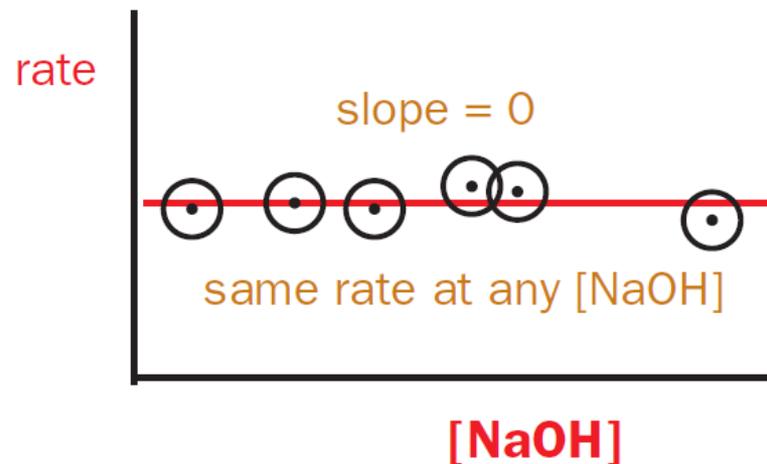
Consequentemente, a velocidade da reação está somente relacionada com a concentração do álcool tert-butílico. Em outras palavras, aumentar a concentração de hidróxido não aumentará a velocidade da reação via mecanismo S_N1

$$\text{rate} = k_1[t\text{-BuBr}]$$

Como determinar se a reação segue mecanismo S_N1 ?



$[\text{NaOH}]$ é mantida e varia-se a $[t\text{-BuOH}]$



$[t\text{-BuOH}]$ é mantida e varia-se a $[\text{NaOH}]$

O coeficiente angular da segunda curva é zero. Assim, esta é uma reação de primeira ordem.

S_N1 vs S_N2

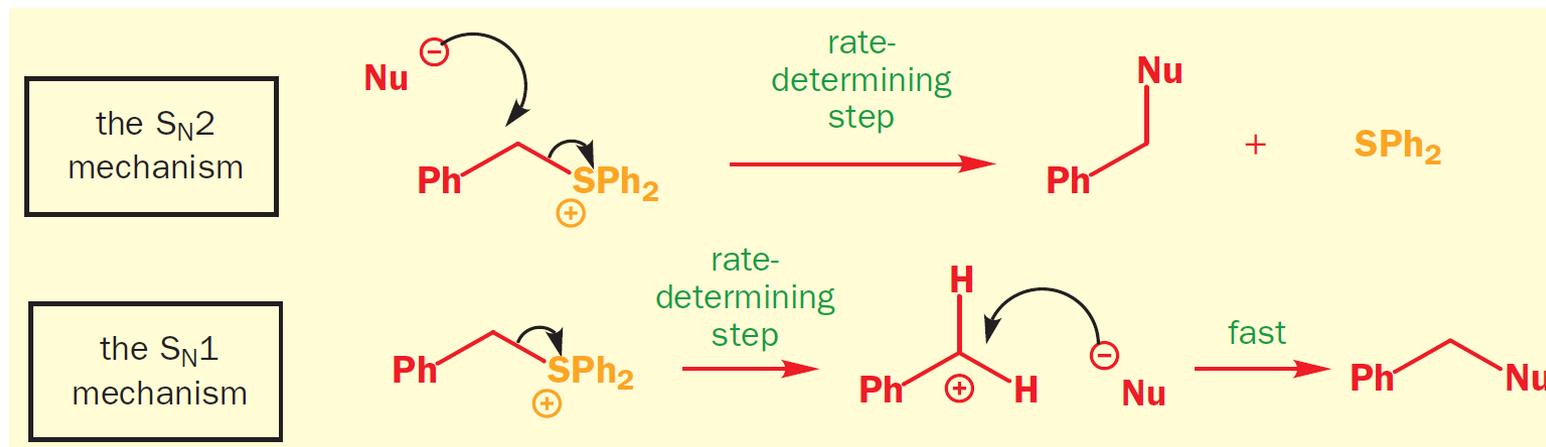


Table 17.5 Rate of reaction ($10^5 k$, s^{-1}) of nucleophiles with $\text{PhCH}_2\text{S}^+\text{Ph}_2$

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

Perceba que nos três primeiros casos os nucleófilos reagem praticamente com a mesma velocidade. Reação do tipo S_N1 . Por que? O que ocorre nos últimos dois casos?

S_N1 vs S_N2

Nucleophile	AcO^-	Cl^-	PhO^-	HO^-	PhS^-
-------------	----------------	---------------	----------------	---------------	----------------

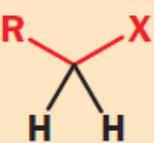
Table 17.6 Relative rate of reaction (water = 1) of nucleophiles with MeBr

Nucleophile	AcO^-	Cl^-	PhO^-	HO^-	PhS^-
rate	900	1100	2000	1.2×10^4	5×10^7

Utilizando-se MeBr como substrato para os mesmos nucleófilos, as reações são muito mais rápidas. Por que?

S_N1 vs S_N2

Como decidir se uma reação segue S_N1 ou S_N2 ?

structure	$\text{Me}-\text{X}$			
type	methyl	primary	secondary	tertiary
S_N1 reaction?	no	no	yes	good
S_N2 reaction?	good	good	yes	no

A primeira pergunta que se faz é que tipo de carbono eletrofílico temos: primário, secundário ou terciário? A segunda: quão estável é o carbocátion a ser formado?

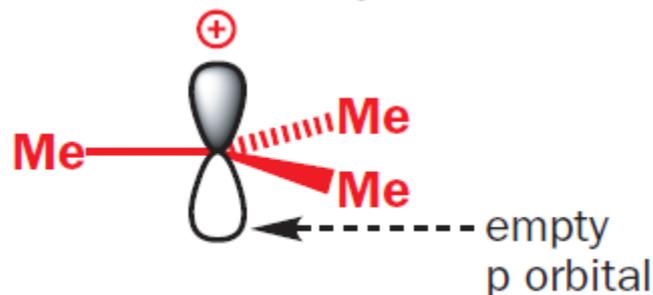
Podemos ver que os mecanismos S_N1 e S_N2 são de certo modo competitivos. Mas precisamos lembrar que o mecanismo S_N1 depende da formação de um carbocátion. Ou seja, necessita-se a formação de carbono com 3 elétrons que nunca é simples de ocorrer. Portanto, sempre que possível, a reação de substituição procederá por S_N2 a não ser que for dada amplas condições do carbocátion ser formado.

Estabilidade de carbocátions terciários

(Relembrando)

Por que o carbocátion está hibridizado sp^2 e não sp^3 ?

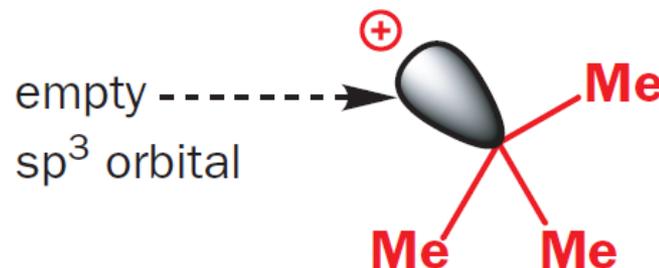
planar structure
for the *t*-butyl cation



correct

less repulsion between
bonding pairs of electrons

tetrahedral structure
for the *t*-butyl cation

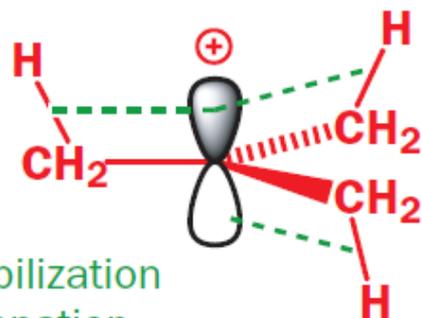
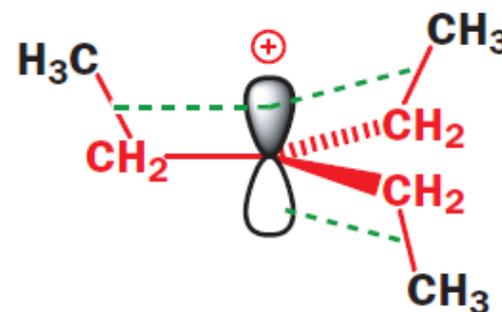
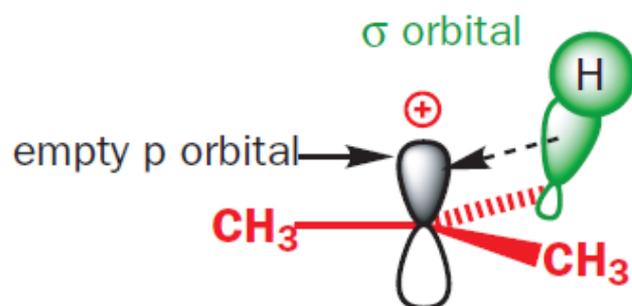


incorrect

more repulsion between
bonding pairs of electrons

Estabilidade de carbocátions terciários

(Relembrando)

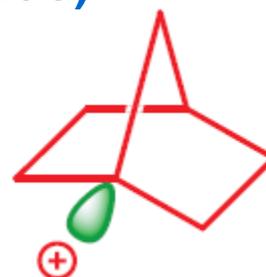
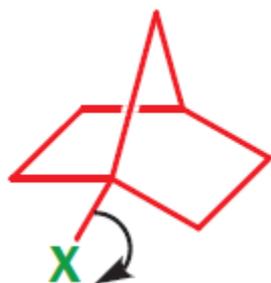


extra stabilization
from σ donation
into empty p orbital
of planar carbocation

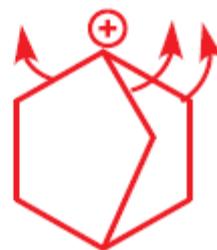
extra stabilization
from σ donation
into empty p orbital
of planar carbocation

Estabilidade de carbocátions terciários

(Relembrando)



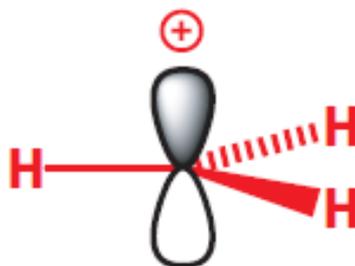
carbocation would have to be tetrahedral



can't get planar because of bicyclic structure

Estabilidade de carbocátions primário

(Relembrando)



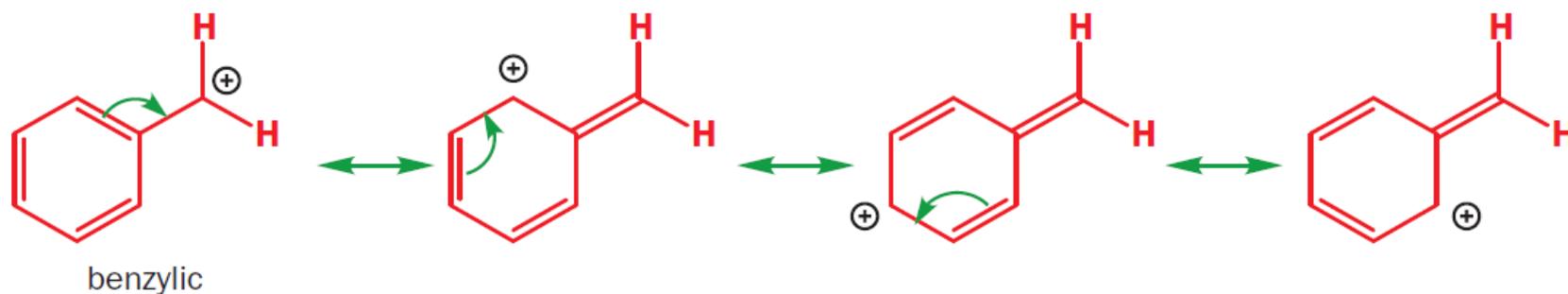
no stabilization: no electrons
to donate into empty p orbital
note: The C-H bonds are at
90° to the empty p orbital
and cannot interact with it

Estabilidade de carbocátions

(relembrando)

Benzílico

delocalization in the benzyl cation



Alílico



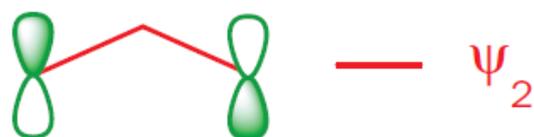
Reações de cátions alílicos

(Em termos de orbitais)

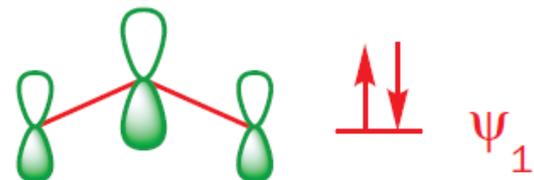
O nucleófilo ataca o orbital vazio LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Lembrando que o orbital anti-ligante apresenta um nó onde ocorre a inversão do sinal da função de onda.

molecular orbitals

empty
nonbonding
orbital of the
allyl cation



filled
bonding
orbital of the
allyl cation



Nucleófilo ataca o orbital anti-ligante

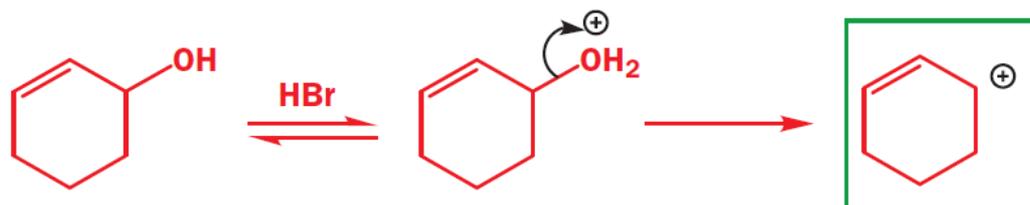
O mesmo pode ser observado pelas setas curvas

Reações de cátions alílicos

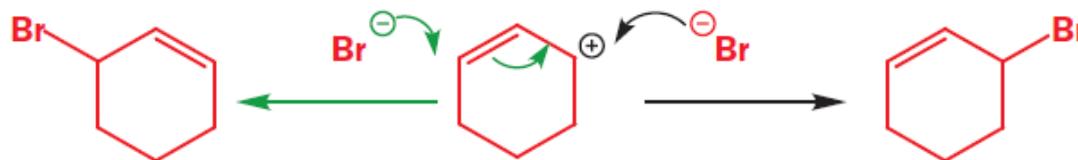
Cátion alílico simétrico resulta em único produto por S_N1



Formação do cátion alílico



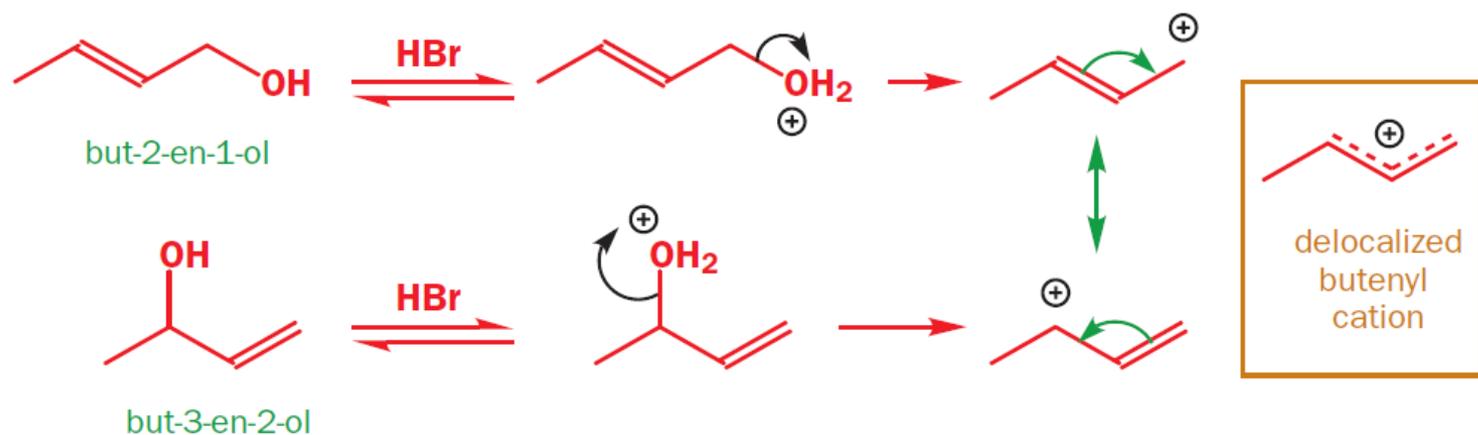
Dois produtos idênticos formados a partir do ataque do íon brometo na carga positiva ou na dupla ligação.



Reações de cátions alílicos

(Regiosseletividade)

Regiosseletividade determina em que região o nucleófilo irá atacar. Nos dois exemplos abaixo, não interessa qual dos dois álcoois será utilizado, pois serão formados os mesmos carbocátions.

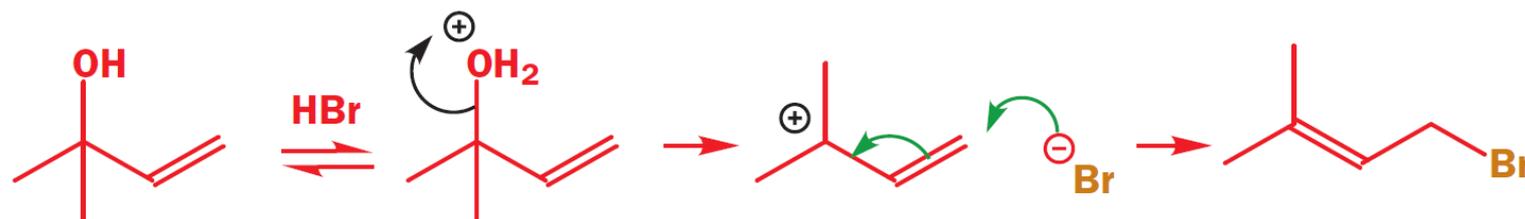


Porém, o ataque do nucleófilo pode ocorrer nas duas regiões distintas do carbocátion alílico. A região menos impedida proporcionará uma quantidade maior de produto.



Regiosseletividade

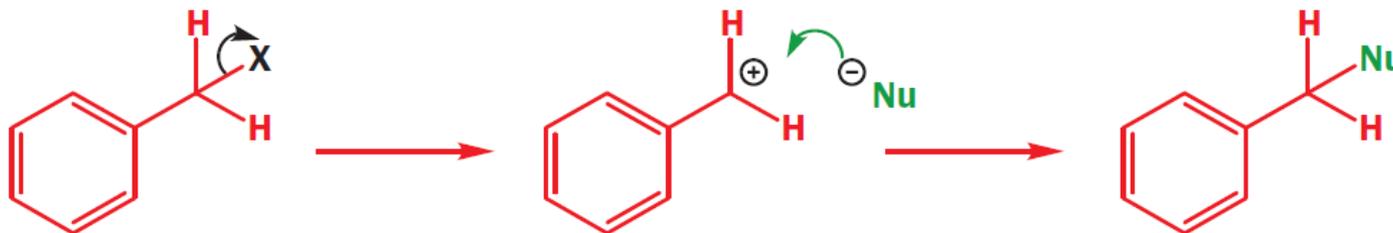
Neste caso, o álcool 2-metil-but-3-en-2-ol reage facilmente via S_N1 , pois é terciário e alílico. O subsequente ataque do nucleófilo ocorre pela região de menor impedimento estérico.



