Capítulo 5 Substituição nucleofílica

Capítulo 5 Substituição nucleofílica

A: Nucleófilo neutro e substrato neutro

$$R\text{-}X + Y: \longrightarrow R\text{-}Y + X^-$$

$$CH_3CH_2I + Bu_3P: \xrightarrow{\text{acetone}} Bu_3\overset{+}{P}:CH_2CH_3\ I^- \quad (\sim 100\%)$$

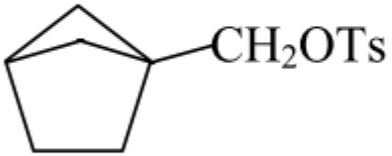
$$Ph\text{-}C(\overset{Cl}{\overset{|}{C}})(CH_3)_2 + CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{-HCl}]{} \longrightarrow Ph\text{-}C(\overset{OCH_2CH_3}{\overset{|}{C}})(CH_2)_3 \quad (87\%)$$

$$CH_3CH_2\overset{OTs}{\overset{|}{C}}HCH_3 + H_2O \xrightarrow[\text{-TsOH}]{\text{acetone}} \longrightarrow CH_3CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3 \quad (77\%)$$

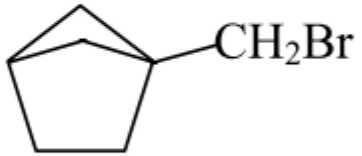
B-Substrato neutro e nucleófilo aniônico

$$RX + Y^- \longrightarrow R\text{-}Y + X^-$$

$$CH_3\overset{Br}{\overset{|}{C}}HCH_2CN \xrightarrow[\text{-NaBr}]{\text{NaI/acetone}} CH_3\overset{I}{\overset{|}{C}}HCH_2CN \quad (96\%)$$



$$\xrightarrow[\text{-LiOTs}]{\text{LiBr/acetone}}$$

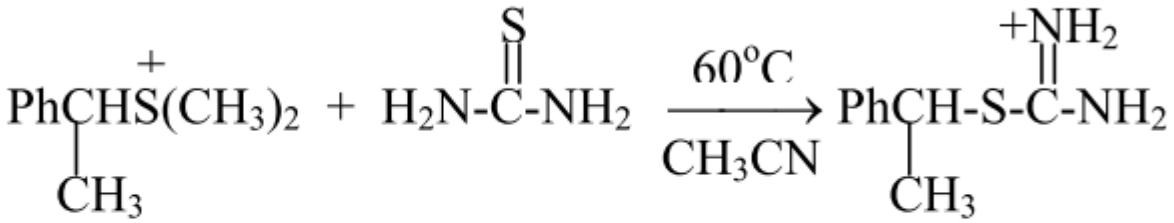


$$CH_3(CH_2)_5\overset{OTs}{\overset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[\text{-OTs}]{PhS^-/\text{ethanol}} CH_3(CH_2)_5\overset{SPh}{\overset{|}{C}}HCH_3$$

C- Subtrato catiônico e nucleófilo neutro

$$RX^{+} + Y: \longrightarrow RY^{+} + X:$$

e.g.



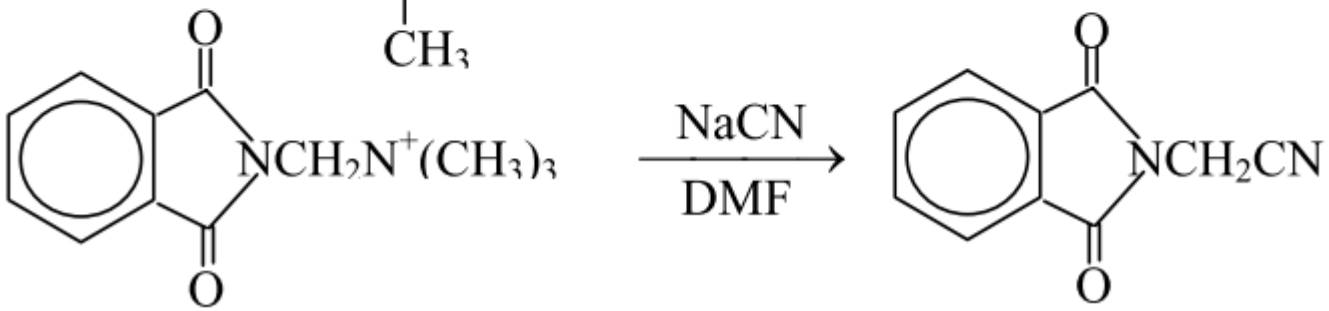
D- Subtrato catiônico e nucleófilo aniônico

$$RX^{+} + Y^{-} \longrightarrow R\text{-}Y + X:$$

e.g.

$$(CH_3CH_2)_3O^{+} + (CH_3)_3C\text{-}COO^{-} \longrightarrow (CH_3)_3C\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}OCH_2CH_3 \ (90\%)$$

$$CH_2{=}CHCH_2CH_2\overset{+}{S}(CH_3)Ph \xrightarrow{NaI/DMF} CH_2{=}CHCH_2CH_2I \ (52\%)$$



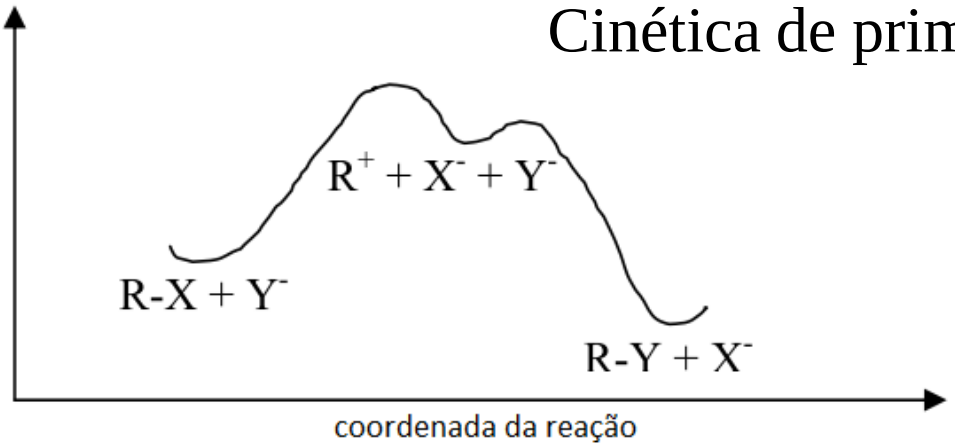
Caso limitrofe S_N 1

$$R\text{-}X \xrightarrow[\text{lento}]{k_1} R^+ + X^-$$

$$R^+ + Y^- \xrightarrow[\text{rápido}]{k_2} R\text{-}Y$$

$$\text{velocidade} = -\frac{d[RX]}{dt} = \frac{d[RY]}{dt} = k_1[RX]$$

Cinética de primeira ordem

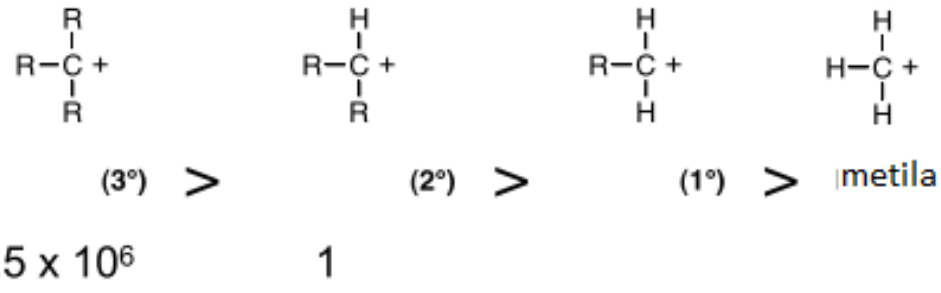


Sabe-se que 1 sobre a estrutura- sofre de efeitos **estereo e eletrônicos** e é sensível aos grupos de saida. Grupos volumosos favorecem a ionização

