

Substituição Nucleofílica em carbonos saturados

Jana Almeida - [Projeto Olímpicos](#)

1. Introdução teórica

Iniciaremos um breve estudo sobre os principais e tão queridos mecanismos de substituição nucleofílica em carbonos saturados da orgânica, que servem como base para o entendimento de grande parte das reações.

Visando uma melhor compreensão desse material, é necessário um conhecimento prévio de acidez e basicidade, Teoria do Orbital Molecular (TOM), conjugação e efeitos indutivos, substituições nucleofílicas em grupos carbonílicos, análise conformacional, nucleofilicidade e eletrofilicidade, estereoquímica e diagramas de energia.

A teoria deste material contém as ideias e informações-chave para a resolução dos exercícios. Contudo, para a compreensão efetiva do conteúdo, é essencial realizar os exercícios e analisar os casos particulares dessas reações em cada problema. Bons estudos!

1.1 A cinética e o mecanismo

No que tange à cinética reacional, tanto a substituição de um grupo por outro quanto a sua eliminação pode ocorrer através de dois tipos de mecanismo: unimolecular, no qual a velocidade reacional depende da concentração e da natureza apenas do substrato: $v = k [R-X]$, e bimolecular: há também a dependência da concentração e da reatividade do nucleófilo: $v = k [R-X] [Nu-]$.

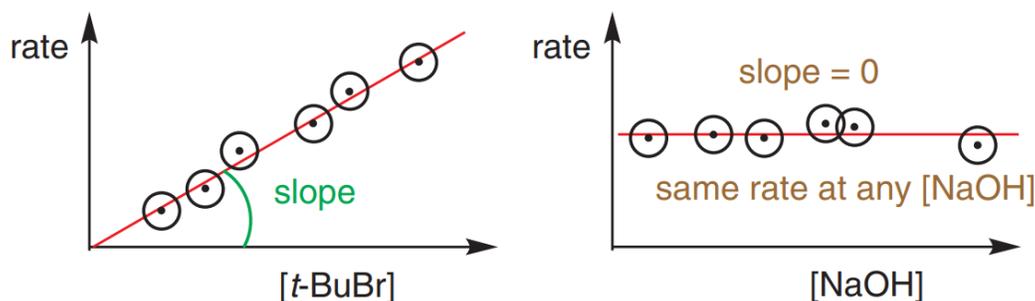


Figura 1: Relações de dependência da cinética de uma Sn1

Tais mecanismos diferem, portanto, em seus diagramas energéticos. Nota-se que, para mecanismos unimoleculares, a etapa lenta reacional consiste na formação do carbocátion, um intermediário de estrutura semelhante ao TS (“Transition State” ou Estado de Transição) de maior nível energético, pelo Postulado de Hammond, sendo planar e extremamente reativo.



Assim, para que haja a formação de um carbocátion, é imprescindível a sua estabilização por efeitos mesoméricos/indutivos doadores de elétrons.

Além disso, a reação se processa em duas etapas, ao contrário de mecanismos bimoleculares, que são concertados, isto é, elementares. Neste caso, há a formação do surpreendente “carbono pentavalente” no estado de transição.

Já acerca do mecanismo geral dessas reações, vale enaltecer que aquelas do tipo Sn1 consistem em duas etapas. A primeira é a formação do carbocátion através da saída do grupo abandonador e a segunda equivale ao ataque nucleofílico:

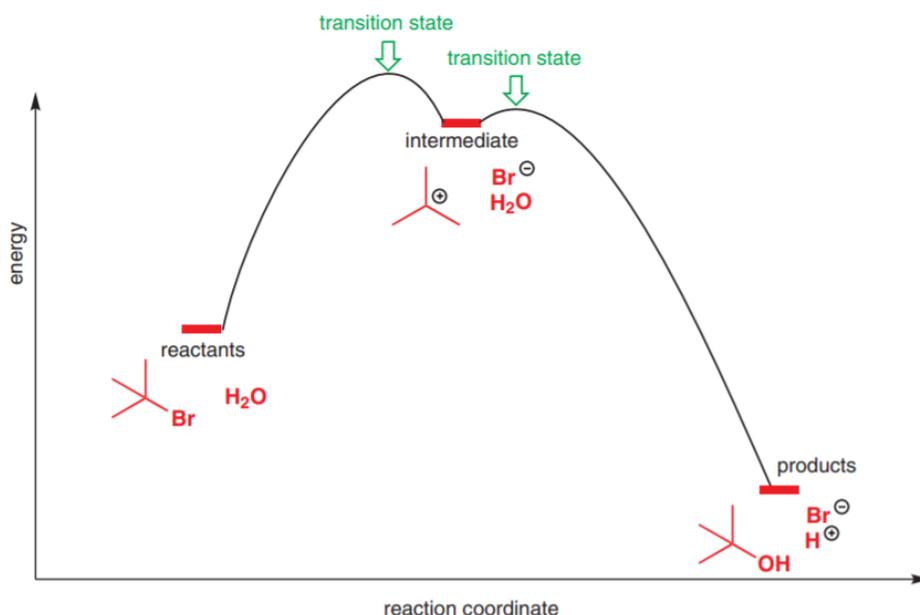


Figura 2: Progresso reacional de Sn1

Enquanto isso, em mecanismos Sn2, a saída do grupo abandonador e o ataque do nucleófilo ocorrem de modo simultâneo, em uma única etapa. Veja:

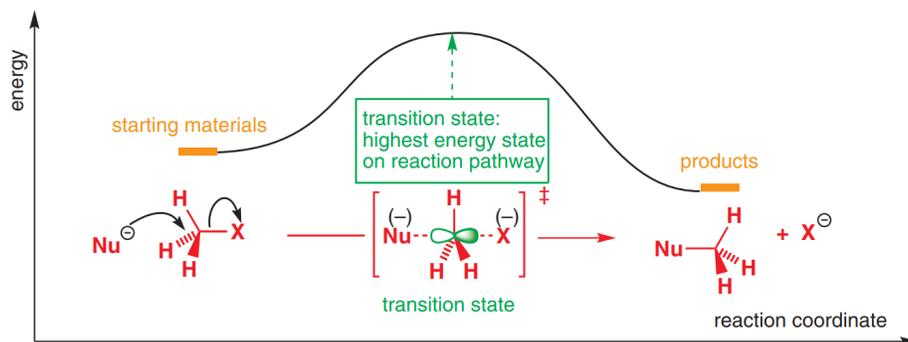


Figura 3: Diagrama de energia de Sn2

1.2 A estabilização do estado de transição de uma Sn1: o futuro carbocátion

Carbocátions são compostos deficientes de elétrons, apresentando hibridação sp² e um orbital p vazio. Isso porque, já que o orbital encontra-se não preenchido, ele prefere ocupar o maior nível



energético possível, o que não seria possível caso a hibridização fosse sp^3 , de energia inferior à dos orbitais atômicos.

correct planar structure
for the *t*-butyl cation

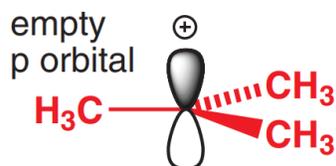


Figura 4: Carbocátion

Desse modo, visando a sua estabilização, são regidos grupos ricos em elétrons cujos orbitais permaneçam paralelos ao orbital p vazio do carbocátion, a fim de haver uma melhor interação de orbitais: substituintes alquila ($+I$), sistemas π alílicos ($+R$) e pares de elétrons não ligantes ($+R$).



Figura 5: O efeito da conjugação

Por conseguinte, caso haja a possibilidade de formação de um carbocátion mais estável em uma molécula através da transferência de hidreto ou de grupos metilas, haverá um rearranjo de carbocátion.

1.3 O efeito do solvente

A solvatação é um fator importante na análise e previsão do tipo de mecanismo reacional. Solventes polares próticos (SPP) são capazes de estabilizar tanto cátions quanto ânions, a exemplo dos nucleófilos, os quais podem ser espécies neutras ou aniônicas. Por isso, são responsáveis por reduzir a sua nucleofilicidade, o que desfavorece uma S_N2 . Já as reações do tipo S_N1 permanecessem indiferentes à reatividade do nucleófilo, como visto anteriormente.

Por isso, mecanismos do tipo S_N2 são preferencialmente conduzidos em solventes apróticos e, em geral, de baixa polaridade.

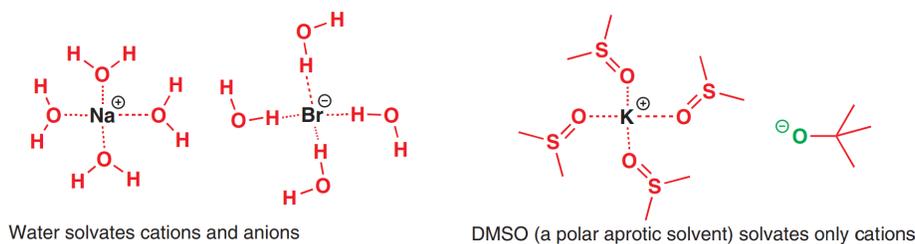


Figura 6: O efeito da solvatação



1.4 A natureza do nucleófilo

Enquanto que em substituições nucleofílicas em compostos carbonílicos predominam as interações eletrostáticas (sendo o pKa um importante guia da efetividade do nucleófilo), naquelas em carbonos saturados dominam a sobreposição dos orbitais HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Por isso, o nucleófilo precisa “dar match” com o substrato eletrofílico, possuindo formato (definido pelo l ou número quântico azimutal) e tamanho (relacionado ao n, isto é, o número quântico primário) favoráveis à interação.