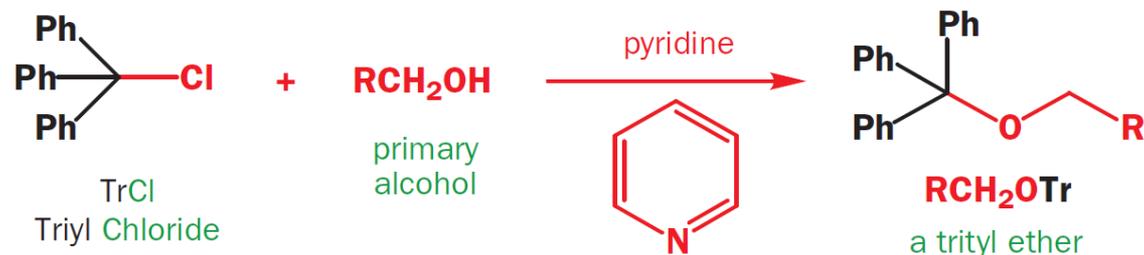
2-metil-but-3-en-2-ol

Brometo de prenila
– precursor de
terpenos

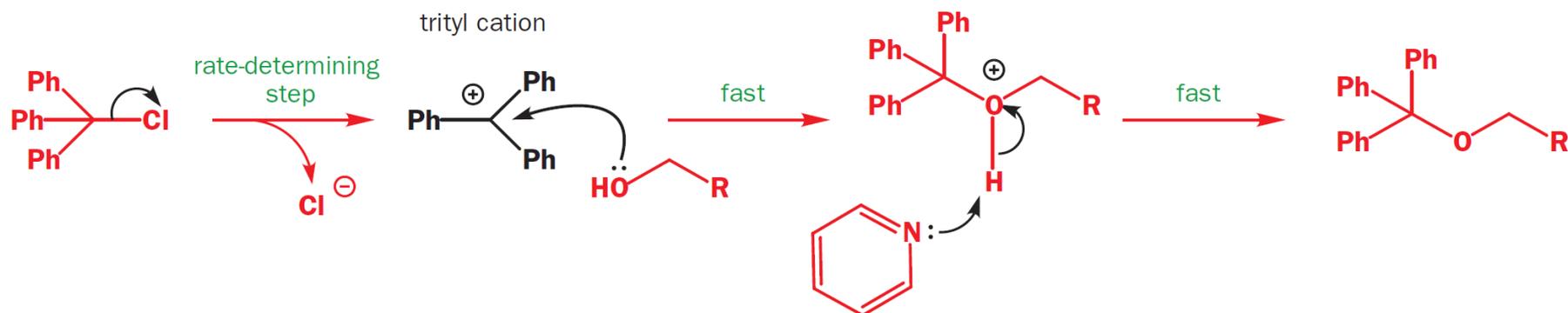
Cátion benzílico é também bastante estável, todavia o ataque do nucleófilo é regioespecífico.



Tritil – carbocátion super estável



Mecanismo

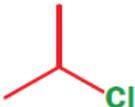
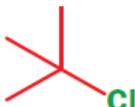


Piridina é uma base fraca (pK_a 5,5). Não é capaz de deprotonar álcoois primários (pK_a 16). Assim, piridina, além de ser um solvente polar, evita que o meio torne-se muito ácido por conta do HCl a ser formado em solução.

Solvólise – Solvente também pode ser o nucleófilo

(exemplo: álcoois – escolha correta do solvente para evitar reações indesejadas)

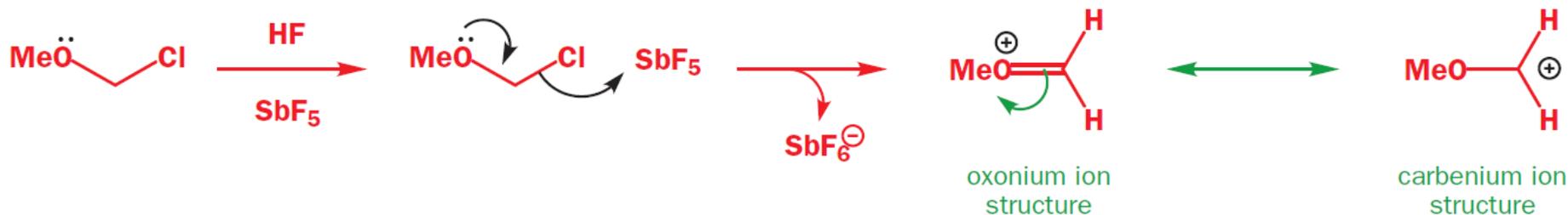
Table 17.8 Rates of solvolysis of alkyl chlorides in 50% aqueous ethanol at 44.6 °C

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

Caso Especial – Carbocátion primário estável

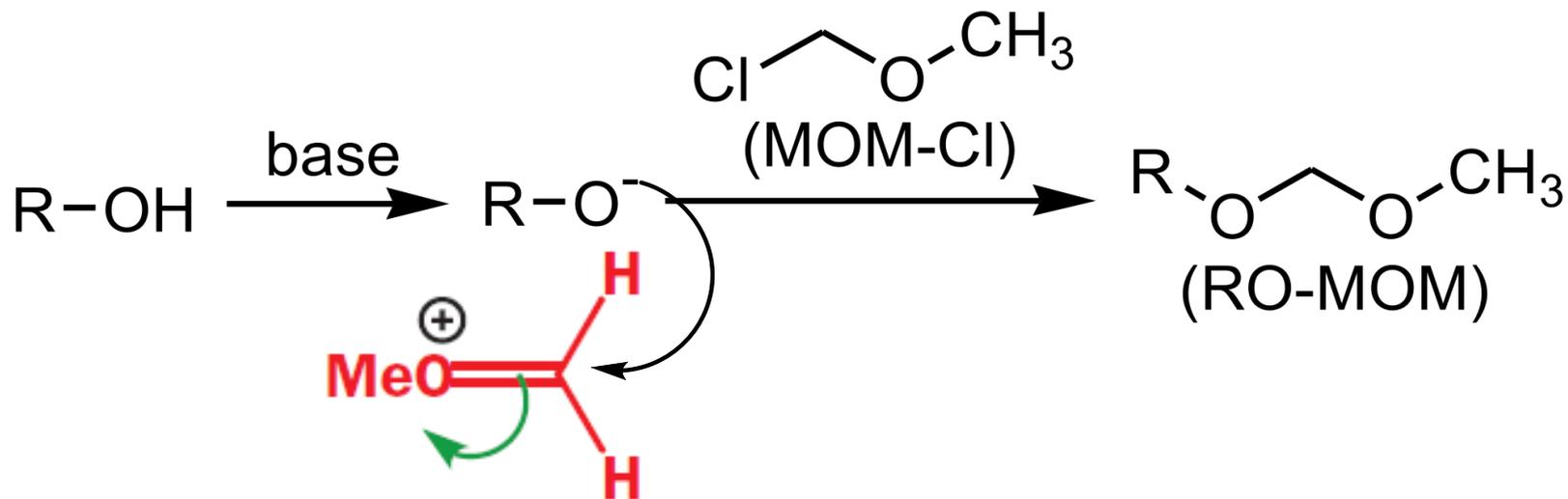
Existe ainda um carbocátion que precisa ser discutido: carbono contendo grupo doador de elétrons e grupo de saída (efeito anquimérico). Exemplo clássico dessas espécies é o MOMCl. Este é um caso raro onde um carbono contendo apenas um substituinte da condições de formação de carbocátions estáveis.

Método de Olah



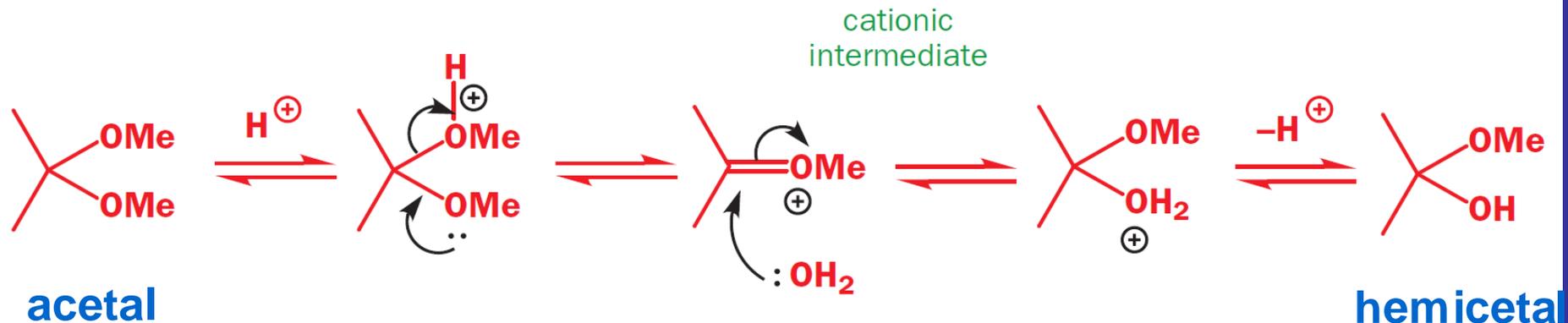
Mais estável

MOM é um grupo protetor de álcoois

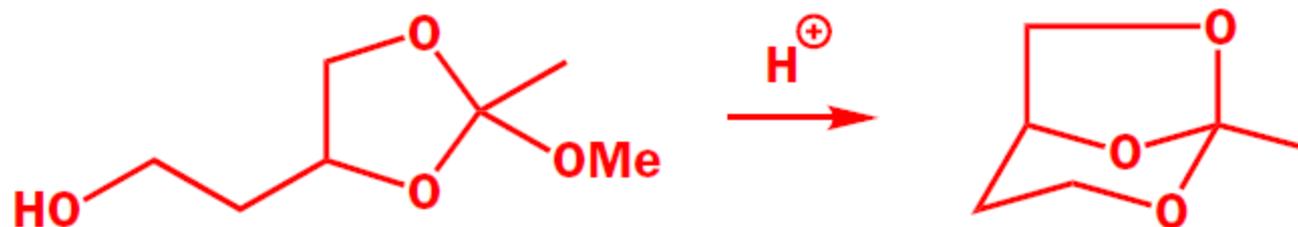


Mecanismo se assemelha muito ao de hidrólise de acetais que será discutido no próximo semestre.

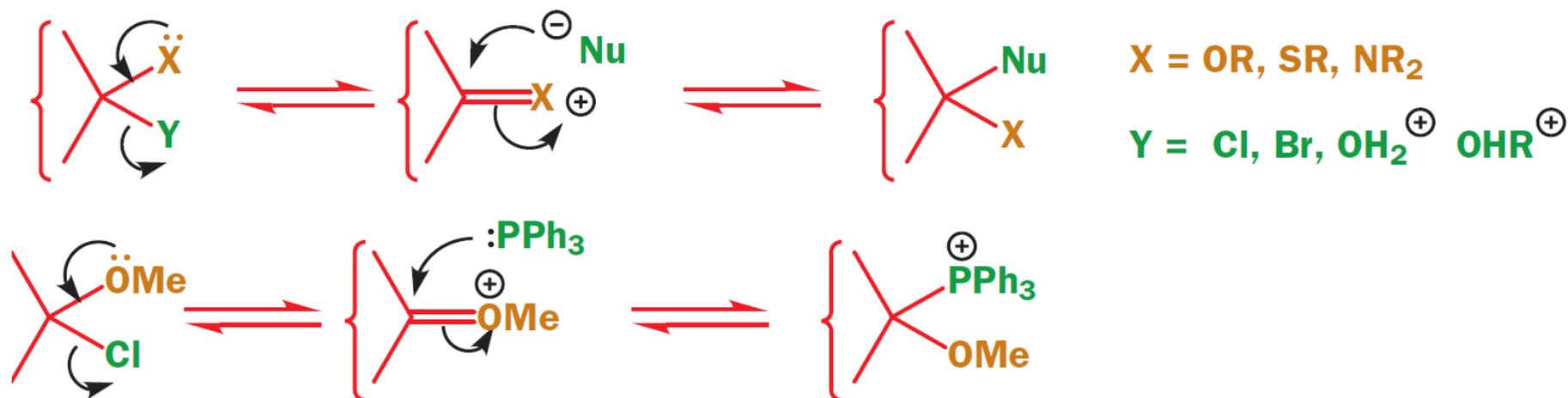
hydrolysis of acetals – S_N1 mechanism for the first step



Exercício: Sugira se a seguinte reação ocorre via S_N1 ou S_N2 .



Perceba que o mecanismo S_N1 é bastante geral e é utilizado na formação de inúmeras classes de compostos.



Quando a reação envolve a saída de um bom GS como os halogênios, não há necessidade de catálise ácida. Porém, GS contendo **N**, **O**, **S** precisam da presença de uma fonte protônica.

Resumo – Carbocátions em S_N1

Table 17.9 Stable carbocations as intermediates in S_N1 reactions

Type of cation

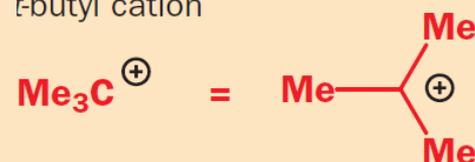
Example 1

Example 2

simple alkyl

tertiary (good)
t-butyl cation

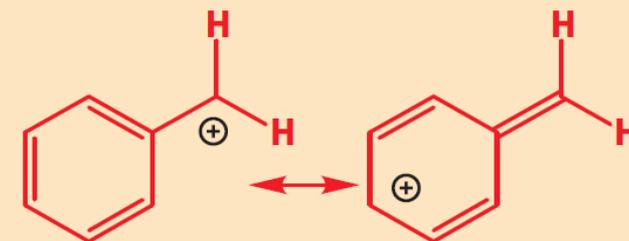
secondary (not so good)
i-propyl cation



conjugated

allylic

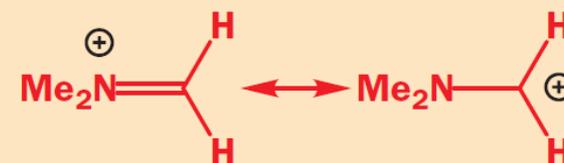
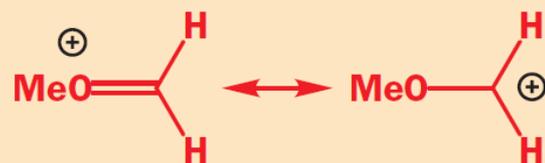
benzylic



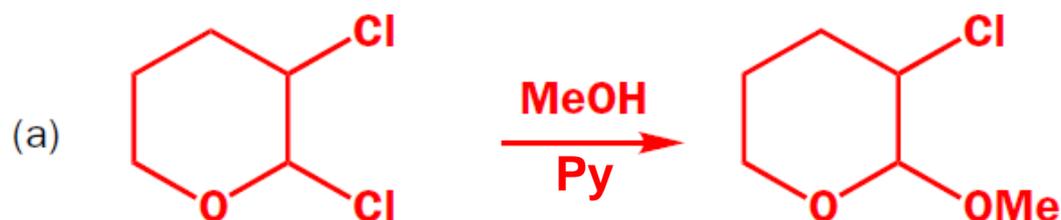
heteroatom-stabilized

oxygen-stabilized(oxonium ions)

nitrogen-stabilized

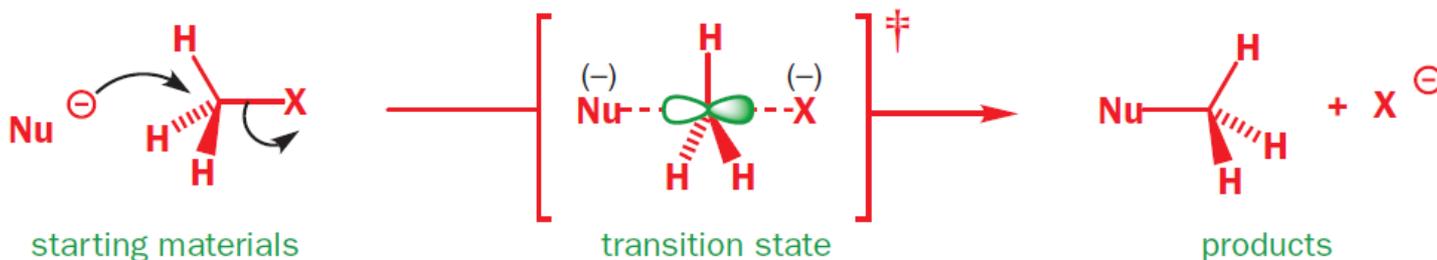


Exercícios: desenhe o mecanismo para as seguintes reações (S_N2 ou S_N1) e diga o porquê da utilização de meio básico em (a) e ácido em (b).



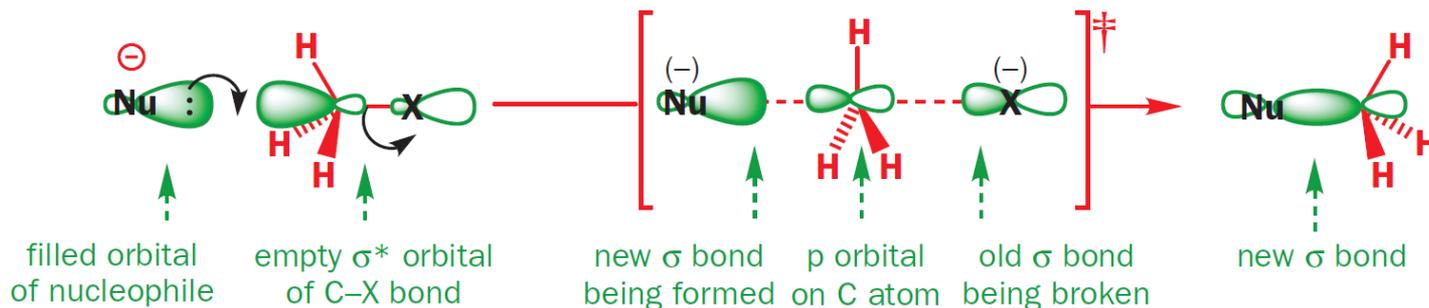
A reação S_N2

O ataque do nucleófilo numa reação S_N2 ocorre necessariamente pelo lado oposto do GS. Grupos alquila/arila grandes dificultam a chegada do nucleófilo ao carbono eletrofílico. Essa dificuldade é aumentada existindo maior número de substituintes alquila/arila. Assim, a reação passa a ser favorecida por S_N1.



Perceba que o ET das reações S_N2 é bipirâmide trigonal ocorrendo inversão. Essa observação é importante quando o substrato é quiral.