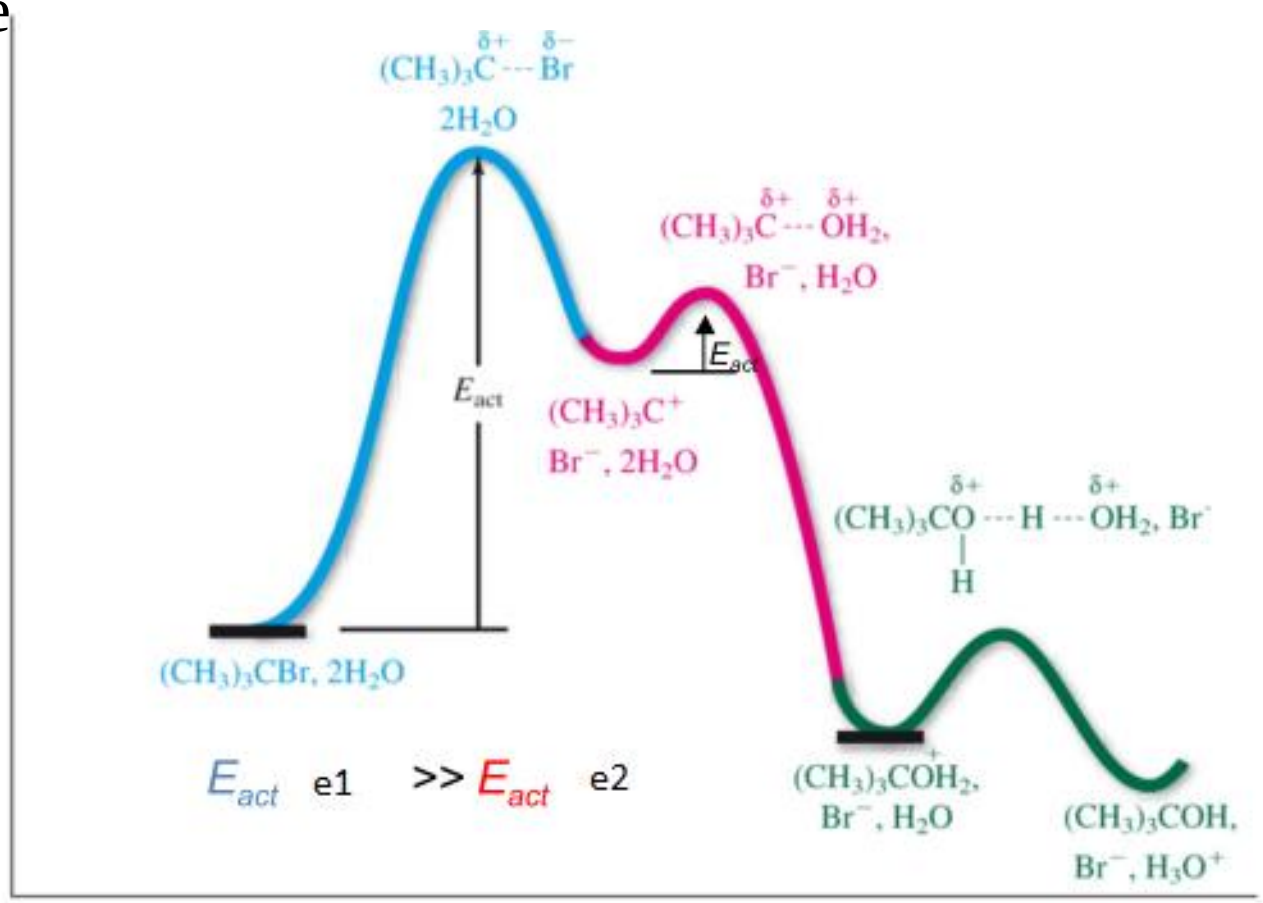
Quanto ao meio – é sensível à polaridade dos solventes, constate dielétrica dos solventes baixa a energia do ET mais do que para os os reagentes

Estereoquímica – ocorre racemização.