Em termos de orbitais moleculares

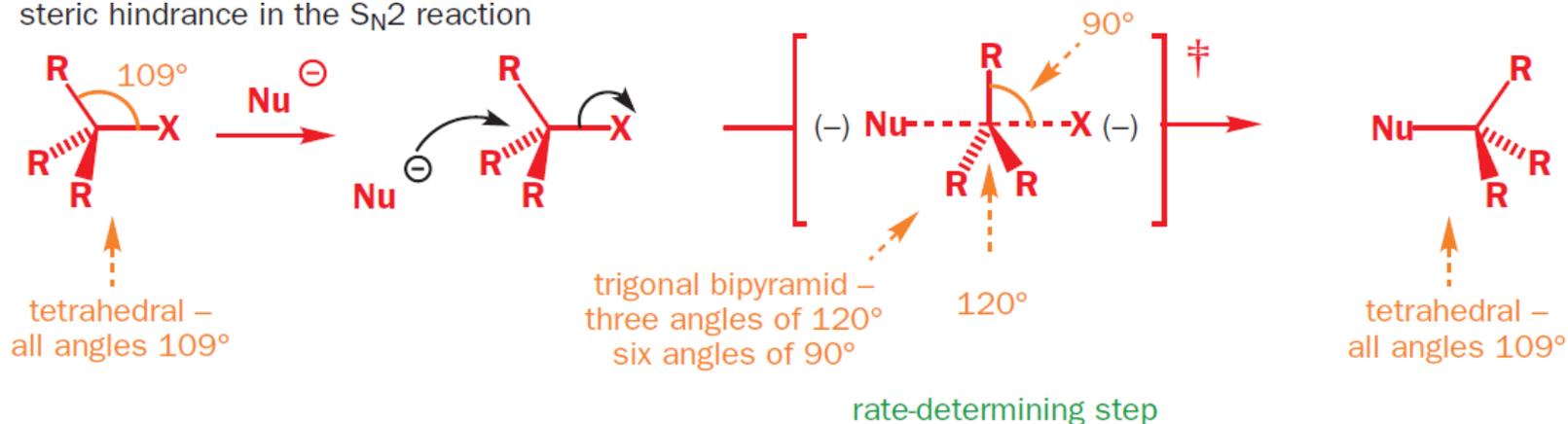


Impedimento Estérico

Considerações para ET no mecanismo S_N2

Além da dificuldade encontrada pelo nucleófilo chegar ao núcleo quando existem mais substituintes, a presença de grupamentos grandes aumenta a energia do ET. Perceba que no ET os grupos Rs grandes ficam a 90 ° do Nu e X (GS), enquanto nos reagentes os ângulos são de 109 ° (C tetraédrico – SP³).

steric hindrance in the S_N2 reaction



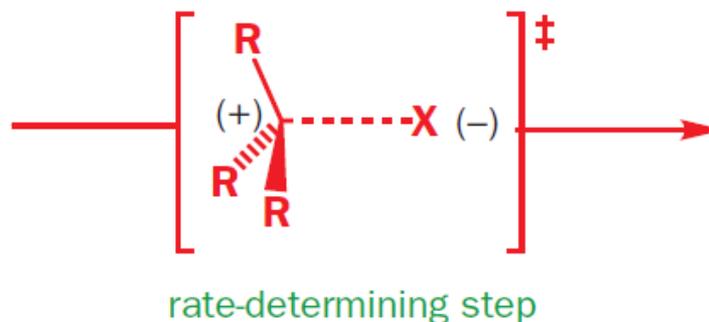
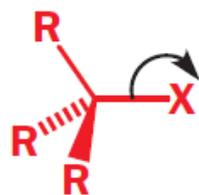
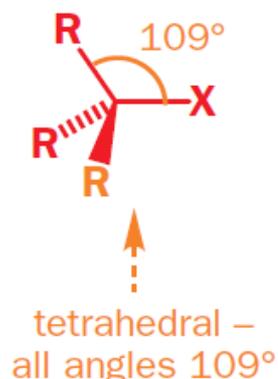
- methyl: CH₃–X: very fast S_N2 reaction
- primary alkyl: RCH₂–X: fast S_N2 reaction
- secondary alkyl: R₂CH–X: slow S_N2 reaction

Impedimento Estérico

Considerações para ET no mecanismo S_N1

No mecanismo S_N1, os grupamentos R volumosos estão a 109 ° no reagente, bem como no ET. Este ângulo aumenta para 120 ° facilitando a acomodação desses grupos e diminuindo a energia do carbocátion intermediário formado.

steric acceleration in the S_N1 reaction

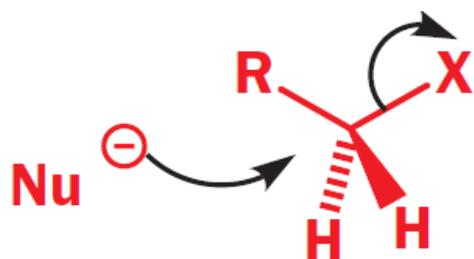


planar trigonal –
three angles 120°



A reação S_N2

Grupos metila e grupamentos alquílicos primários (sem heteroátomos vizinhos) sempre reagem via S_N2, não somente pela impossibilidade de formarem carbocátions, mas também pela facilidade que o nucleófilo encontra em transpor hidrogênios.



Metodologia comum para preparação de éteres

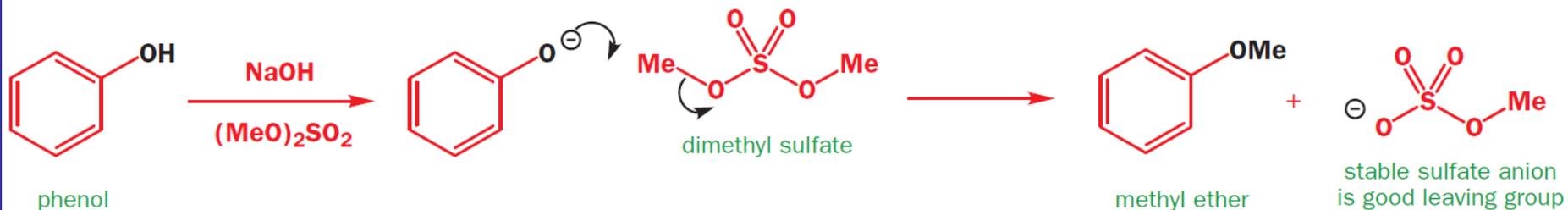


NaH: Base
suficientemente forte
para deprotonar álcoois

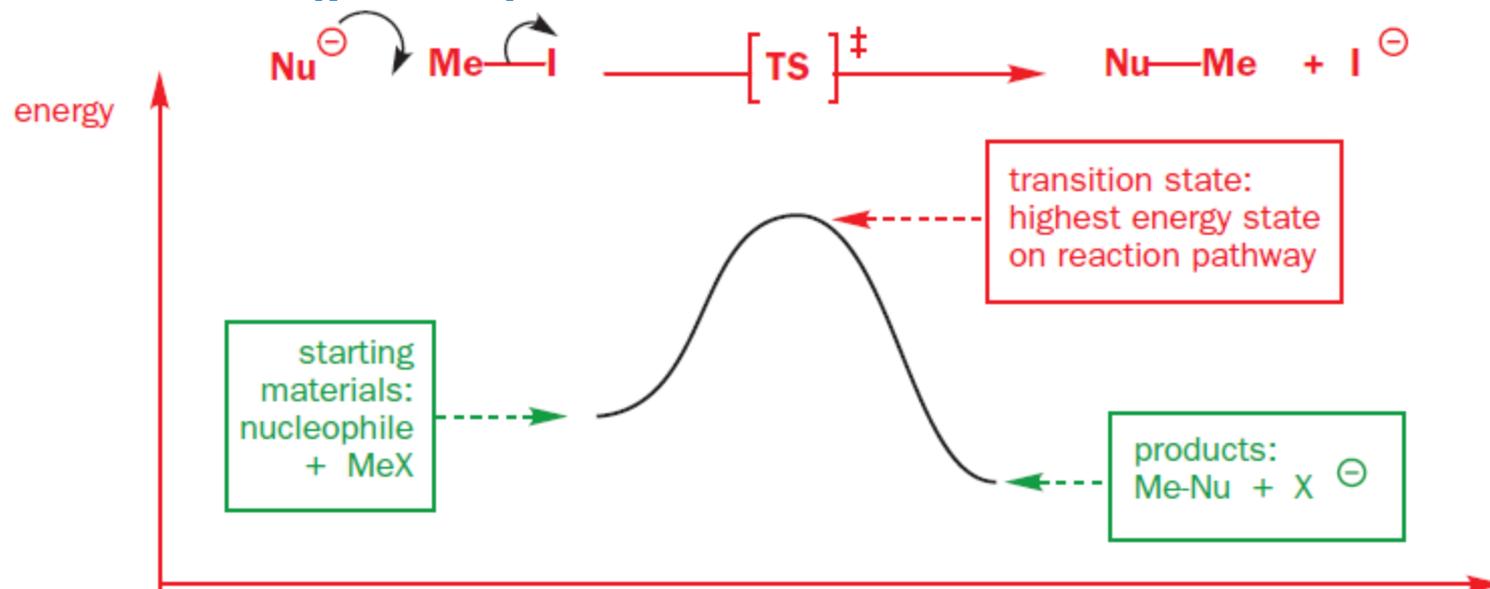
pKa H₂ = 36

A reação S_N2 - Éteres

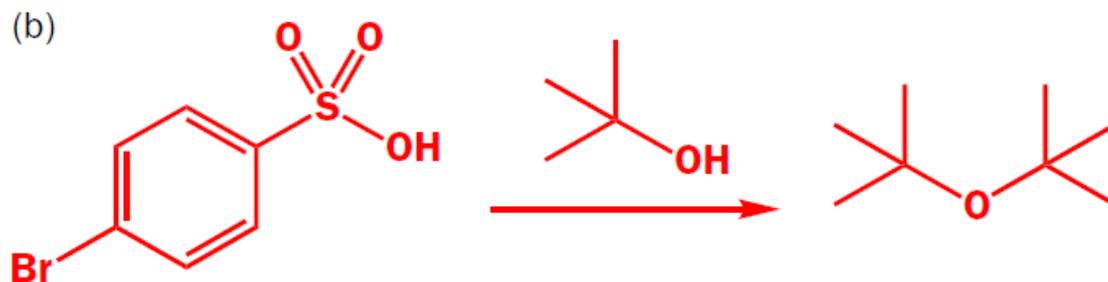
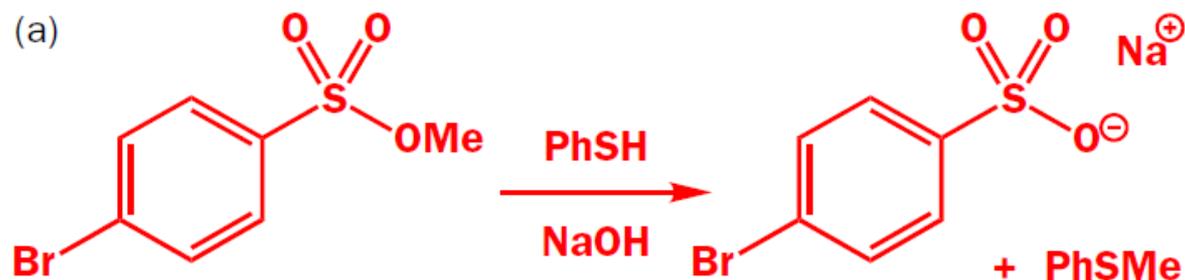
Éteres aromáticos podem ser preparados exatamente pelo mesmo mecanismo.



Neste caso NaOH é uma base suficientemente forte para remover o proton do fenol (pKa 10).

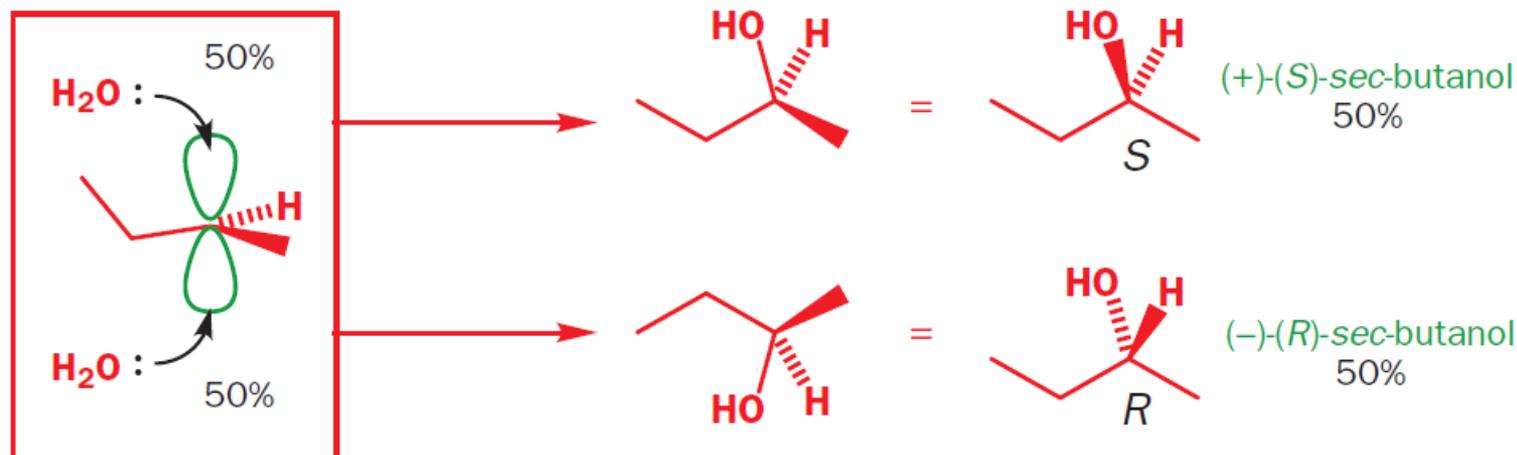
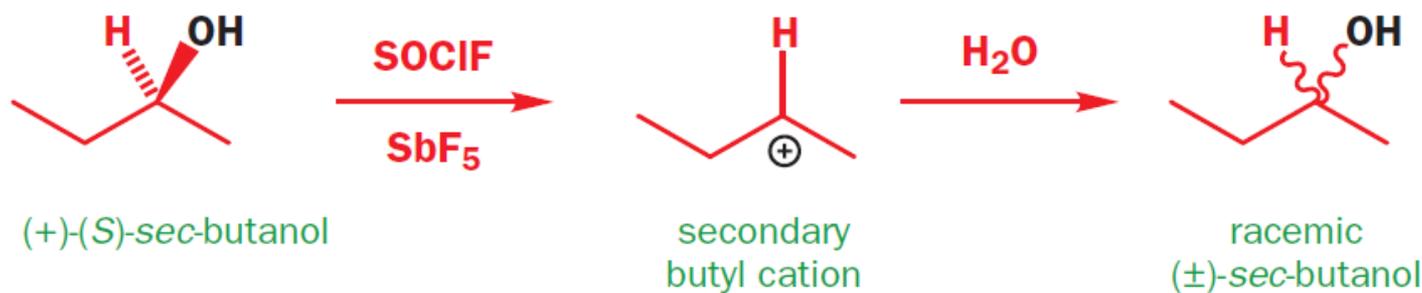


Exercício: sugira um mecanismo para as seguintes reações e comente sua escolha entre S_N1 ou S_N2 .



Estereoquímica da Substituição

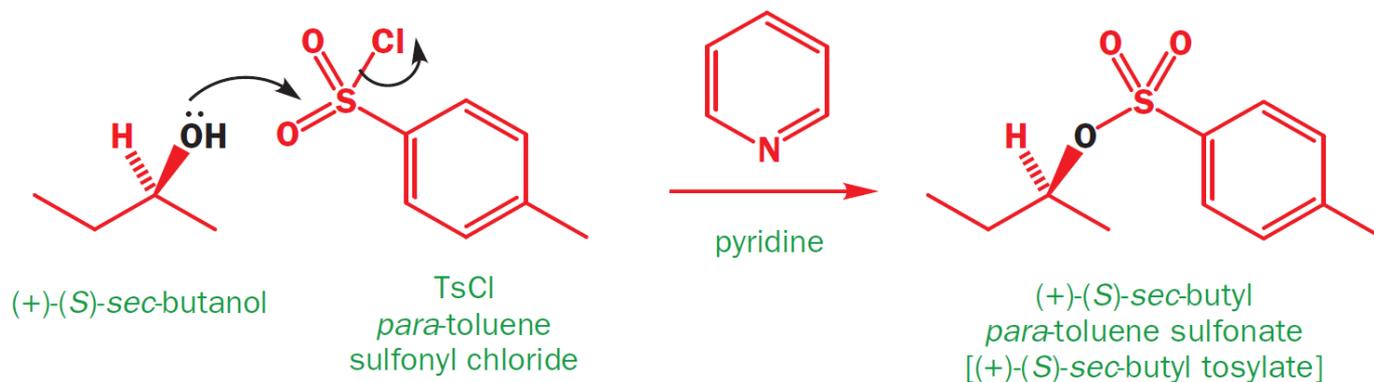
Quando o (+)-*S*-sec-butanol é tratado nas condições de Olah tem-se a formação de um carbocátion estável.



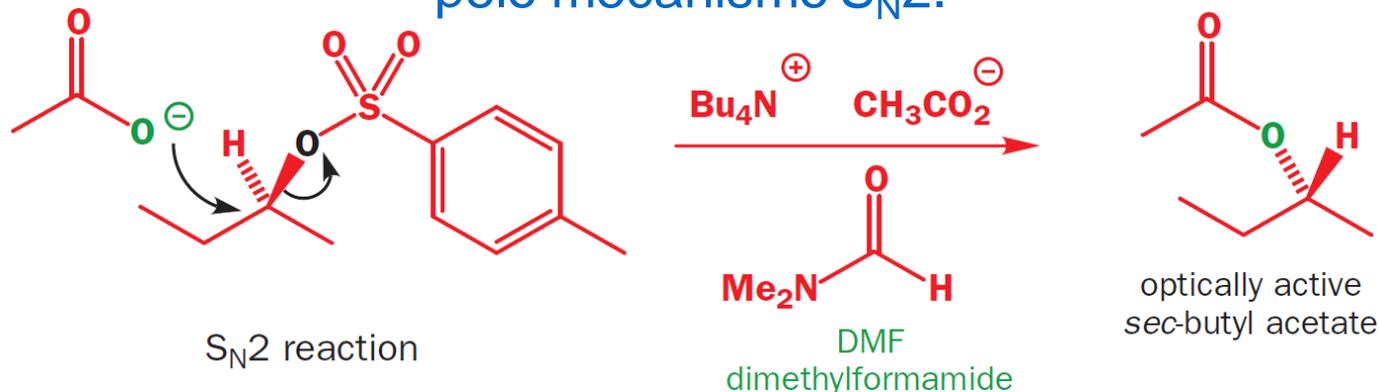
O ataque nucleofílico pode ocorrer por ambas as faces do carbocátion formado. Assim, a quiralidade do reagente é perdida.

Estereoquímica da Substituição

Porém, ao transformar o (*S*)-*sec*-butanol em seu respectivo tosilato cria-se um bom grupo de saída.