exemplo

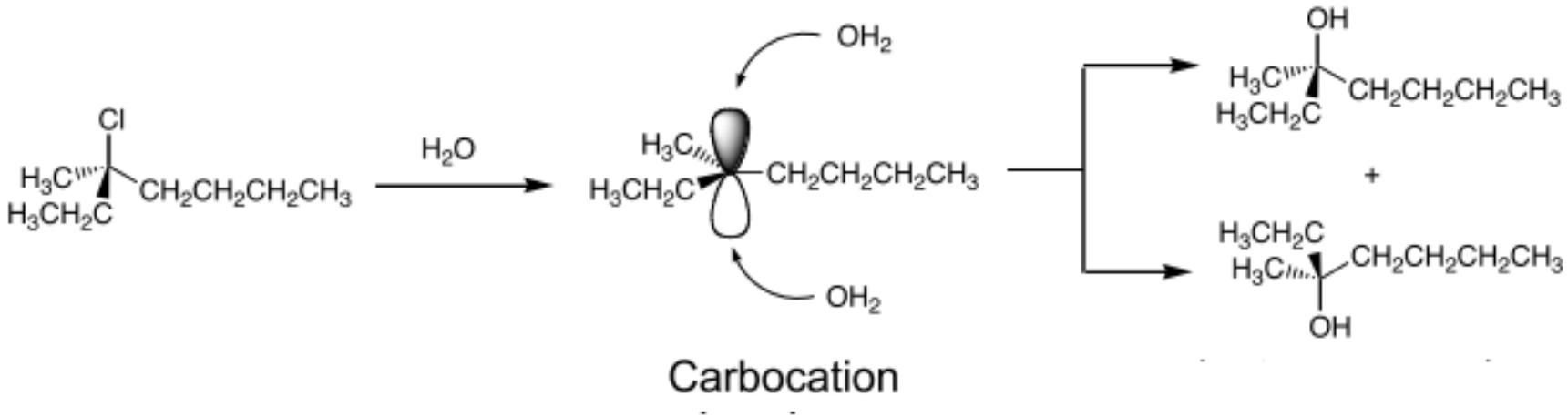


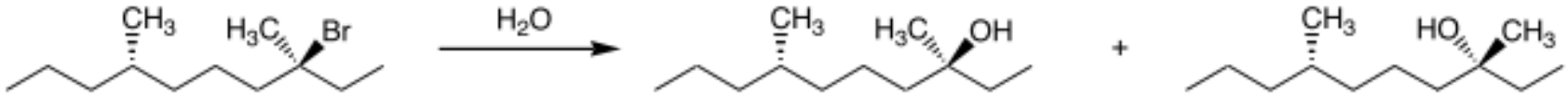
Variação de energia



Coordenada de reação

racemização





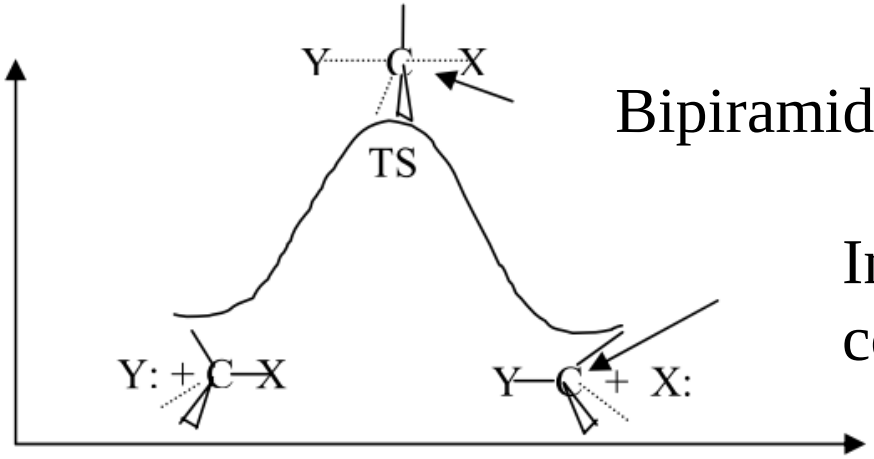
(3*S*,7*S*-) *3-bromo-3,7-dimetildecano* (3*S*,7*S*-)*3,7-dimetildecan-3-ol* (3*R*,7*S*-)*3,7-dimetildecan-3-ol*

Caso limitrofe S_N 2

Deslocamento direto do grupo de saida pelo nucleófilo e cinética de segunda ordem

$$R\text{-}X + Y^- \xrightarrow{k} [\,Y^{\delta-}\cdots R\cdots X^{\delta-}\,]^{\neq} \longrightarrow R\text{-}Y + X^-$$

$$\text{Rate} = -\frac{d[RX]}{dt} = -\frac{d[Y^-]}{dt} = k[RX][Y^-]$$



Bipiramide trigonal

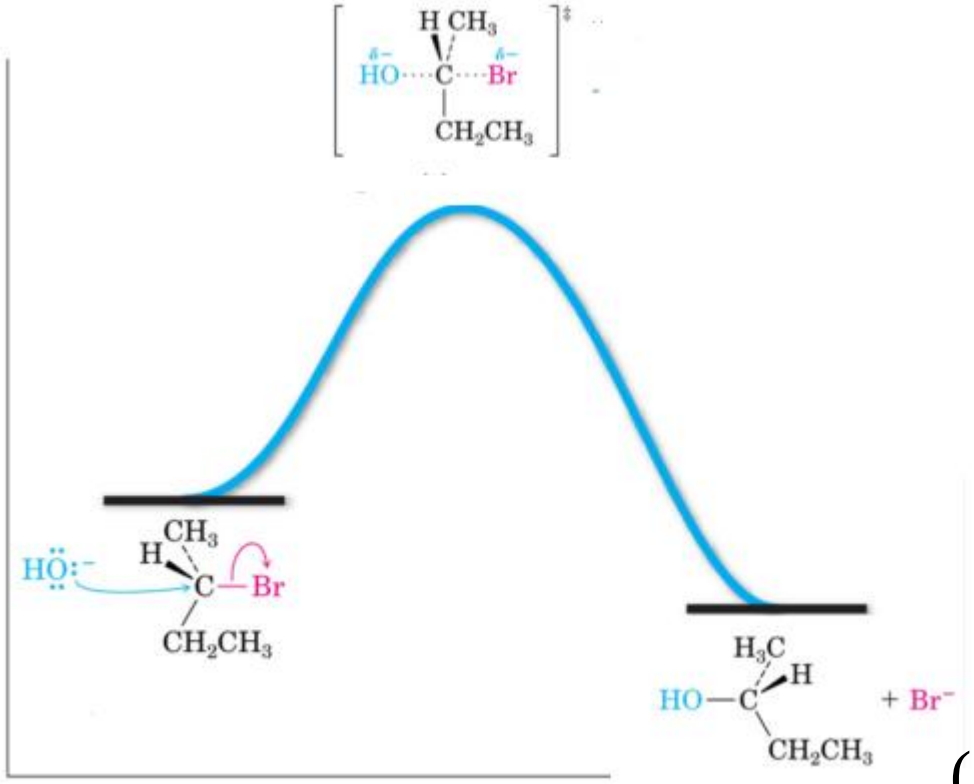
Inversão de configuração

Estrutura . **Efeitos estereo eletrônicos** e menos sensível ao grupo de saida **Solventes polares** diminuem a velocidade da reação, na solvolise aparente uma cinética pseudo primeira ordem . **Estereoquímica** Inversão e racemização