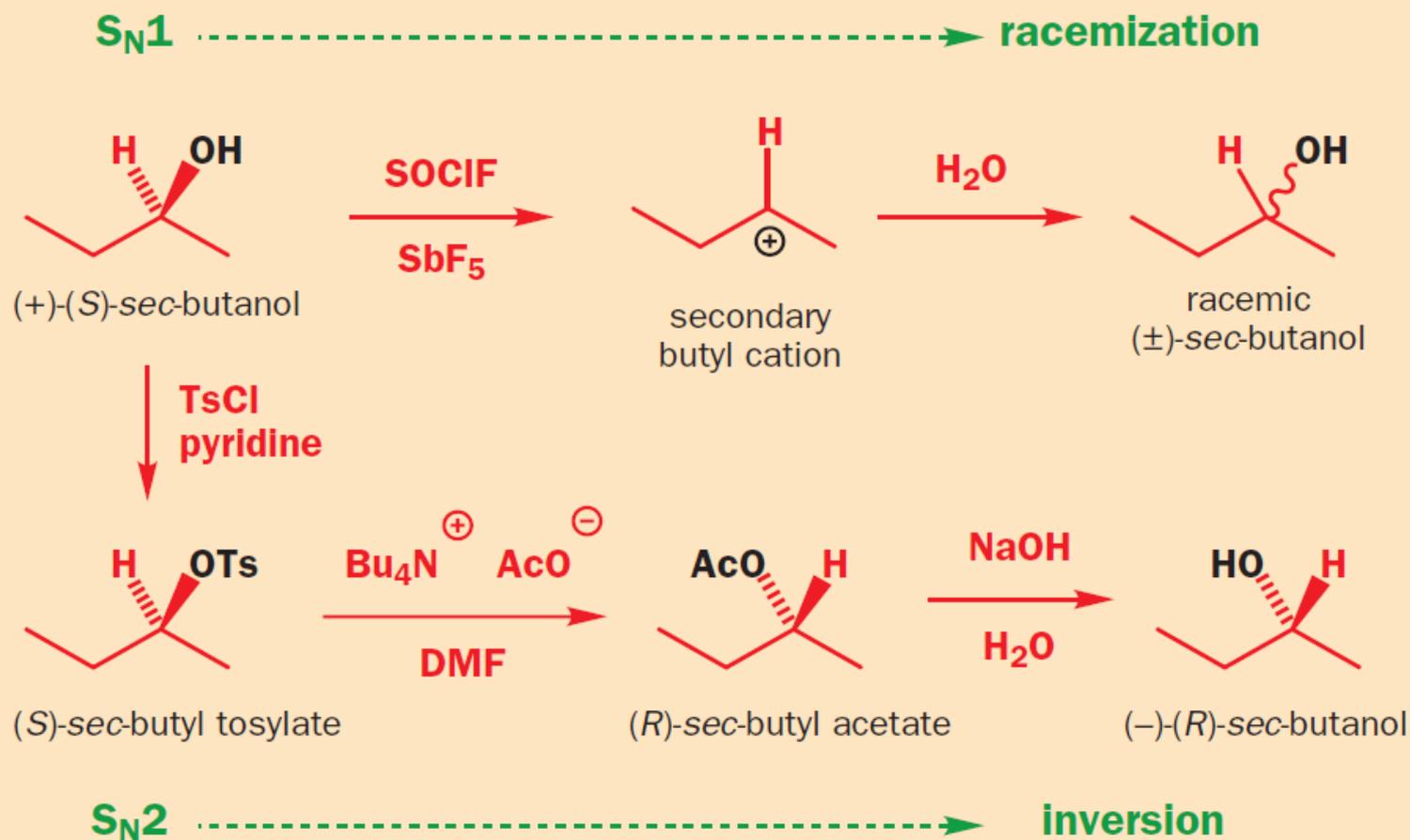


Portanto, ocorre o ataque nucleofílico com inversão de configuração pelo mecanismo S_N2 .



Conclusão Estereoquímica

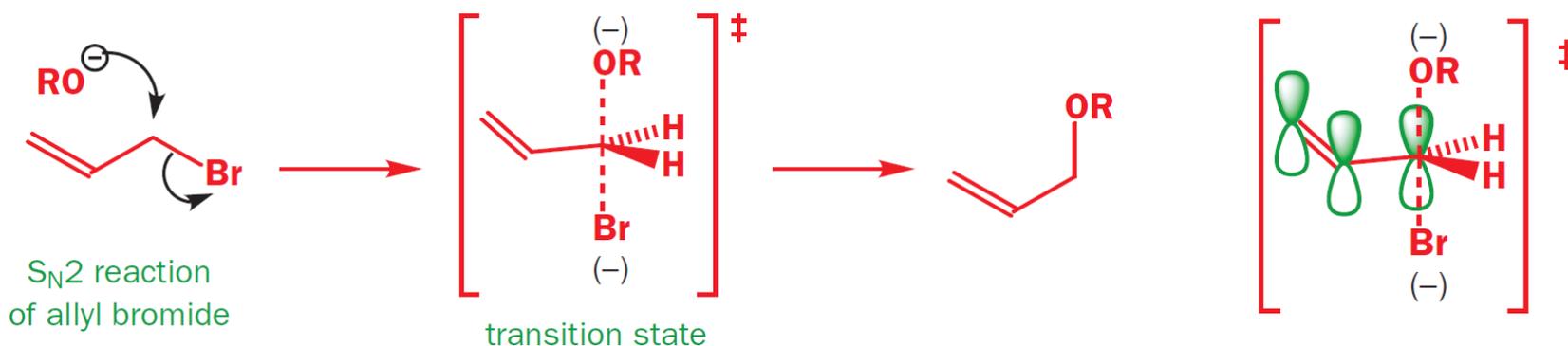
- The S_N2 reaction goes with inversion of configuration at the carbon atom under attack but the S_N1 reaction generally goes with racemization



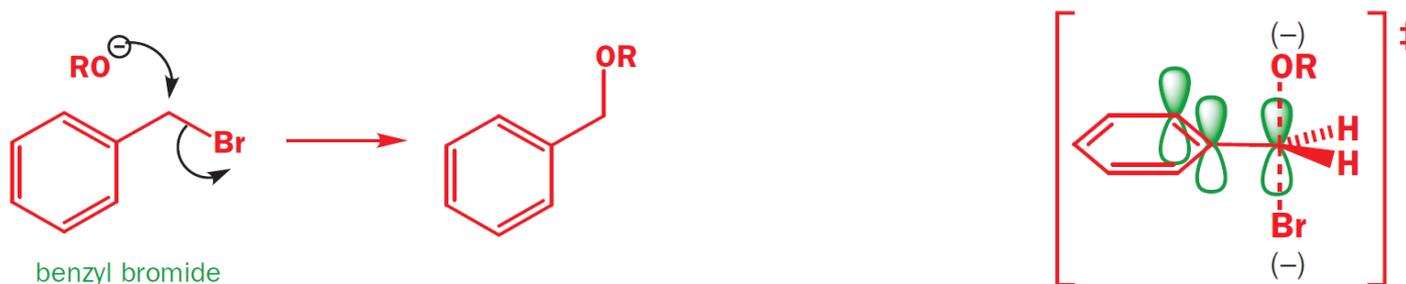
Variações estruturais e Mecanismos

S_N2

Brometos de alila também podem reagir via S_N2 , pois o estado de transição é estabilizado pela conjugação π com a dupla.

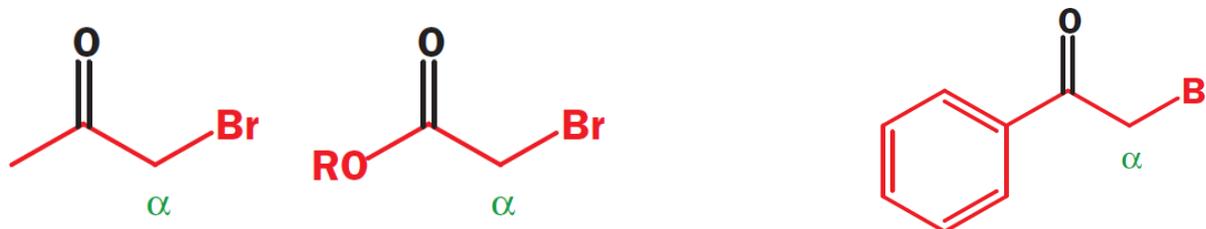


De modo semelhante a fenila estabiliza o ET em sistemas benzílicos.



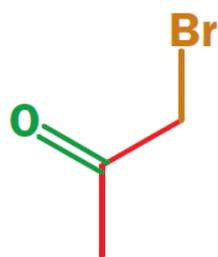
Portanto, é importante levar-se em consideração as condições experimentais para definição do mecanismos S_N1 vs S_N2 .

Compostos α -bromo carbonílicos

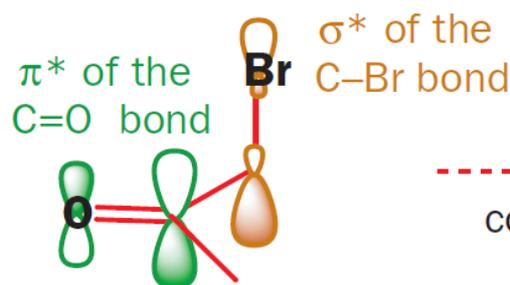


Elétrons no orbital p podem conjugar com o centro eletrofílico a fim de estabilizá-lo. Como consequência, há uma diminuição da energia dos respectivos LUMOs (π^* e σ^*) facilitando o ataque nucleofílico.

orbitals of:

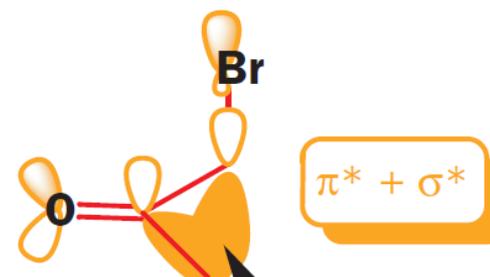


two LUMOs



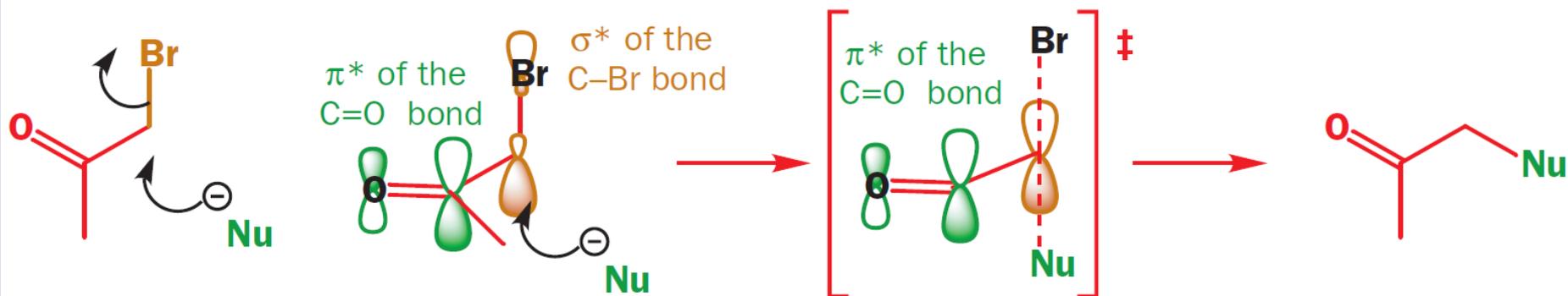
combine

new molecular LUMO

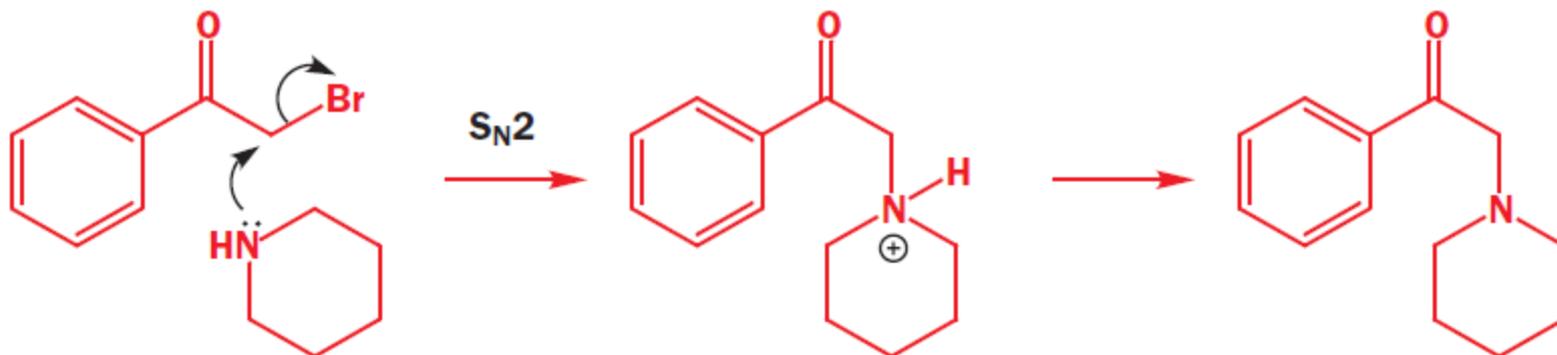


nucleophilic attack occurs easily here

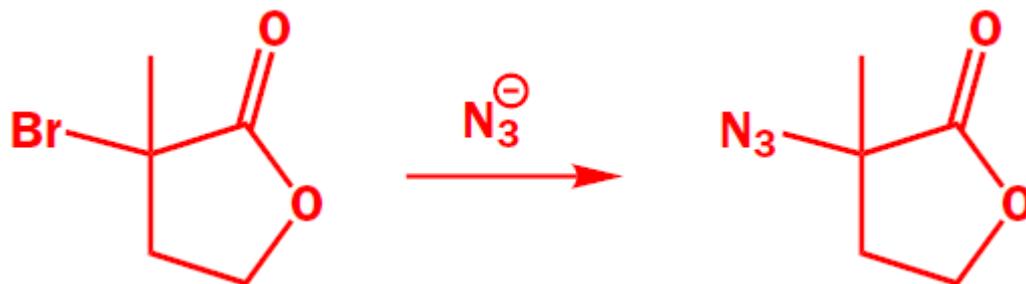
O ataque nucleofílico pode ocorrer tanto na carbonila, quanto no carbono α . Porém, o ataque a carbonila é reversível.

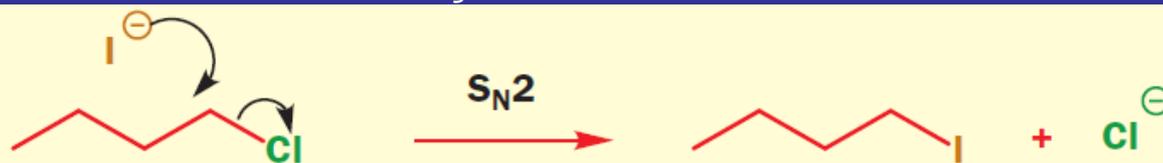


Síntese de amino-cetonas as quais são bastante utilizadas em síntese de drogas.



Exercício: explique se a presente reação deve ocorrer via S_N1 ou S_N2 .





Alkyl chloride

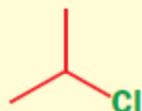
Relative rate

Comments



200

least hindered alkyl chloride

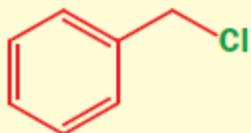


0.02

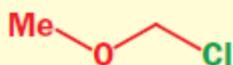
secondary alkyl chloride; slow because of steric hindrance



79

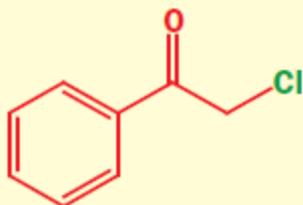
allyl chloride accelerated by π conjugation in transition state

200

benzyl chloride slightly more reactive than allyl: benzene ring better at π conjugation than isolated double bond

920

conjugation with oxygen lone pair accelerates reaction



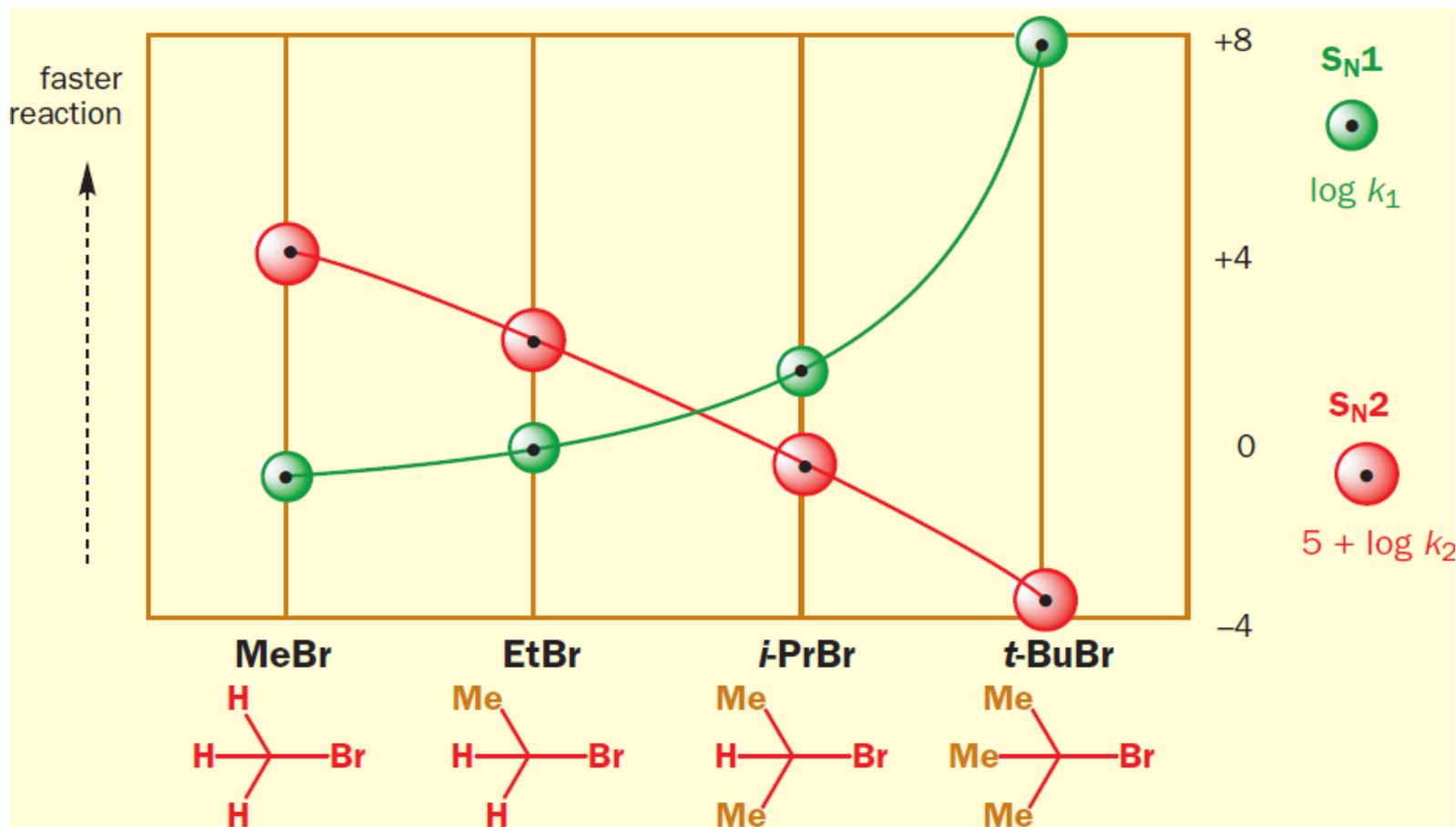
100 000

conjugation with carbonyl group much more effective than with simple alkene or benzene ring. These α -carbonyl halides are the most reactive of all

Obs.: os dados dessa tabela mostram apenas uma tendência! Há uma diferença de 10 milhões de vezes nela!

S_N1 vs S_N2

Comparação entre uma reação seguir um mecanismo S_N1 ou S_N2 . Perceba que o brometo-*t*-butílico (até) poderia seguir o mecanismo S_N2 , porém o mecanismo S_N1 é tão mais rápido que a reação via S_N2 não tem chance de acontecer.



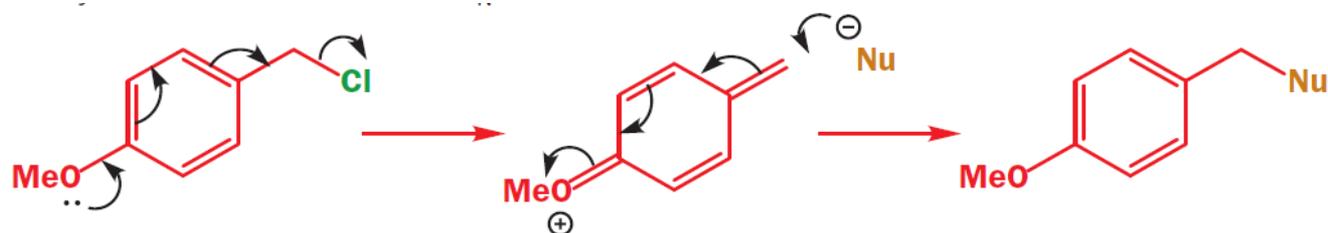
Resumo S_N1 vs S_N2

Type of electrophilic carbon atom	S _N 1 reaction	S _N 2 reaction
methyl (CH ₃ -X)	no	very good
primary alkyl (RCH ₂ -X)	no	good
secondary alkyl (R ₂ CH-X)	yes	yes
tertiary alkyl (R ₃ C-X)	very good	no
allylic (CH ₂ =CH-CH ₂ -X)	yes	good
benzylic (ArCH ₂ -X)	yes	good
α-carbonyl (RCO-CH ₂ -X)	no	excellent
α-alkoxy (RO-CH ₂ -X)	excellent	good
α-amino (R ₂ N-CH ₂ -X)	excellent	good

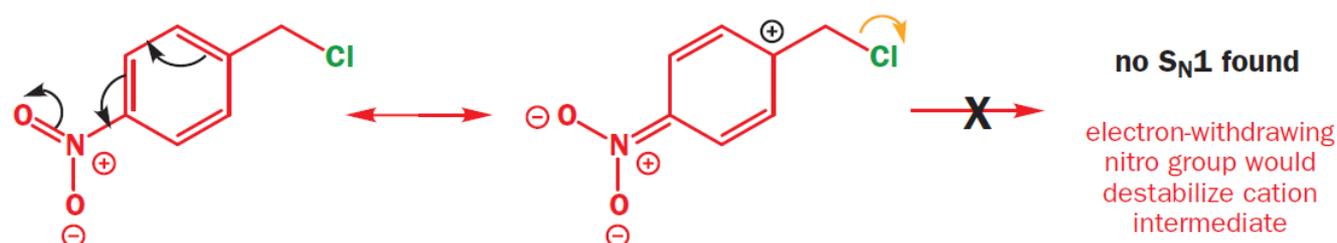
Fatores como escolha do **solvente** e **substituintes** no substrato favorecem um dos mecanismos quando há possibilidade de mais de um.

Substituintes que favorecem S_N1 ou S_N2

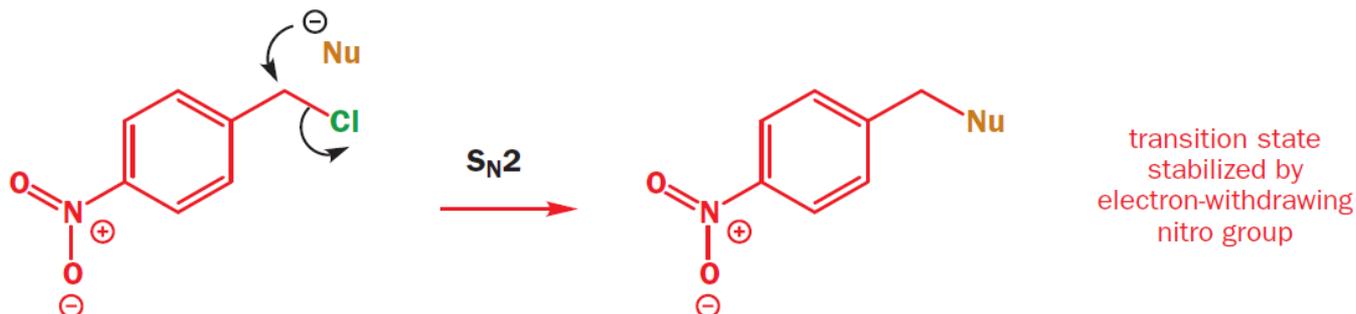
Cloreto benzílico que favorece um mecanismo S_N1



Cloreto benzílico que desfavorece um mecanismo S_N1



Cloreto benzílico que favorece um mecanismo S_N2



Efeito do Solvente

Na solvatação de compostos polares, ou do estado de transição, três fatores são importantes:

Polaridade: simples medida do momento de dipolo. A terminação positiva do dipolo (+) estabiliza completamente ou parcialmente ânions e a terminação negativa (-) do dipolo estabiliza completamente ou parcialmente cátions.

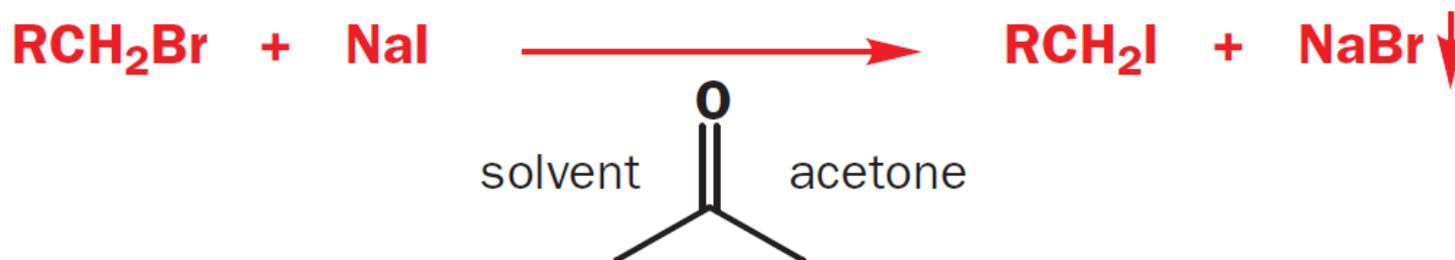
Doação eletrônica dos **pares de elétrons de heteroátomos** para centros catiônicos.

Ligações de hidrogênio: estabilizam completamente ou parcialmente ânions.

Efeito do Solvente

Numa S_N1 solventes polares irão ajudar a solvatar o intermediário a ser formado deslocando o equilíbrio para sua formação.

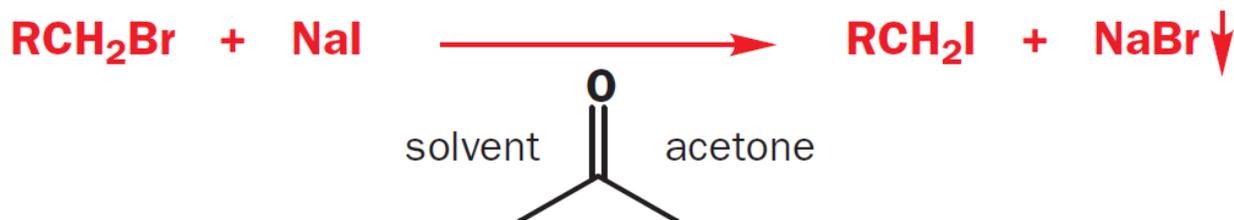
Para uma S_N2 nem sempre é tão fácil perceber o porquê que um solvente polar pode acelerar a reação.



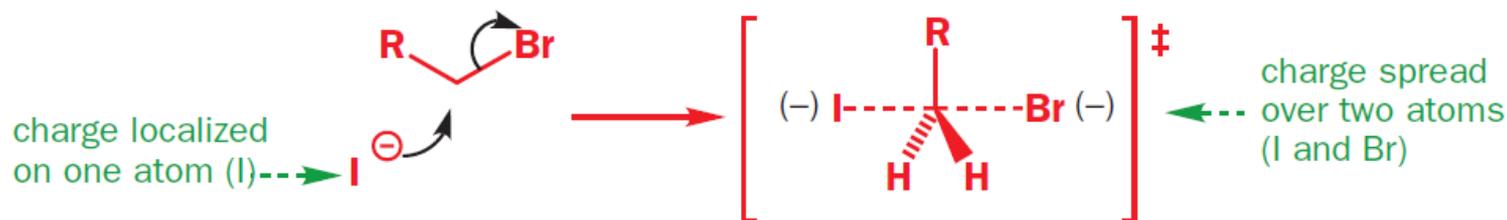
Por que acetona foi escolhida como solvente para esta reação?

Efeito do Solvente

A maioria das reação S_N2 utilizam um ânion como nucleófilo. Solvente polares solvatam o ânion formado diminuindo a velocidade reacional.



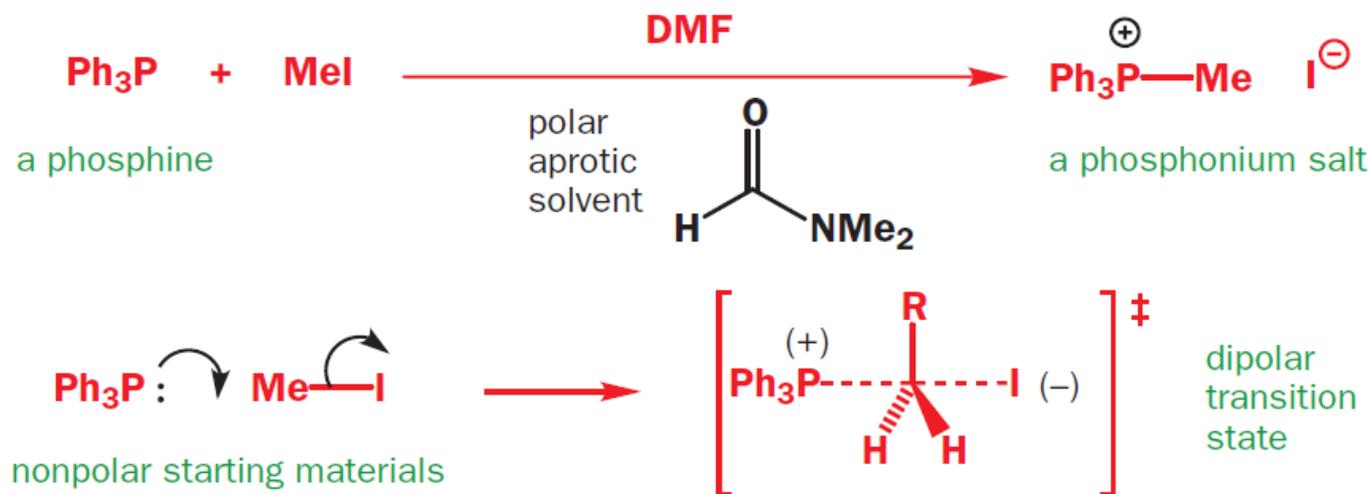
Solventes apolares podem ajudar a estabilizar o ET (não há carga, ou separação de cargas), porém desestabilizam o reagente nucleofílico a ser formado.



E ainda, nesta reação acima o emprego de acetona como solvente ajuda a deslocar o equilíbrio para o produto, pois o NaBr é insolúvel neste solvente.

Efeito do Solvente

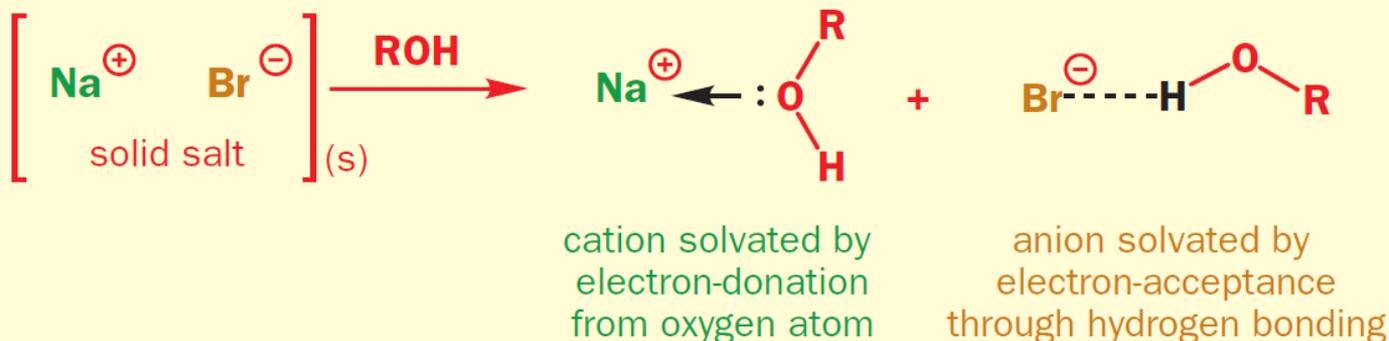
Quando os reagentes são neutros e o produto a ser formado é iônico, DMF (dimetilformamida) passa a ser uma excelente escolha como solvente em reações S_N2 .



DMF é um solvente polar aprótico que ajuda a estabilizar o ET (neste caso, apresenta separação de cargas) diminuindo sua energia. Portanto, a escolha do solvente adequado para cada reação S_N2 precisa ser analisado com cuidado.

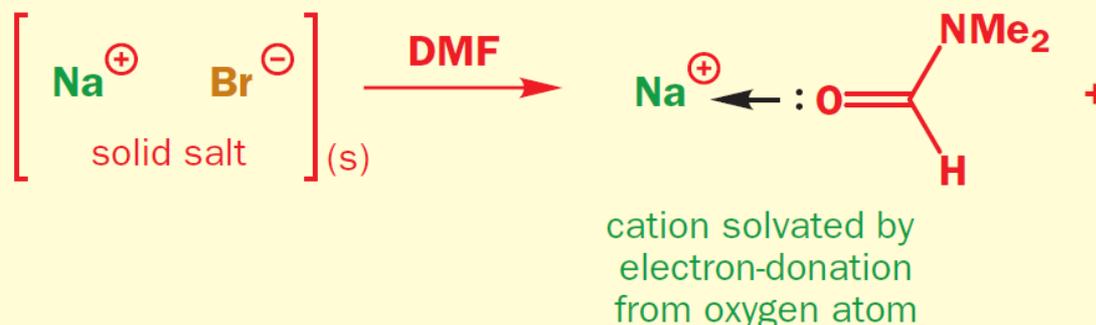
Solventes polares (a)próticos

Solventes polares apróticos solvatam apenas o cátion, porém o ânion permanece livre para agir como nucleófilo. Solventes polares próticos solvatam ambos o cátion e o ânion.



there are more than the one solvent molecule shown for each ion

solvation of salts by polar aprotic solvents



anion not solvated - no hydrogen bonding is possible
 the anion is "naked" and hence more nucleophilic

Grupo de Saída

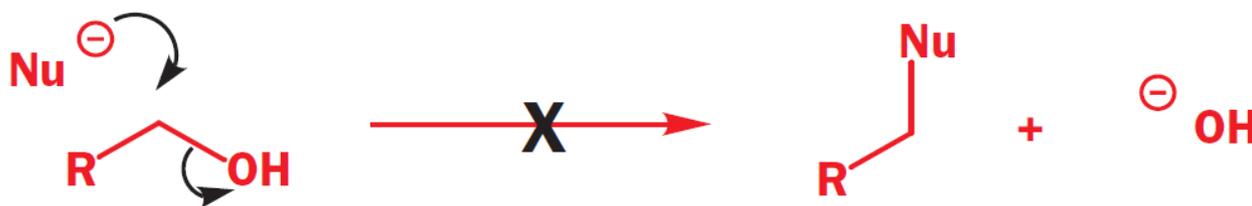
Tanto em reação S_N1 quanto em reações S_N2 a etapa limitante da reação envolve a quebra de ligação para respectiva saída do GS. Perceba que a força desta ligação esta diretamente relacionada com os valores de pK_a .

Halide (X)	Strength of C–X bond, ¹ kJ mol ⁻¹	pK_a of HX
fluorine	118	+3
chlorine	81	-7
bromine	67	-9
iodine	54	-10

SN em Álcoois

(Relembrando)

A substituição nucleofílica em álcoois não é possível, pois OH^- não é um bom grupo de saída.



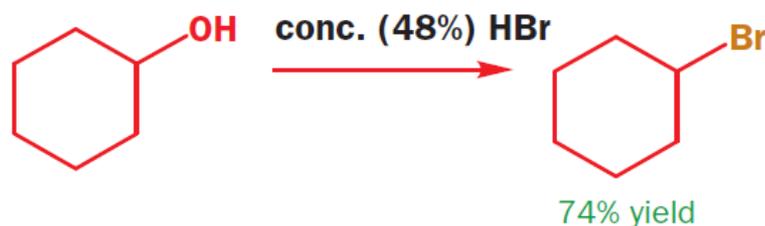
Um nucleófilo pode ser visto também como uma base. Ao se utilizar nucleófilos mais fortes para substituição do OH^- , tem-se a deprotação do álcool formando o alcólato.



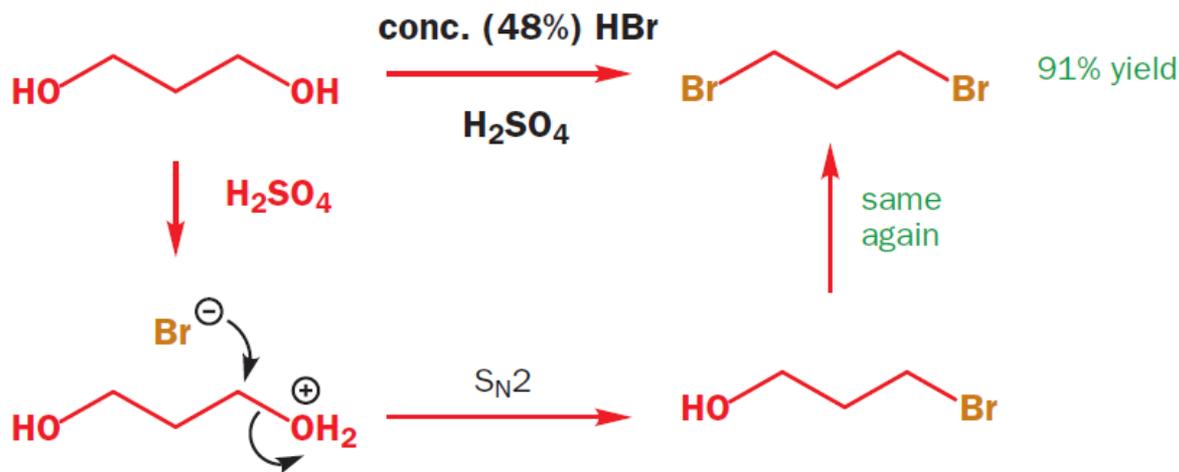
SN em Álcoois

(Relembrando)

Assim, a alternativa é transformar o grupo OH⁻ num melhor grupo de saída, como por exemplo H₂O⁺



Álcoois primarios reagem via S_N1 geralmente produtos com excelente rendimentos.