exemplo

ET Bipiramide trigonal carbono pentacoordenado

Variação de energia



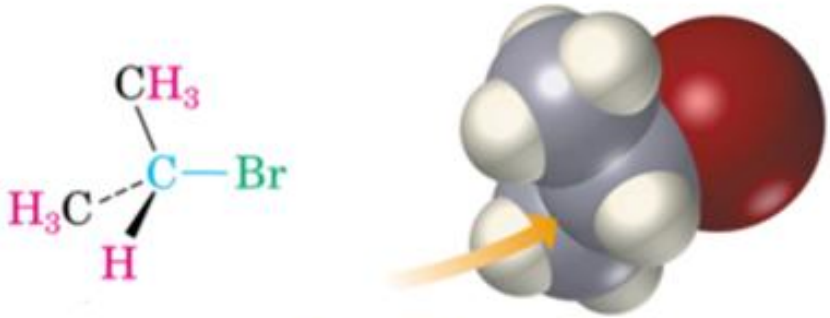
(*S*)-2-bromobutano

(*R*)-2-butanol

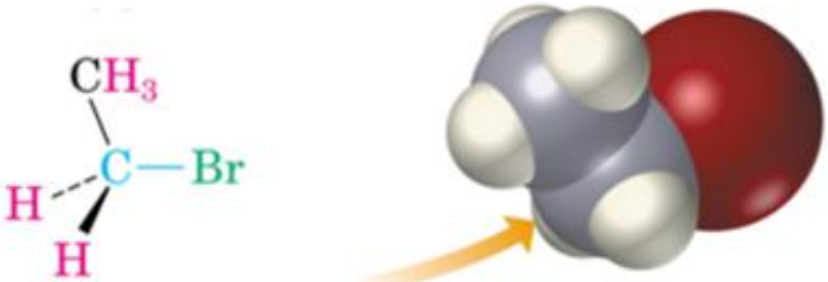
Inversão de configuração

. Efeitos estereo eletrônicos

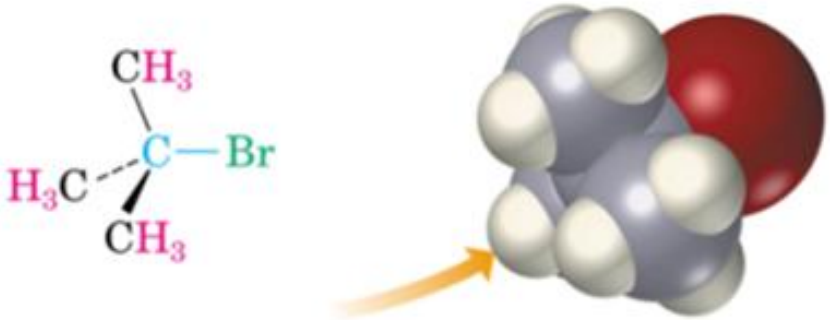
k_{rel} = 221,000



k_{rel} = 1

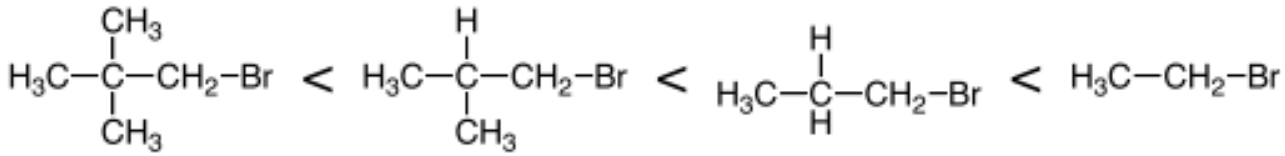


k_{rel} = 1,350

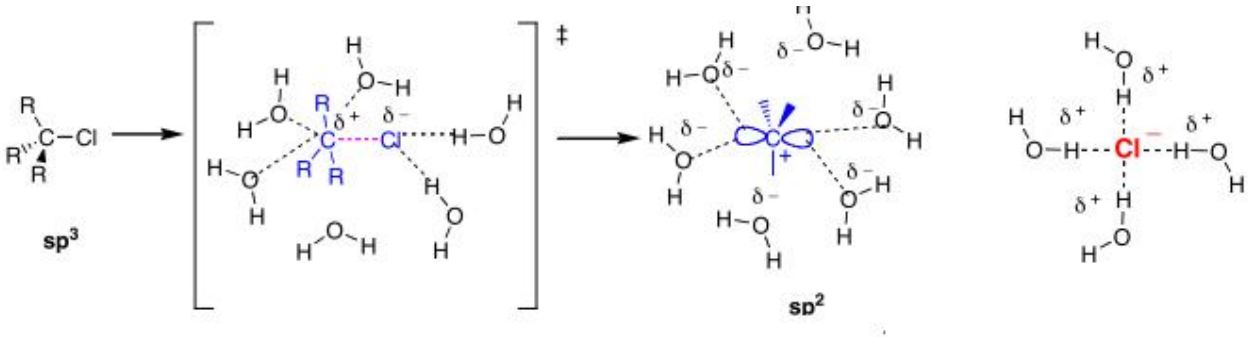


Não dá para medir muito pequeno

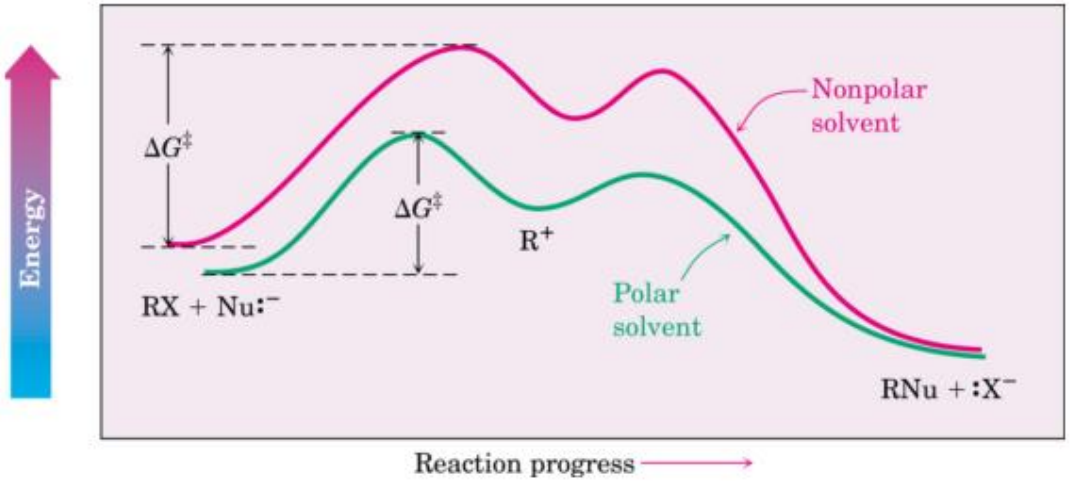
Impedimento em carbonos vizinhos



k_{rel} =	2×10^{-5}	0.4	0.8	1



Solventes polares estabilizam os reagentes e não o estado de transição



Hipóteses de Mecanismos alternativos

A- mecanismos competindo ou concorrendo ou mistos