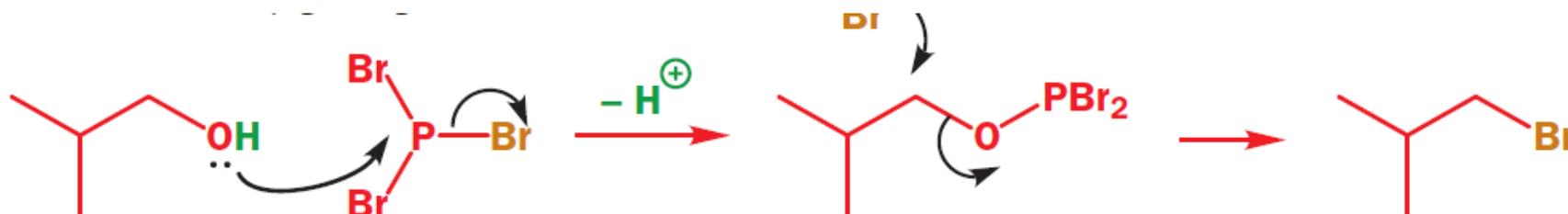


SN em Álcoois

(Outros exemplos)



Existem inúmeras maneiras de transformar a hidroxila em um melhor grupo de saída, uma delas é utilizar um ácido de Lewis como PBr_3



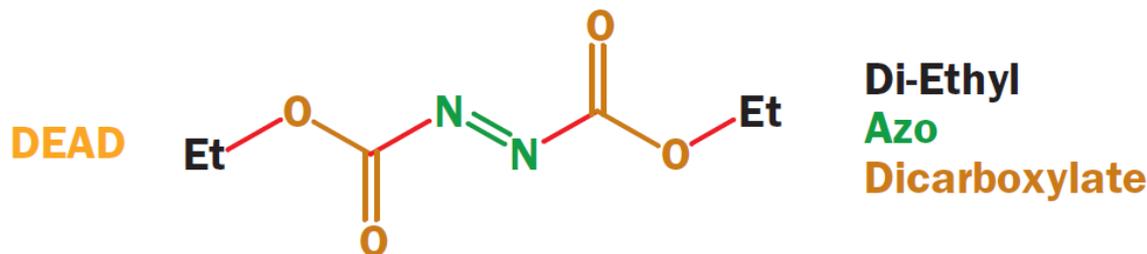
Reação de Mitsunobu

A reação de Mitsunobu é um exemplo de reação moderna de S_N2 a qual utiliza DEAD e trifetilfosfina como reagente.



Nesta reação, tem-se uma competição entre a acidez do álcool e do nucleófilo, bem como a necessidade de quebrar uma ligação C–O forte.

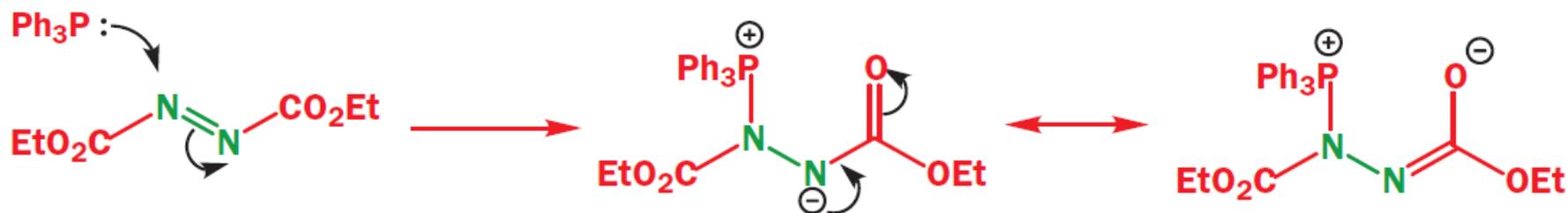
Solução, utilização de um azo-dicarboxilato:



Reação de Mitsunobu

A primeira etapa mostra o ataque nucleofílico do fósforo no nitrogênio do diazo via S_N2 .

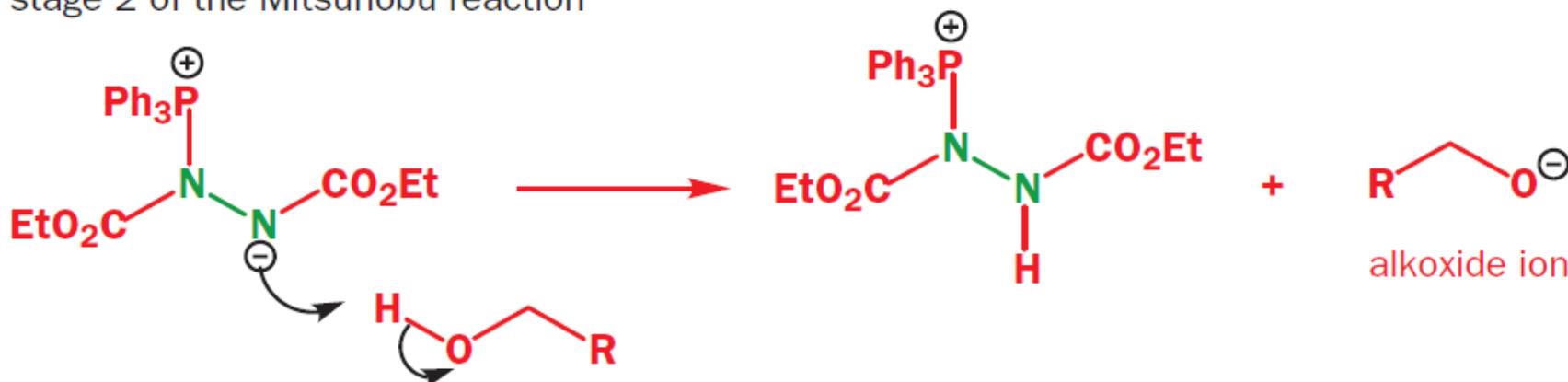
stage 1 of the Mitsunobu reaction



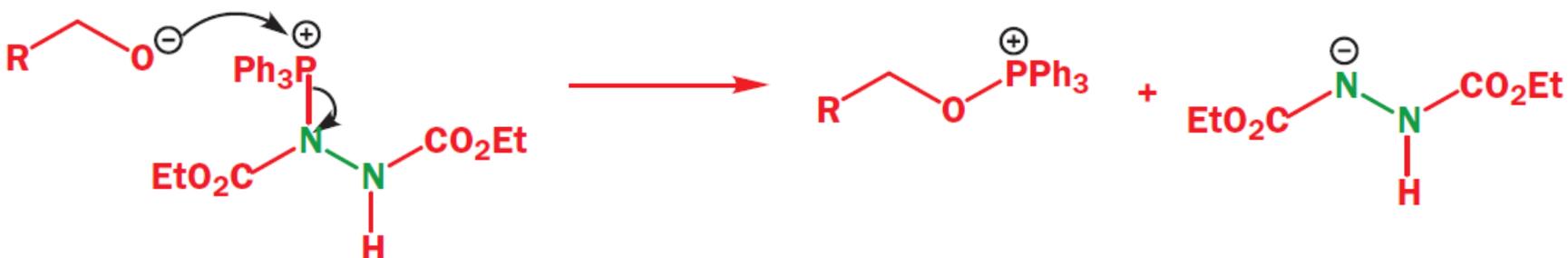
stabilization of the nitrogen anion by the ester group

O nitrogênio negativo é nucleofílico o suficiente para deprotonar o álcool e gerar um alcóxido.

stage 2 of the Mitsunobu reaction

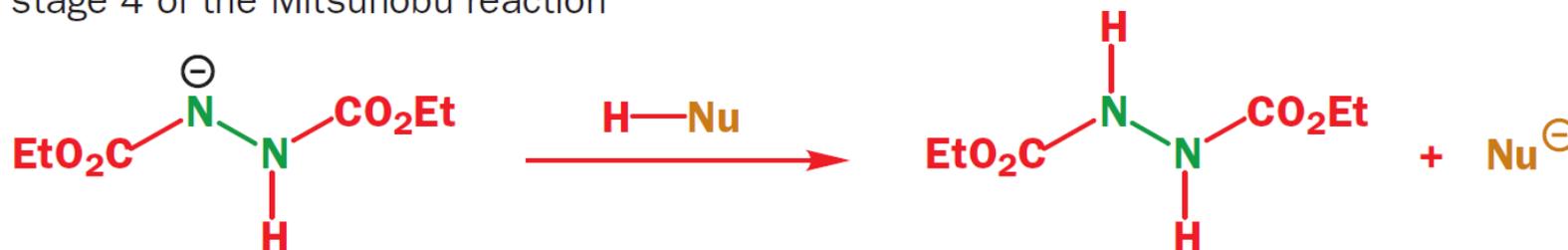


Alcóxido formado ataca o fosforo positivo através de S_N2 formando um novo nitrogênio negativo.



Novamente, nitrogênio negativo é básico o suficiente para deprotonar um nucleófilo gerando um ligação N-H estável

stage 4 of the Mitsunobu reaction



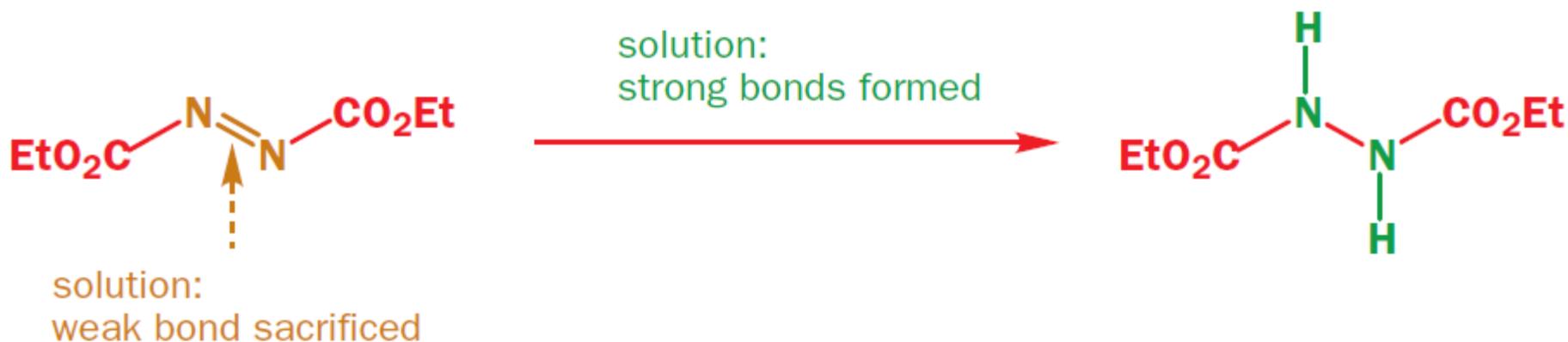
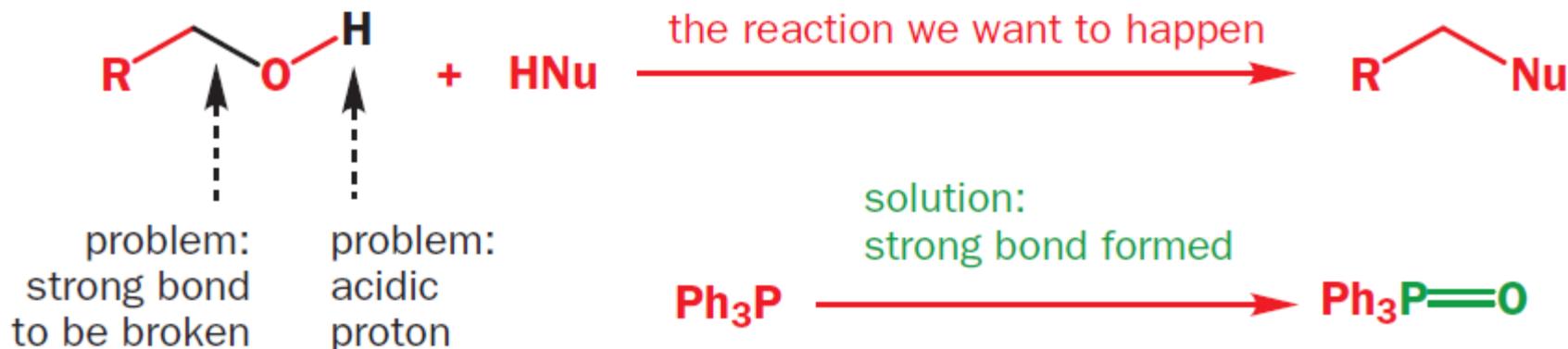
Finalmente, um nucleófilo genérico pode atacar o carbono eletrofílico a partir de uma reação S_N2 .

stage 5 of the Mitsunobu reaction

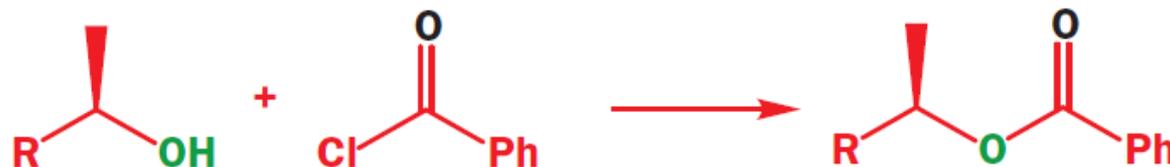


Reação de Mitsunobu

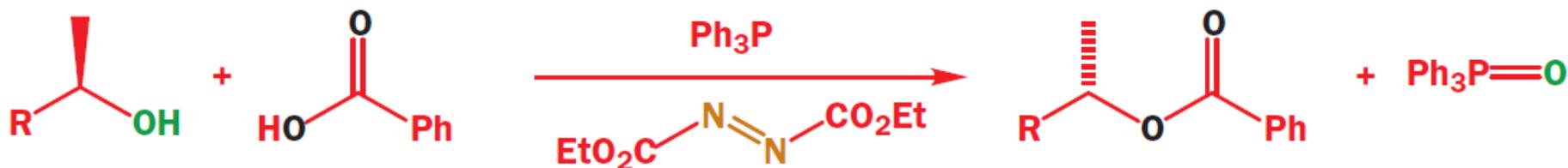
the Mitsunobu reaction – summary



Normalmente, o ataque nucleofílico de um álcool secundário quiral a uma carbonila leva a um éster onde a configuração do carbono α ao oxigênio é mantida.



A grande vantagem da reação de Mitsunobu é que, como esta reação segue um mecanismo S_N2 , álcoois podem ser obtidos com a configuração invertida (usando um álcool como Nu – slide 62).

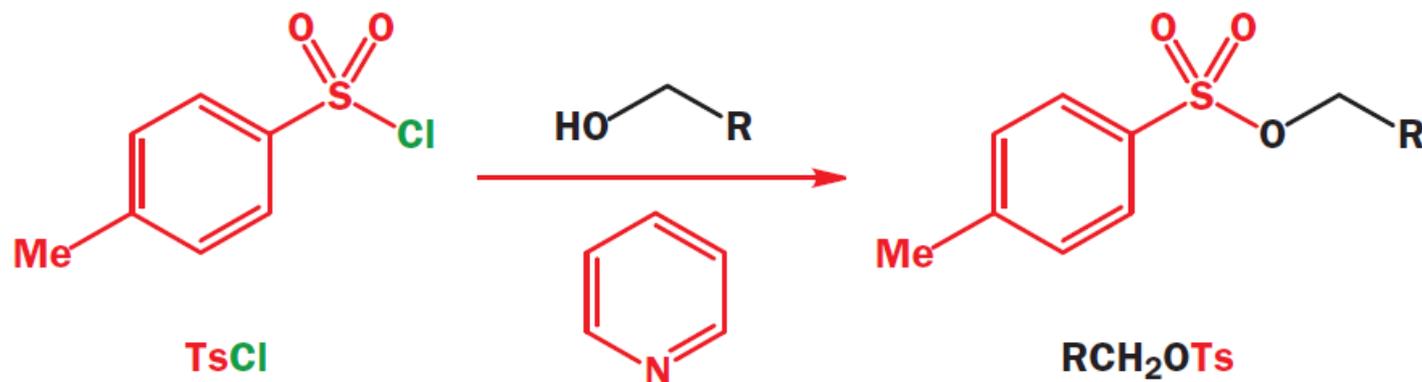


Reação de Mitsunobu é utilizada para substituir a hidroxila de álcoois com inversão de configuração.

Sulfonatos

(Relembrando)

Os GS mais importantes dentre estes utilizados com álcoois são os sulfonatos. Geralmente, os intermediários das reações com PBr_3 são instáveis. No entanto, os derivados de álcoois com de *p*-tolueno sulfonatos são cristalinos.



Cuidado com a nomenclatura!

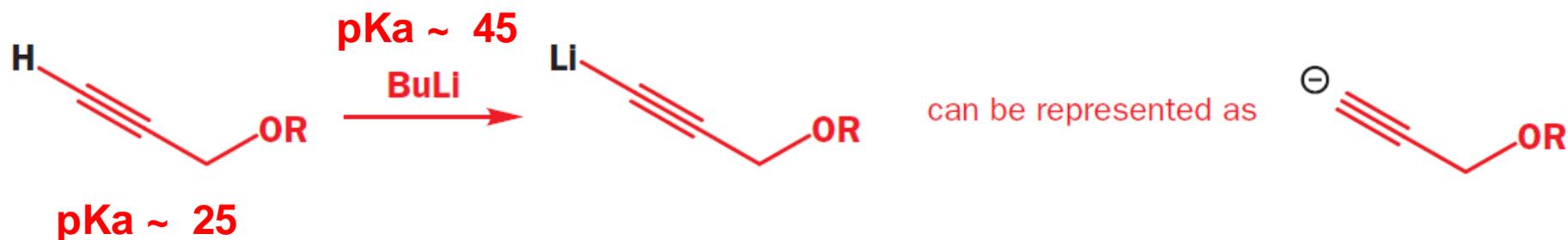
Cloreto de tosila

Alquil *p*-toluenosulfonatos

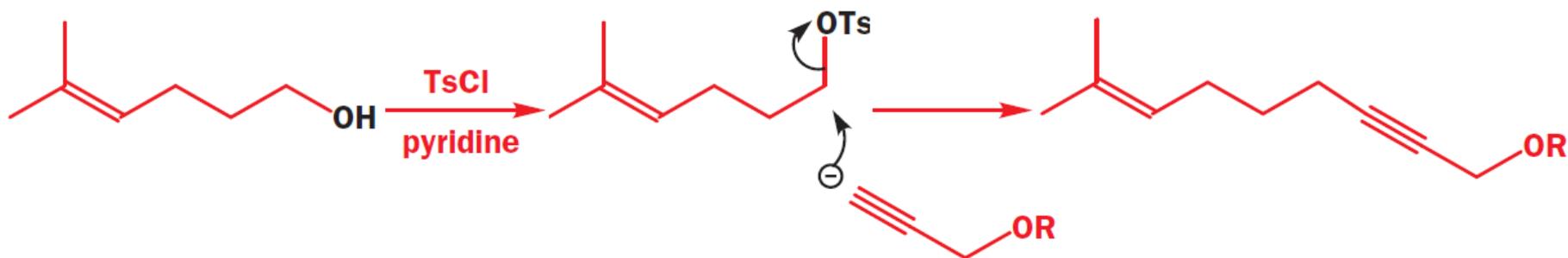
Qual o papel da piridina mesmo???

Organometálicos

n-BuLi facilmente desprotona o derivado alcino para gerar um bom nucleófilo.

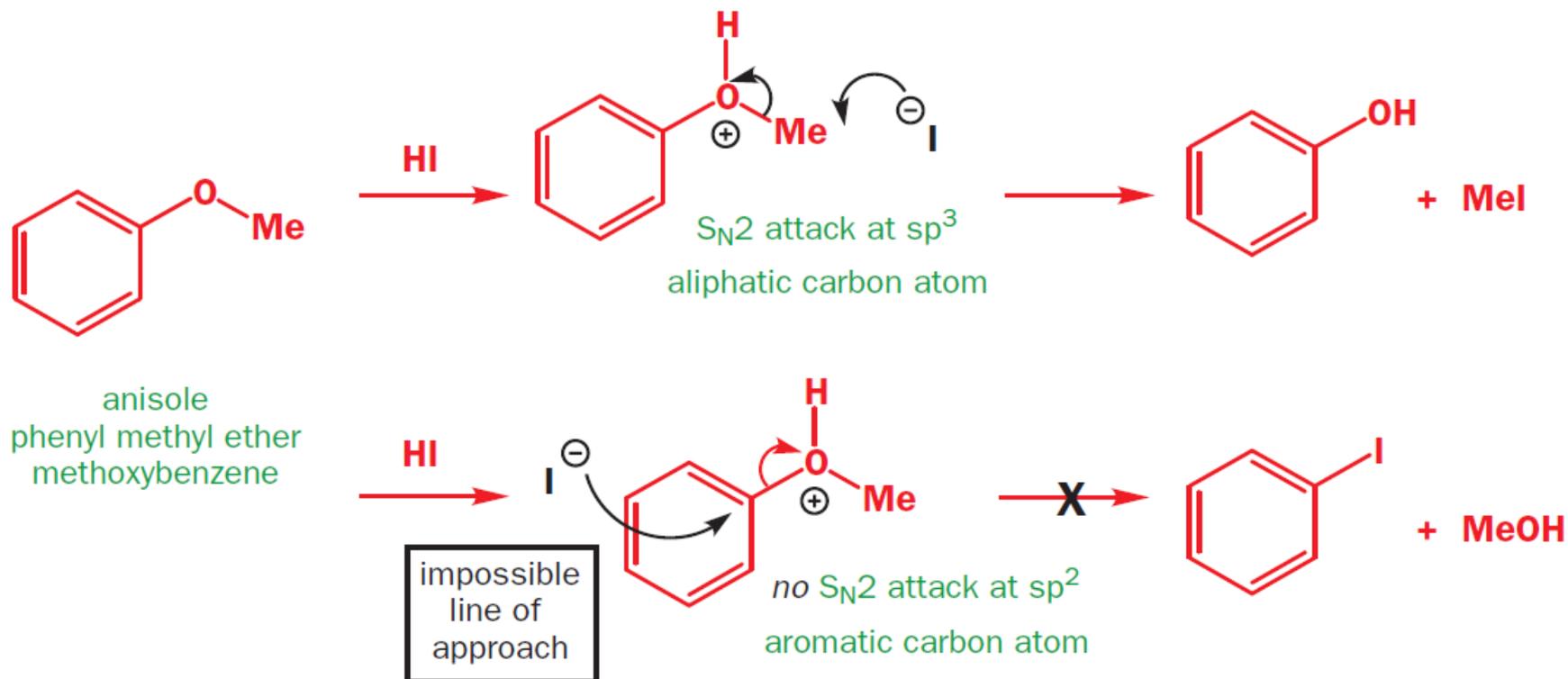


Reagentes organometálicos podem ser utilizados para promover a extensão de cadeia.



Éteres como Eletrófilos

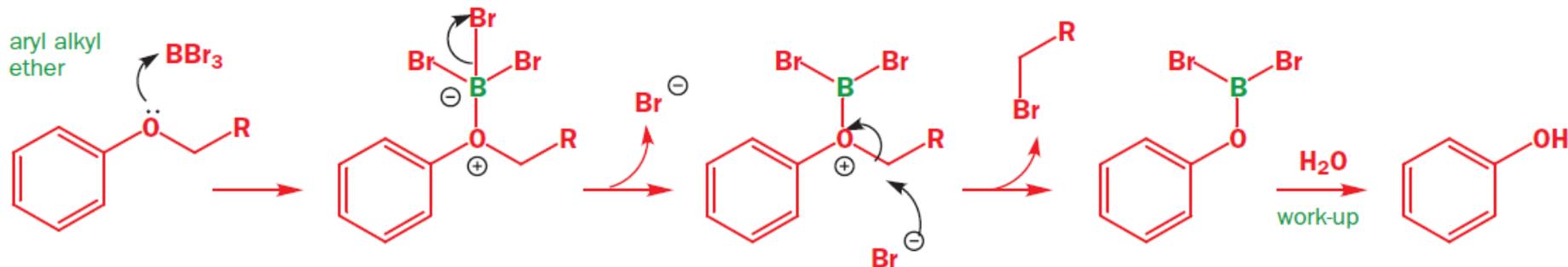
Éteres e THF são utilizados como solventes em reações orgânicas. Portanto, são considerados compostos inertes. No entanto, pode-se torná-los reativos utilizando-se um ácido com contra-íon nucleofílico como HI e HBr.



**Note que a substituição ocorre somente na parte alquílica do éter.
Por que?**

Éteres como Eletrófilos

Além da clivagem por ácidos próticos, ácidos de Lewis também funcionam na clivagem de éteres com BBr_3 .



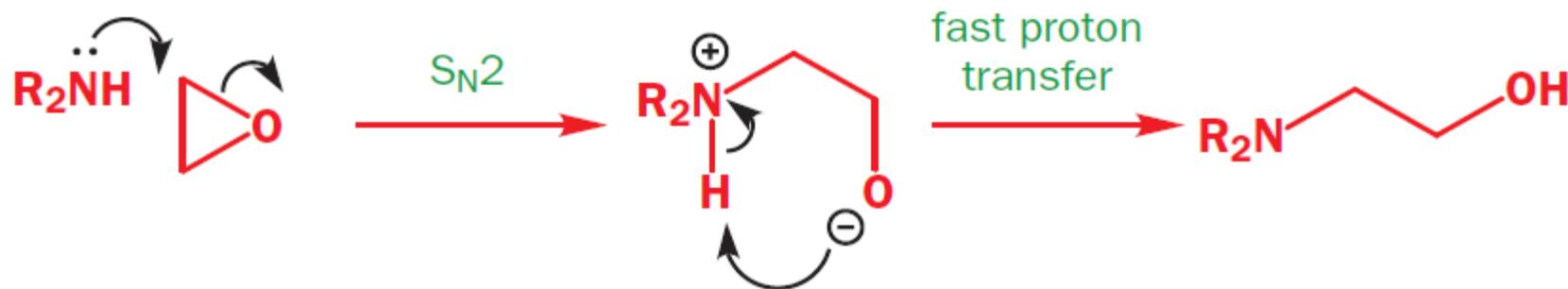
Boro possui um orbital vazio e é atacado pelo oxigênio do éter. Em seguida, o brometo ataca ao íon oxônio formado através de uma $\text{S}_{\text{N}}2$.

Epóxidos

Apesar das propriedades físicas de éteres e epóxidos ser semelhante, epóxidos apresentam grande tensão anelar. Assim, ataque nucleofílico é facilitado a fim de liberar tal tensão.

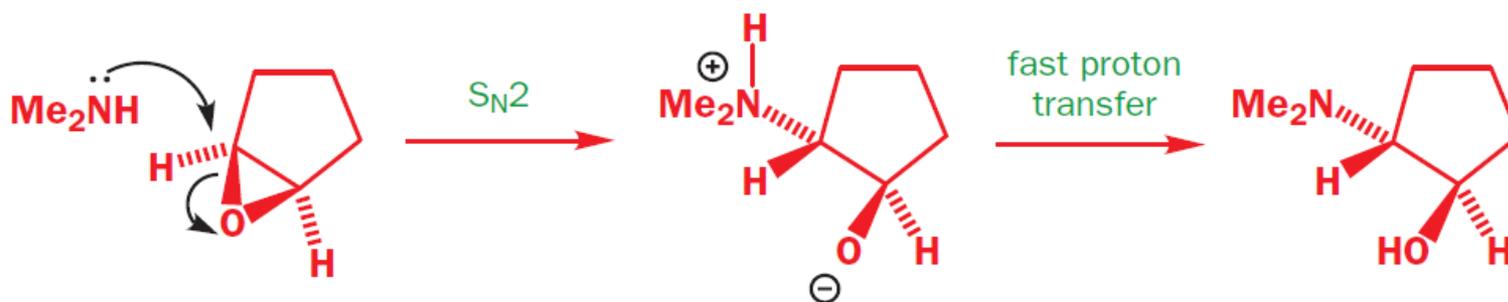


Aminas reagem com epóxidos para gerar aminoálcoois



Epóxidos

Neste exemplo percebe-se facilmente que o mecanismo segue S_N2 com inversão de configuração.



Veremos reações de epóxidos novamente em adições eletrofílicas.

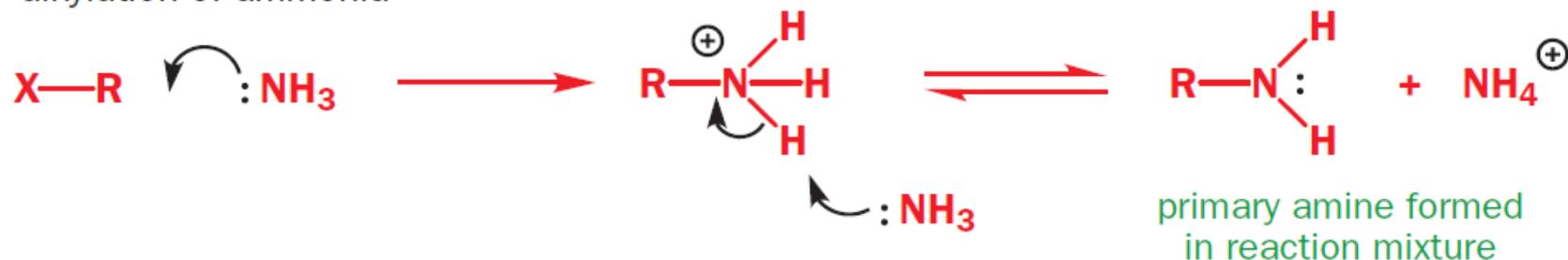
Exercício: Identifique os intermediários para a seguinte reação



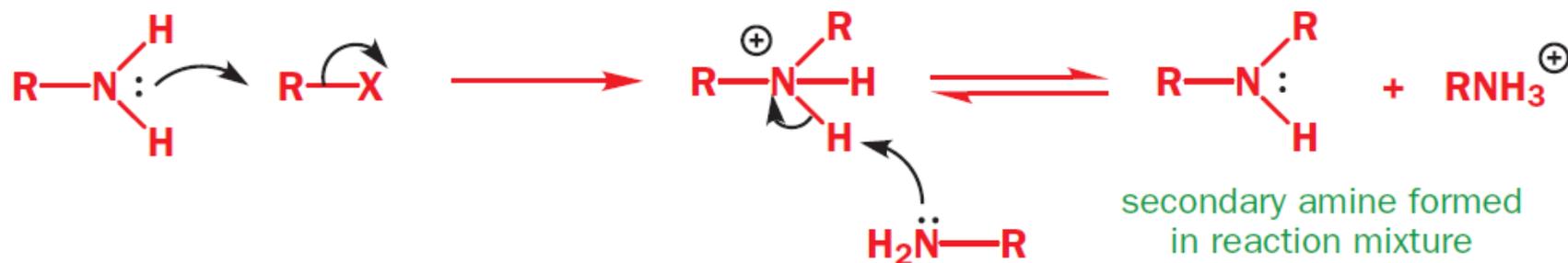
Aminas

Substituição nucleofílica em aminas leva a mistura de produtos.

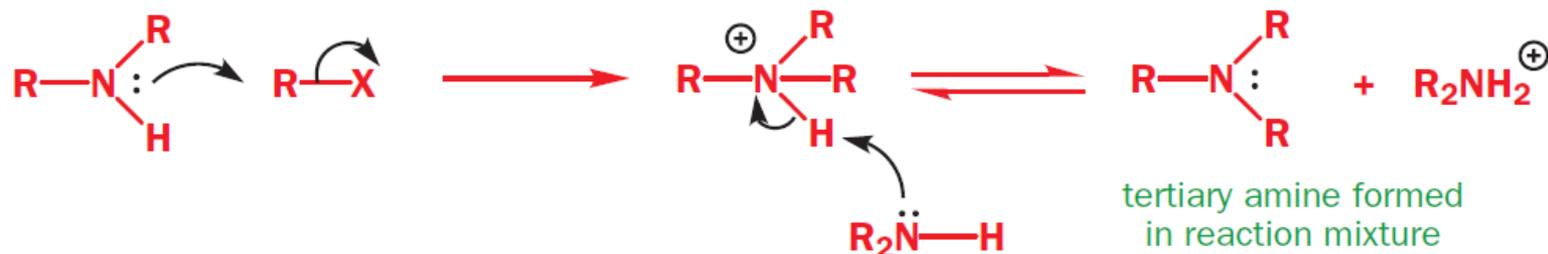
alkylation of ammonia



alkylation of the primary amine



alkylation of the secondary amine



Aminas

alkylation of the tertiary amine



A fim de evitar esse problema, utiliza-se N_3^- como fonte nucleofílica (a partir de NaN_3 , por exemplo).



A azida formada pode ser posteriormente reduzida a respectiva amina por inúmeros métodos.

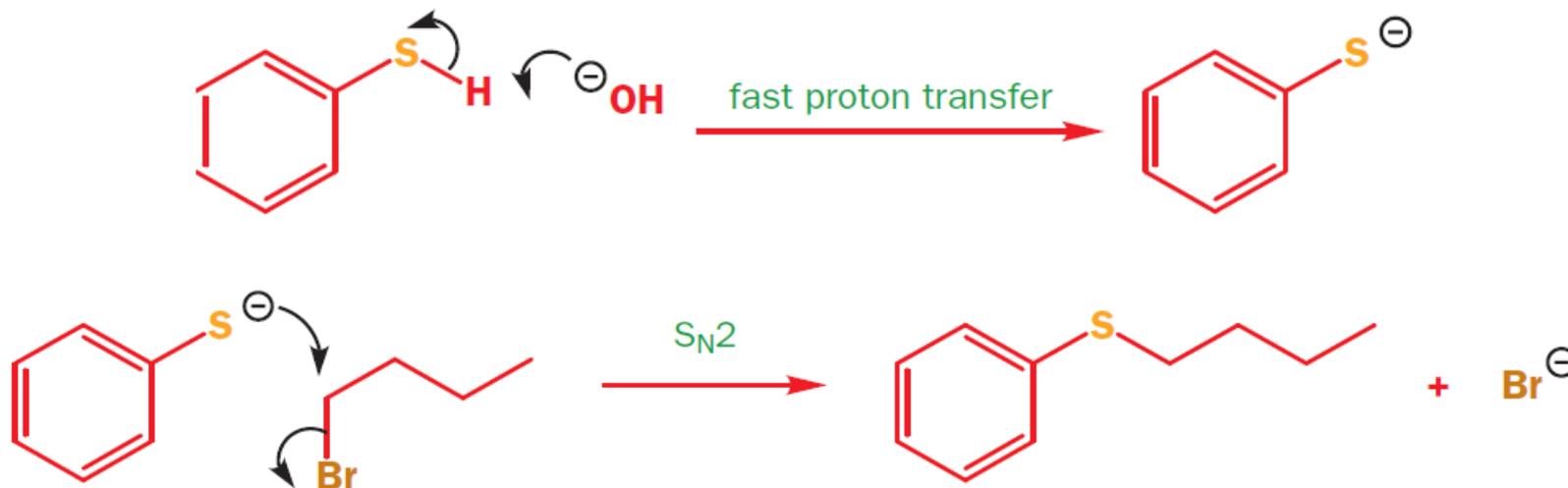


Enxofre como Nucleófilo

Tio fenol pode ser facilmente desprotonado por NaOH e sulfetos podem ser facilmente preparados por essa metodologia.

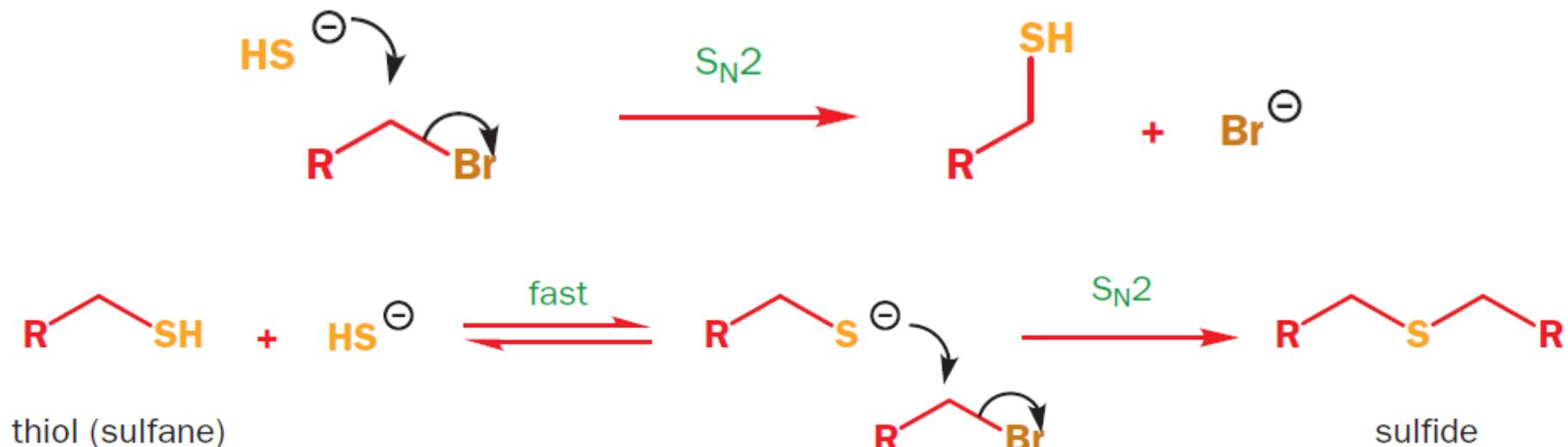


Enxofre é muito mais nucleofílico do que oxigênio na substituição de carbonos saturados!



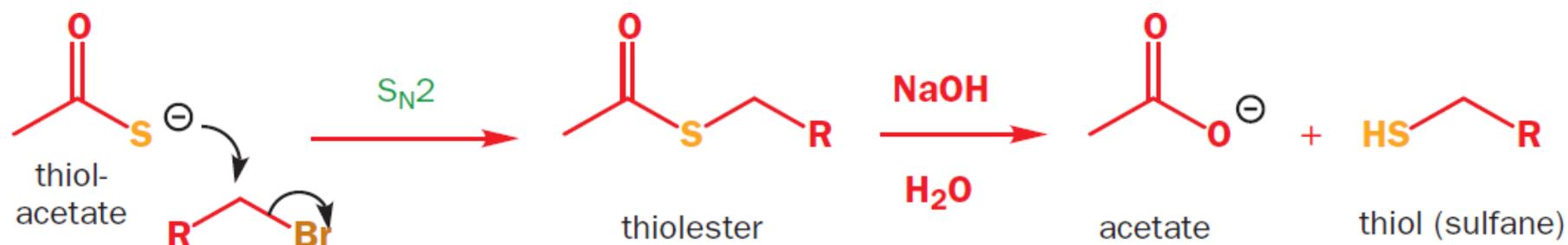
Enxentre como Nucleófilo

O pK_a de RSH é em torno de 9-10. A reação abaixo funciona muito bem via S_N2 , porém, de modo semelhante ao visto com aminas, mercaptanas são novamente deprotonadas para gerar sulfetos.