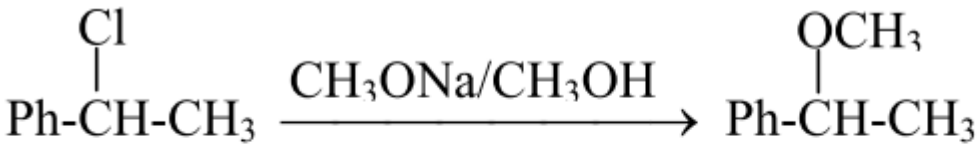
S_N 1 e S_N 2

B – mecanismos fundidos

C – hipótese estrutural de Doering-Zeiss

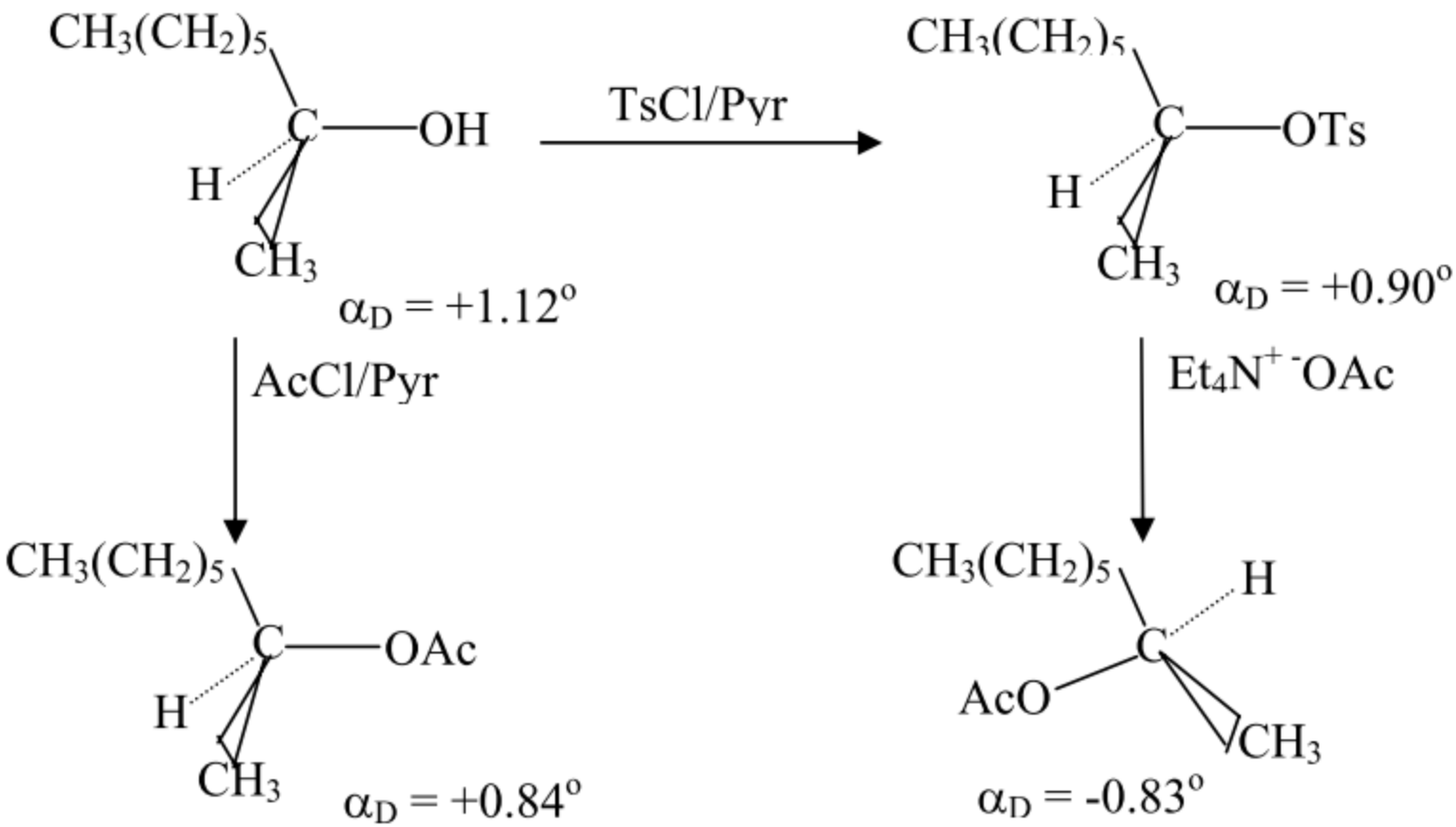
D - mecanismo unificado do par iônico Saul Winstein

Hughes e Ingold

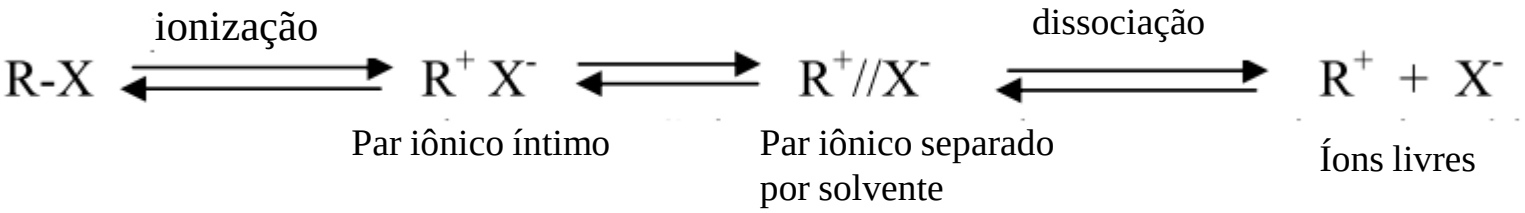


$$v = k_1[PhCHClCH_3] + k_2[PhCHClCH_3][CH_3ONa]$$

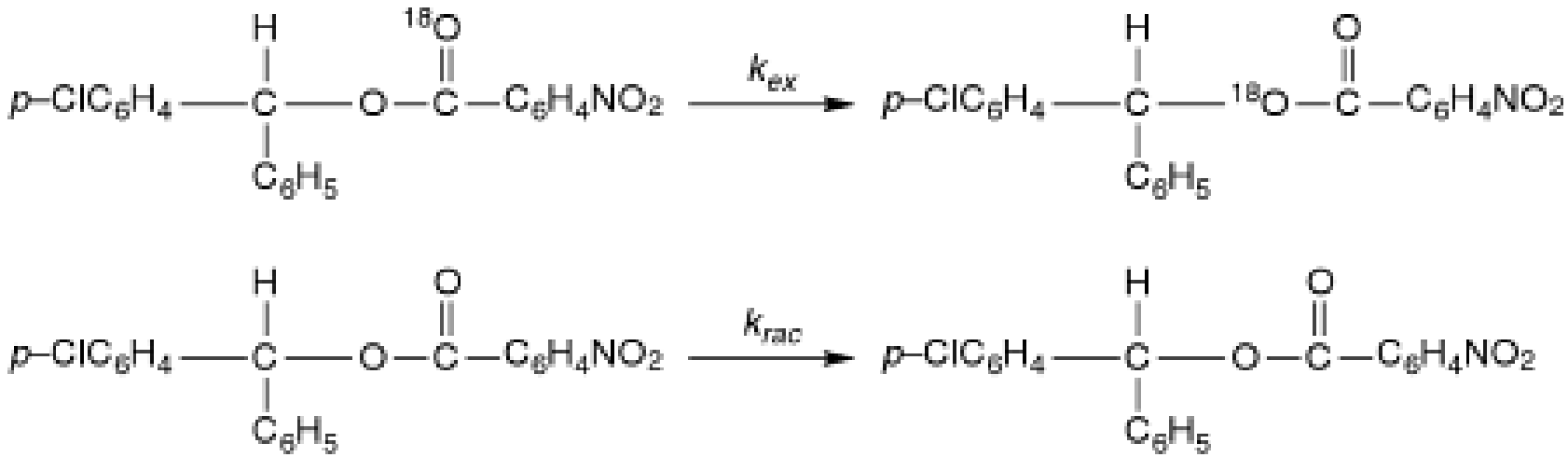
1 ordem 2 ordem


CH3(CH2)5
C
OH
H
CH3
αD = +1.12°
TsCl/Pyr
CH3(CH2)5
C
OTs
H
CH3
αD = +0.90°
AcCl/Pyr
Et4N+ -OAc
CH3(CH2)5
C
OAc
H
CH3
αD = +0.84°
CH3(CH2)5
H
C
AcO
CH3
αD = -0.83°

A- mecanismos competindo ou concorrendo ou mistos S_N 1 e S_N 2
B – mecanismos fundidos
C – hipótese estrutural de Doering-Zeiss
D - mecanismo unificado do par iônico Saul Winstein

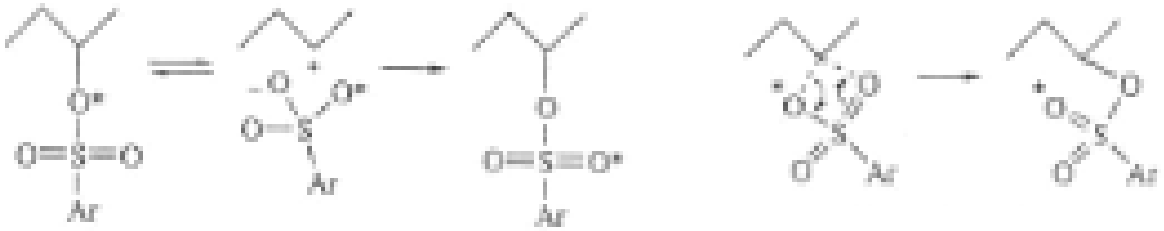


O ataque do nucleófilo ou solvente (solvólise pode ocorrer em qualquer estágio dando como resultado um contínuo de mecnismos de reações
Ktroca/krac =2,3 do p-nitrobenzoato de p-clorobenzidrila com O^{18} marcado na carbonila a 100 C explicar

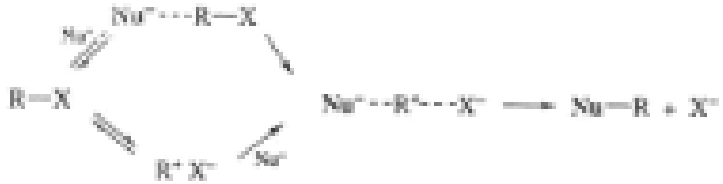


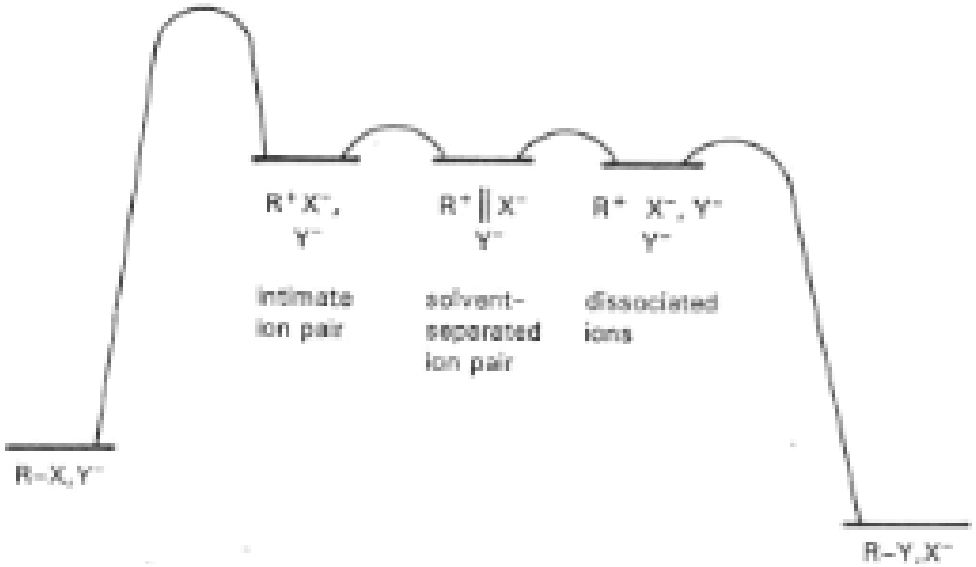
optically active

racemic



Par iônico concertado





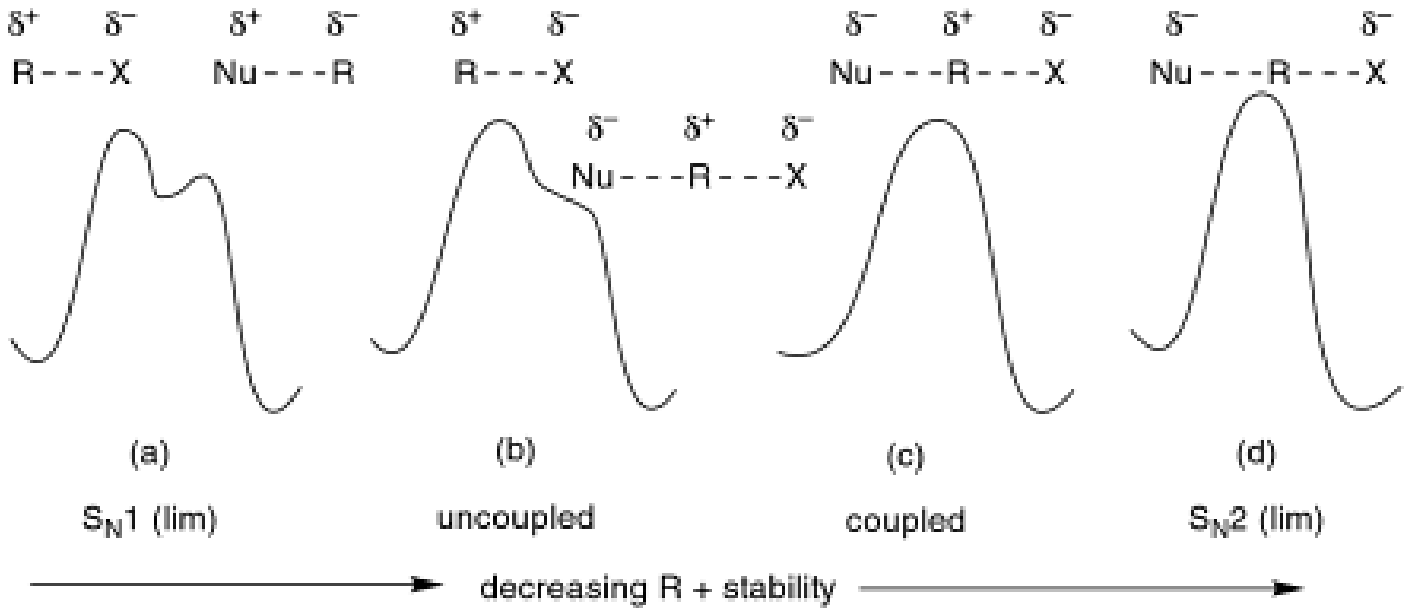


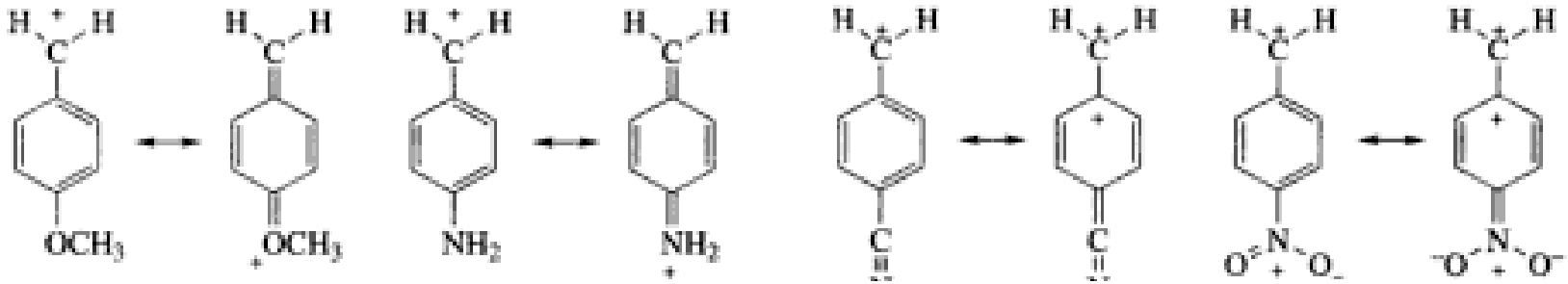
Fig. 4.6. Reaction energy profiles showing decreasing carbocation stability in change from S_N1(lim) to S_N2(lim) mechanisms.