Enxentre como Nucleófilo

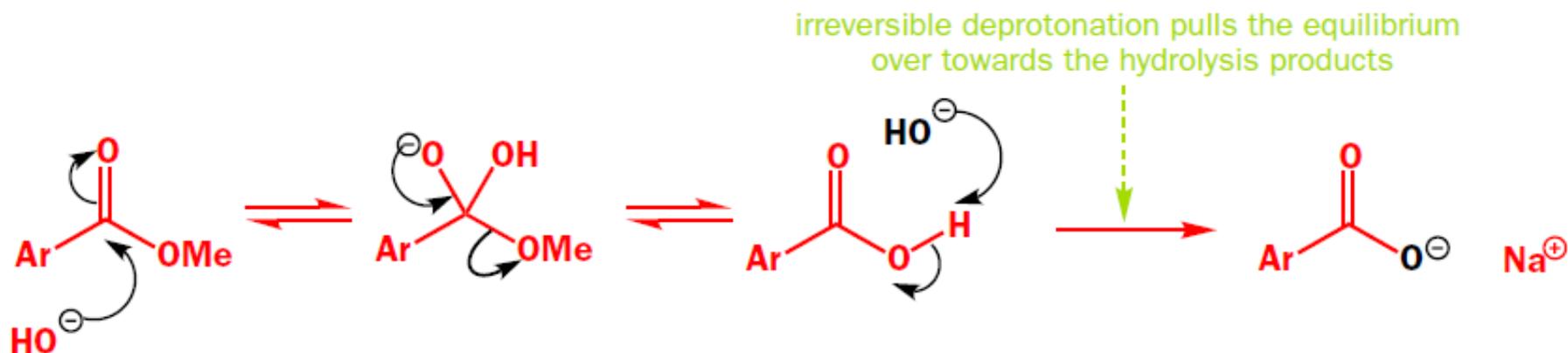
A fim de evitar esse problema, pode-se utilizar um tio-éster e então proceder a reação de S_N2 com o respectivo haleto de alquila.



A segunda etapa desta rota sintética consiste numa hidrólise básica de um tio-éster. Ainda não foi visto o mecanismo de hidrólise básica de ésteres, porém você seria capaz de propor algo?

Uma substituição diferente

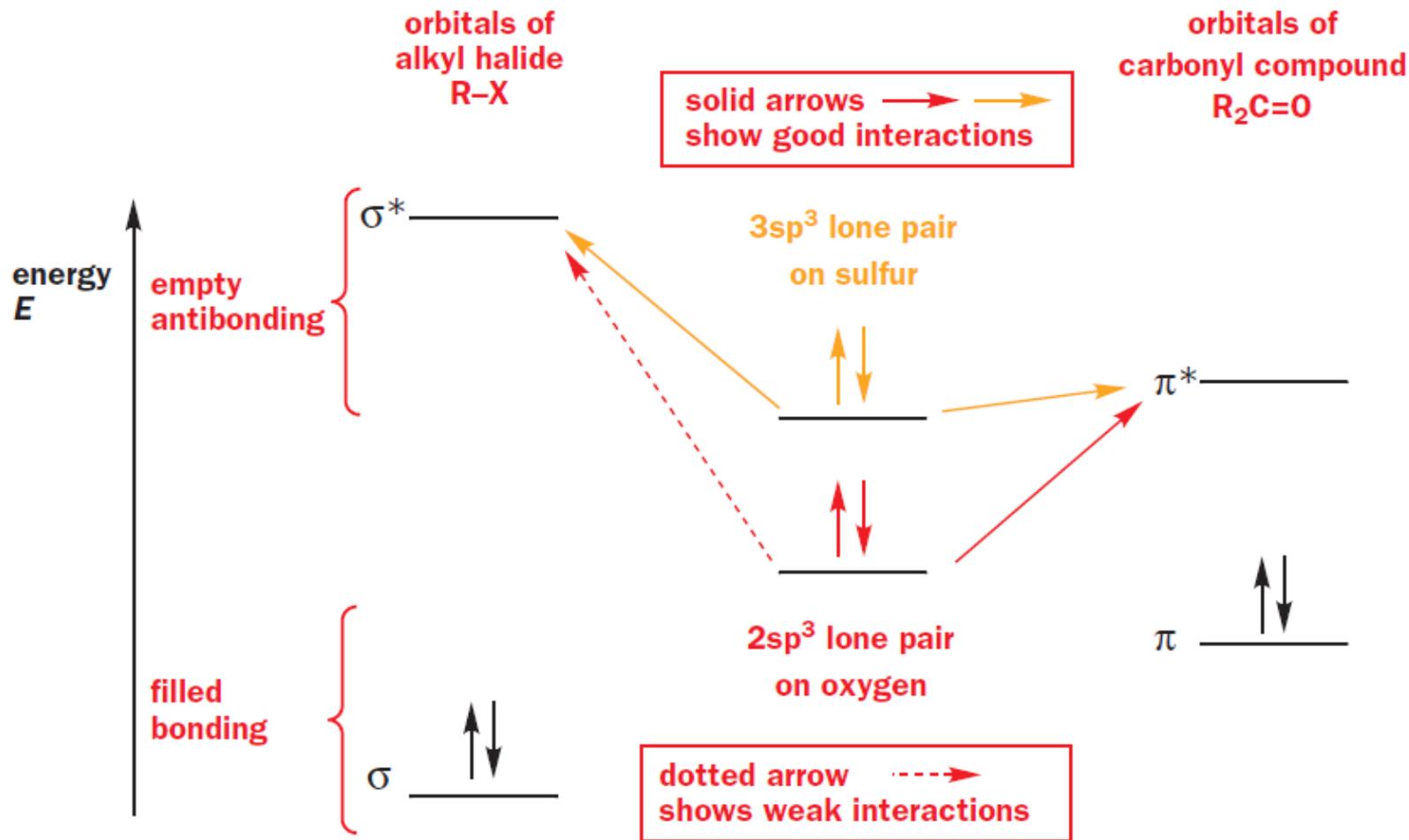
Aqui a hidroxila é o nucleófilo o qual atacará o centro eletrofílico (carbonila) formando um intermediário tetraédrico o qual irá rapidamente colapsar expusando o grupo metoxi e regenerando a carboxila.



Como o meio está básico, o próton do ácido é rapidamente retirado e o equilíbrio deslocado para o lado do ânion carboxilato.

Oxigênio vs Enxofre como nucleófilo

Perceba que tanto oxigênio quanto o enxofre são excelentes nucleófilos para carbonila. Porém, enxofre é muito melhor nucleófilo para substituição em carbono saturado.



Conclusão Nucleófilos

Assim, elementos da parte superior da tabela reagirão com maior dificuldade numa substituição a carbonos saturados, enquanto os elementos da parte inferior levam vantagem.

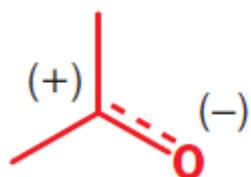


Table 17.16 Relative rates (water = 1) of reaction of nucleophiles with MeBr in EtOH

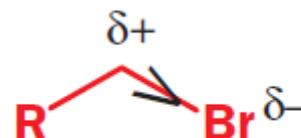
nucleophile	F^-	H_2O	Et_3N	Br^-	PhO^-	EtO^-	I^-	PhS^-
relative rate	0.0	1.0	1400	5000	2.0×10^3	6×10^4	1.2×10^5	5.0×10^7

Dureza e Moleza

Nucleófilos que reagem via interação **eletrostática** são considerados **duros**. Nucleófilos **moles** reagem por interação do tipo HOMO-LUMO (**orbital**).



considerable
polarization in the
C=O group



very little
polarization in the
C-Br bond

Hard nucleophiles X

small

charged

basic (HX weak acid)

low-energy HOMO

like to attack C=O

such as RO^- , NH_2^- , MeLi

Soft nucleophiles Y

large

neutral

not basic (HY strong acid)

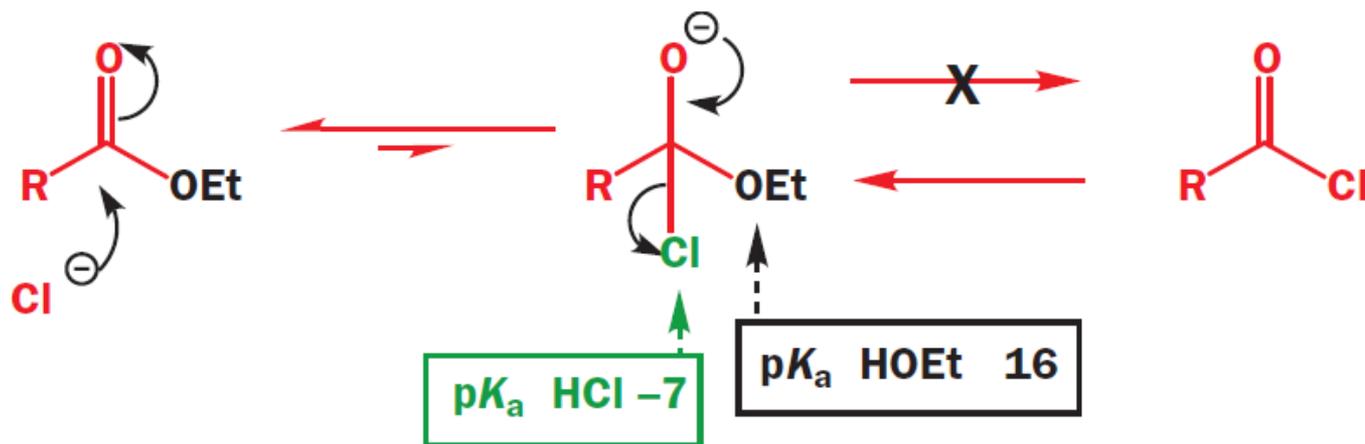
high-energy HOMO

like to attack saturated carbon

such as RS^- , I^- , R_3P

Comparação entre Nucleófilos e GS

Considerando a adição de nucleófilos à carboxila. Quanto mais forte for o nucleófilo, pior ele será como GS.



A diferença para substituição em carbonos assimétricos é a formação do intermediário tetraédrico o qual colapsa rapidamente para formação da C=O.

Comparação entre Nucleófilos e GS

O melhor nucleófilo da série é o iodeto. Interações serão entre HOMO e LUMO são muito próximas em energia (slide 79).

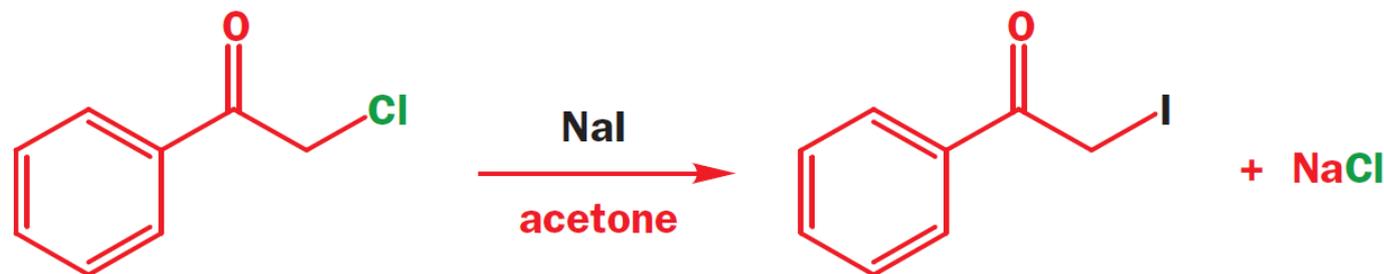
MeBr + Nu em EtOH

Nucleophile X	pK _a of HX	Relative rate
I ⁻	-10	1.2 × 10 ⁵
Br ⁻	-9	5.0 × 10 ³
Cl ⁻	-7	1.1 × 10 ³
F ⁻	+3	0

Porém, precisa-se de um excelente GS para que haja substituição por iodeto!

Preparação de Iodetos de Alquila

Iodetos de alquila são preparados pela substituição de cloretos ou tosilatos.

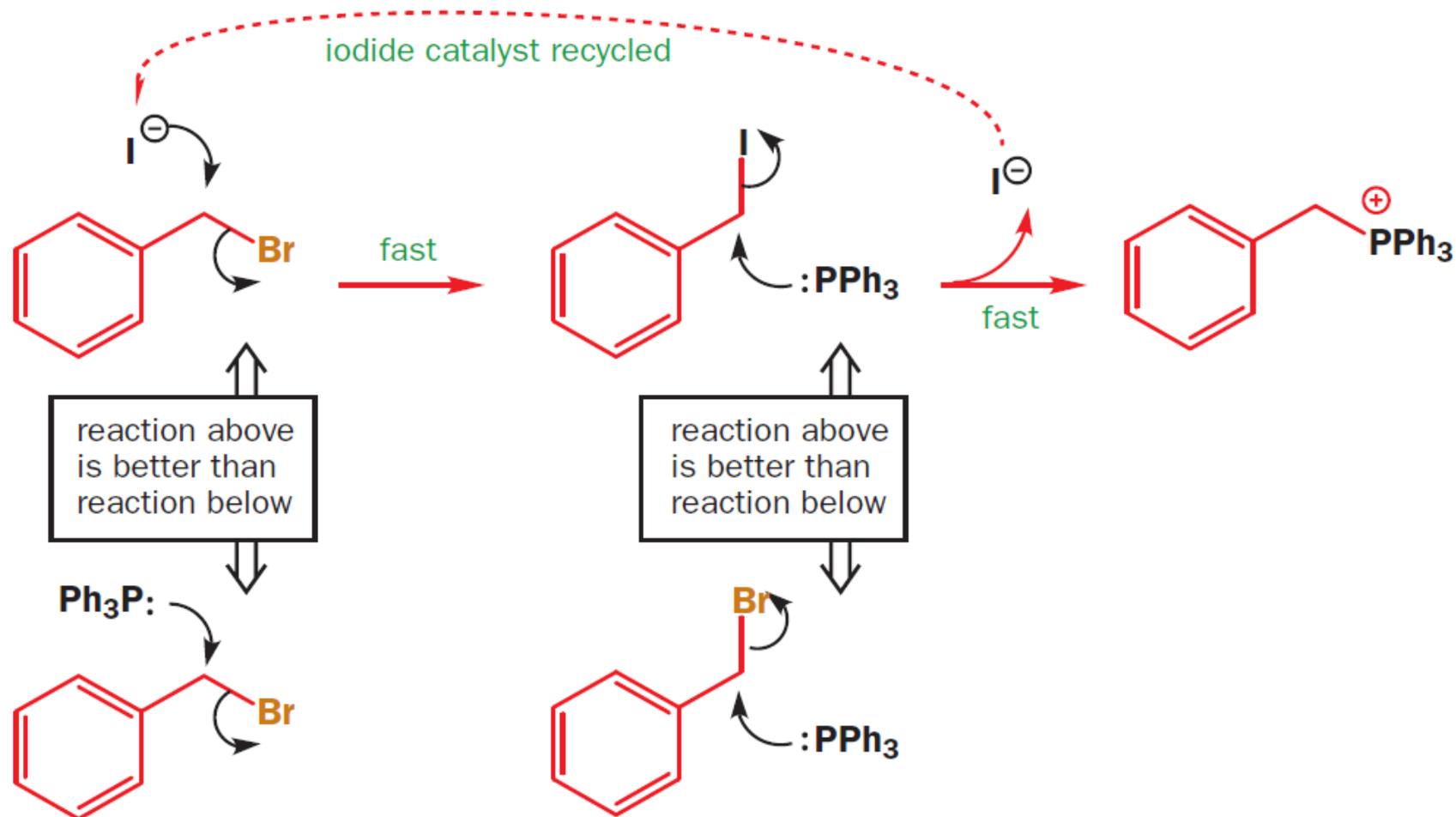


Preparação de Iodetos de Alquila

Iodetos são geralmente caros. Uma alternativa sintética é a utilização de quantidades catalíticas de iodeto de lítio com brometos de alquila.

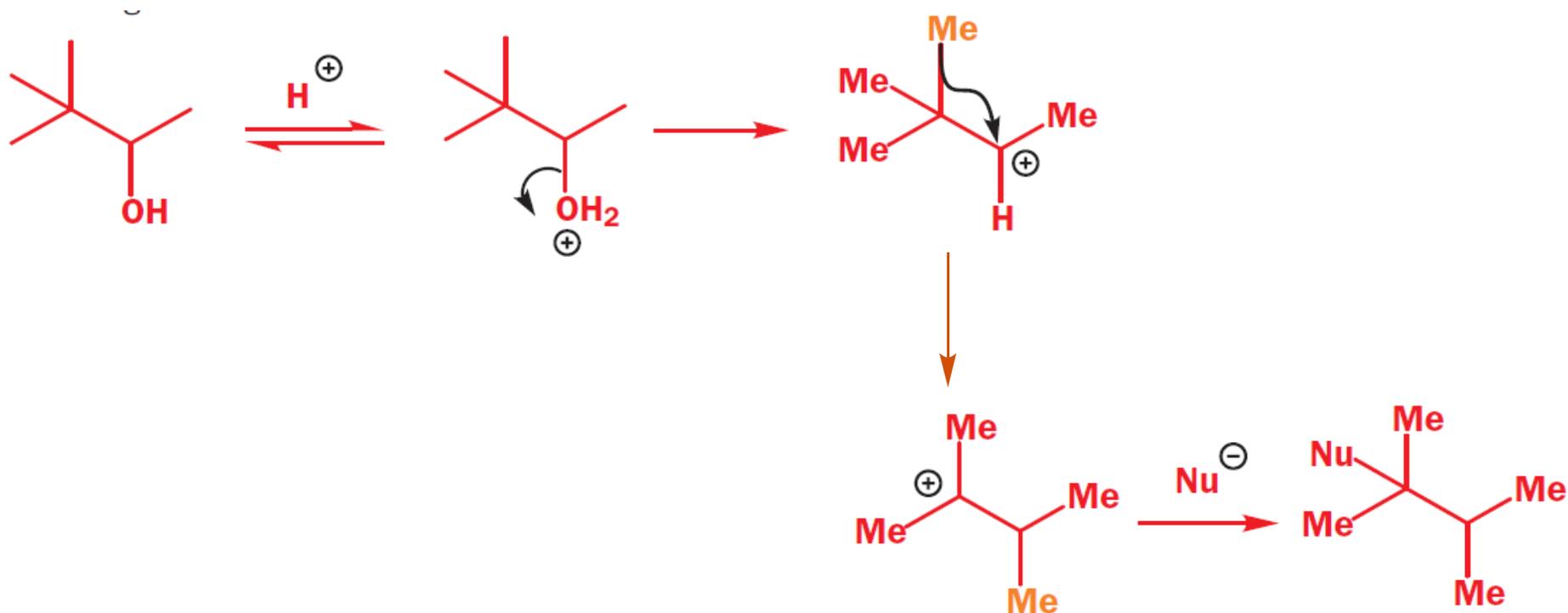


Preparação de Iodetos de Alquila



Rearranjos de Carbocátions

Carbocátions secundários formados também podem rearranjar a fim de formar carbocátions mais estáveis.



Reação competitiva a SN: Eliminação

Além de uma substituição, devemos lembrar que um nucleófilo é também uma base se esta espécie atacar um próton. Assim, sempre existe uma competição com eliminações.