Estabilidade decrescente do carbocation

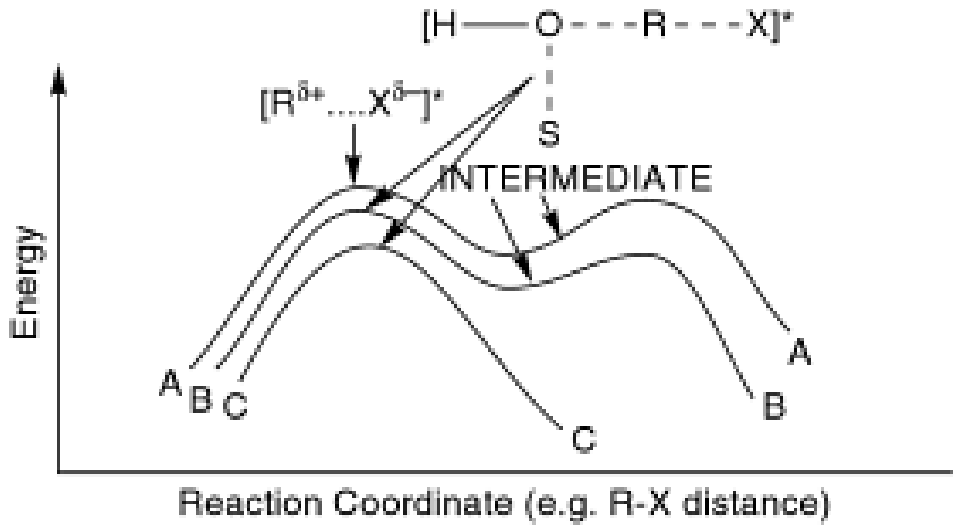
Calor de ionização

de cloretos e álcoois em SO_2ClF estabilidade dos carbocátions

Reactant	ΔH (kcal/mol) X = Cl	X = OH
$(CH_3)_2CH-X$	−15	
$(Ph)_2C(CH_3)-X$	−16	
$(CH_3)_3C-X$	−25	−35
$(CH_3)_2C(Ph)-X$	−30	−40
$(Ph)_2C(CH_3)-X$		−37.5
$(Ph)_3C-X$		−49
$(C_6H_5)_3C-X$		−59



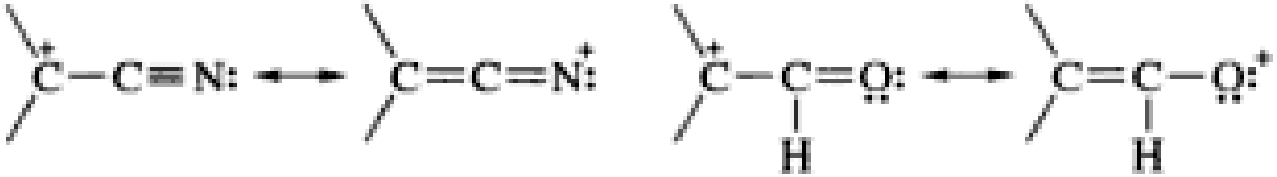
Estabilizados desestabilizados



Jencks

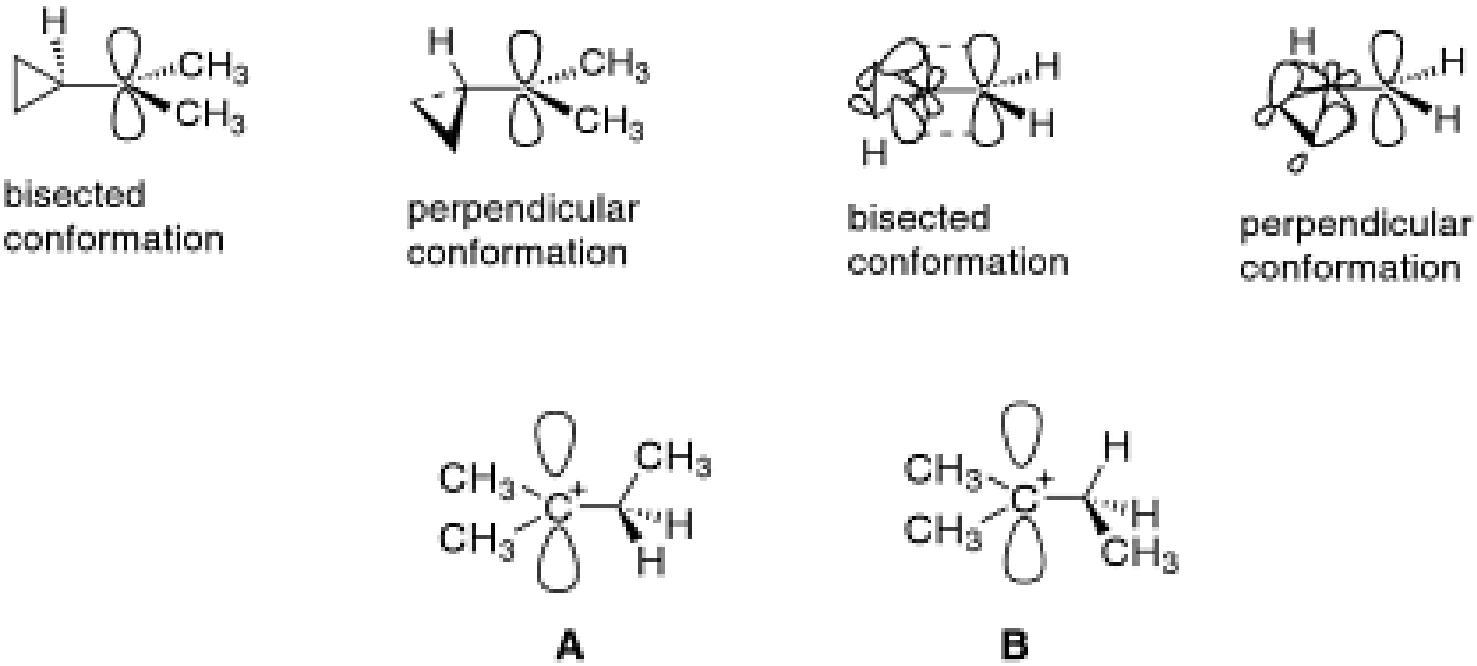
Fig. 4.5. Reaction energy profiles for substitution mechanisms. A is the S_N1 mechanism. B is the S_N2 mechanism with an intermediate ion pair or pentacoordinate species. C is the classical S_N2 mechanism. Reproduced from T. W. Bentley and P. v. R. Schleyer, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **14**, 1 (1977), by permission of Academic Press.

Grupos retiradores de eletrons sobre o sítio catiônico desestabilizam porém temos que considerar o doação de eletrons por ressonância



Z	Solvolysis rate relative to Z = H	Destabilization (kcal/mol) energy relative to Z = H
CN	$\sim 10^{-3}$ [a]	9.9[b]
CF_3	$\sim 10^{-3}$ [c]	37.3[b]
CH=O	–	6.1[b]

Estabilidade do cátion adjacente a um grupo ciclopropil



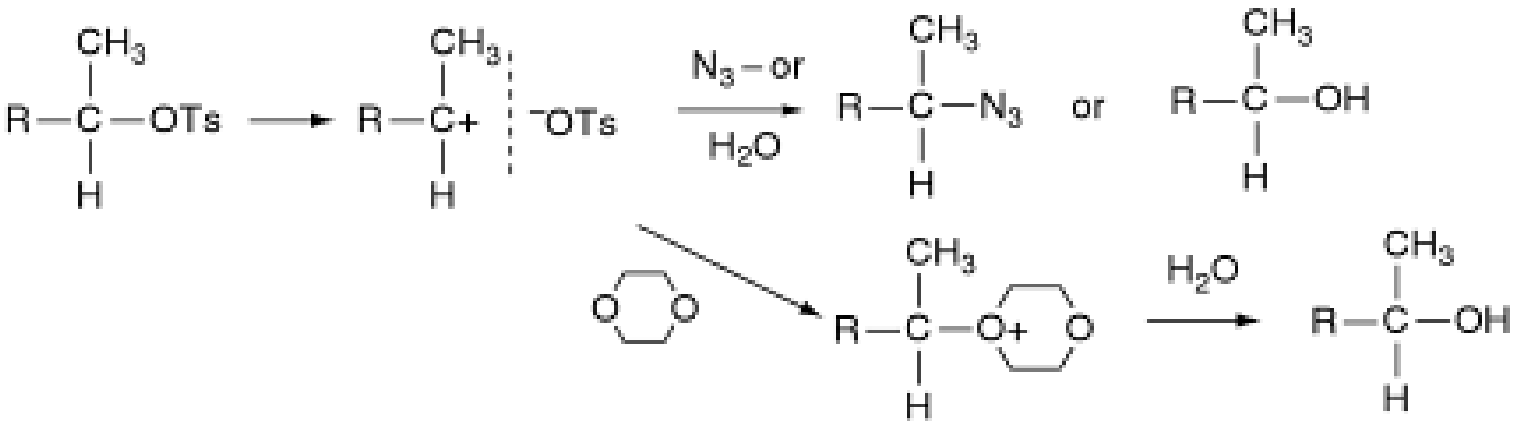
A é Preferida hiperconjugação C-C
Cálculos indicam aumento da ligação C3-C4 1,58 A e fechamento do ângulo de ligação 2,3,4 consistentes com C-C hiperconjugação

Relação entre a nucleofilicidade e efeito de solventes

	Reagentes	condições	produto	estereoquímica
1[b]	$CH_3CH_2CH_2CHDOBs$	HCO_2H 99° C	$CH_3CH_2CH_2CHDO_2CH$	99 ± 6% inv.
2[c]	$C_6H_5CHDOTs$	CH_3CO_2H 25° C	$C_6H_5CHDO_2CCH_3$	82 ± 1% inv.
3[c]	$CH_3CH(OTs)(CH_2)_5CH_3$	$Et_4N^+{}^-O_2CCH_3$ acetone, 56° C	$CH_3CH(O_2CCH_3)(CH_2)_5CH_3$	100% inv.
4[d]	$CH_3CH(OTs)(CH_2)_5CH_3$	75 % aq. dioxane 65° C	$CH_3CH(OH)(CH_2)_5CH_3$	77% inv.
		75 % aq. dioxane 0.06 *M* NaN_3, 65° C	$CH_3CH(OH)(CH_2)_5CH_3$ 22%	100% inv.
			$CH_3CH(N_3)(CH_2)_5CH_3$ 78%	100% inv.

Brometo de bromo metanossulfonila

inversão



inversão retenção

	Reagentes	condições	produto	estereoquímica
6[f]	$C_6H_5CH(Cl)CH_3$	$K^+{}^-O_2CCH_3$, CH_3CO_2H, 50° C	$C_6H_5CH(O_2CCH_3)CH_3$	15% inv.
		$Et_4N^+{}^-O_2CCH_3$ 50% acetone	$C_6H_5CH(O_2CCH_3)CH_3$	65% inv.
7[f]	$C_6H_5C(CH_3)(OPNB)C_2H_5$	$K^+{}^-O_2CCH_3$, CH_3CO_2H, 23° C	$C_6H_5C(CH_3)(O_2CH_2CH_3)C_2H_5$	5 ± 2% inv.
		NaN_3 in CH_3OH, 65° C	$C_6H_5C(CH_3)(N_3)C_2H_5$	56 ± 1% inv.
			$C_6H_5C(CH_3)(OCH_3)C_2H_5$	14% inv.
		90% aq, acetone	$C_6H_5C(CH_3)(OH)C_2H_5$	38% ret.

Nucleofilicidade e efeito de solvente

Table 4.3. Nucleophilicity Constants for Various Nucleophiles[a]

Nucleophile	n_{CH_3I}	Conjugate acid pK_a
CH_3OH	0.0	−1.7
NO_3^-	1.5	−1.3
F^-	2.7	3.45
$CH_3CO_2^-$	4.3	4.8
Cl^-	4.4	−5.7
$(CH_3)_2S$	5.3	
NH_3	5.5	9.25
N_3^-	5.8	4.74
$C_6H_5O^-$	5.8	9.89
Br^-	5.8	−7.7
CH_3O^-	6.3	15.7
HO^-	6.5	15.7
NH_2OH	6.6	5.8
NH_2NH_2	6.6	7.9
$(CH_3CH_2)_3N$	6.7	10.7
CN^-	6.7	9.3
$(CH_3CH_2)_3As$	7.1	
I^-	7.4	−10.7
HO_2^-	7.8	
$(CH_3CH_2)_3P$	8.7	8.7
$C_6H_5S^-$	9.9	6.5
$C_6H_5Se^-$	10.7	
$(C_6H_5)_3Sn^-$	11.5	

a. Data from R. G. Pearson and J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1827 (1967);

Sem Solvatação

a nucleofilicidade dos ânions se altera
Nu duros aumentam mais que Moles
Ex em metanol azida>iodeto>cianeto> brometo> cloreto

Em DMSO
Cianeto>azida>cloreto> brometo>iodeto

Reações mais rápidas ocorrerão entre espécies de dureza e moleza compatíveis

Efeito do grupo de saida
Ions não clássicos