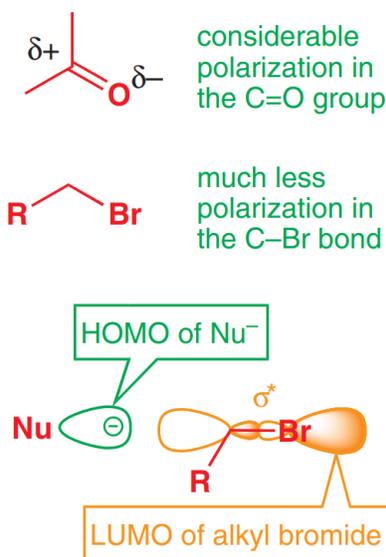


Figura 7: Os tipos de nucleófilos

Em mecanismos $\text{S}_{\text{N}}2$, usam-se nucleófilos situados mais abaixo da tabela periódica, por possuírem maior raio e, portanto, menor eletronegatividade. Assim, o nível energético do HOMO é relativamente alto, favorecendo a formação da nova ligação. Estes são os famigerados “nucleófilos moles”, já que possuem menor poder polarizante (rever Teoria de Pearson de “Ácidos e Bases Duros e Moles”). Isso faz sentido caso averiguarmos a baixa polarização da ligação R-X (eletrófilo mole), adotando-se como referencial os compostos carbonílicos.

Summary of the characteristics of the two types of nucleophile.

Hard nucleophiles X	Soft nucleophiles Y
small	large
charged	neutral
basic (HX weak acid)	not basic (HY strong acid)
low-energy HOMO	high-energy HOMO
like to attack C=O	like to attack saturated carbon
such as RO^- , NH_2^- , MeLi	such as RS^- , I^- , R_3P

Figura 8: Nucleófilos duros e moles



1.5 O grupo abandonador

A escolha do grupo abandonador é de extrema relevância para ambos os tipos de substituição nucleofílica em carbonos saturados: em reações do tipo S_N1 , a sua saída do substrato consiste na etapa lenta reacional, enquanto que numa S_N2 tal processo compõe a única etapa da reação.

Quando se analisa o grupo abandonador, deve-se levar em consideração dois aspectos: a força da ligação R-X e a estabilidade do ânion X^- a ser formado. O pK_a é um tipo de indicador da estabilidade de um ânion ($base:X^-$) relativa à do seu ácido conjugado, isto é, do ânion ligado a um próton (H-X). Assim, pode-se fazer a seguinte analogia: o pK_a também pode ser um guia eficaz na análise da estabilidade de um ânion (X^-) relativa àquela do ânion ligado ao carbono (C-X).

Desse modo, é notório que bases fracas, isto é, estáveis, são bons grupos abandonadores: estas, em geral, possuem raios maiores, sendo capazes de armazenar de modo mais eficiente a carga negativa através de sua dispersão. Por conseguinte, substâncias de menor pK_a tendem a ser melhores grupos de saída e, destarte, nucleófilos ruins.

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

Figura 9: O efeito do pK_a

1.6 Os efeitos eletrônicos

Como já visto neste material, a ocorrência de reações via S_N1 depende da formação de um carbocátion estável. Por isso, é dito que os efeitos eletrônicos são mais relevantes do que aqueles estéricos nesse caso.

1.7 Os efeitos estéricos

Enquanto isso, em mecanismos do tipo S_N2 , os efeitos estéricos sobrepõem aqueles eletrônicos, ditando a estereoquímica (configuração dos centros estereogênicos) e a regioquímica (posição do ataque nucleofílico) da reação.

Isso porque o estado de transição apresenta geometria bipirâmide trigonal: os ângulos tetraédricos ($109,5^\circ$) do reagente de hibridação sp^3 decrescem para 90° (ângulo entre um substituinte na axial e outro na equatorial), aumentando as repulsões.

Paralelamente, num mecanismo S_N1 , há uma redução das mesmas: o TS possui geometria trigonal planar (ângulos de 120°).

Visando minimizar as repulsões do estado de transição pentavalente, o ataque nucleofílico se dá em uma posição diametralmente oposta à do grupo de saída, formando estes um ângulo de 180° entre si. Veja:



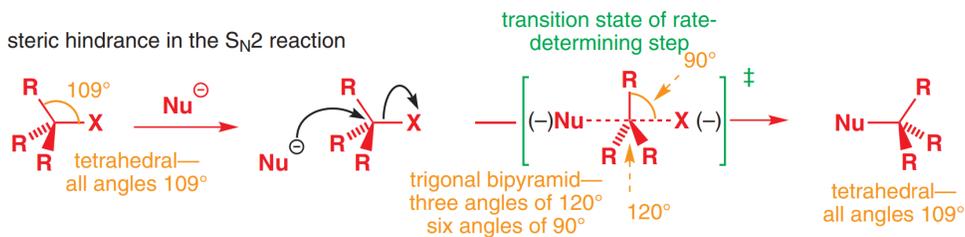


Figura 10: A esteoquímica da S_N2

Além disso, a reatividade do substrato aumenta conforme este apresenta menor impedimento estérico para a aproximação do nucleófilo. Analise a ordem de reatividade dos seguintes compostos:

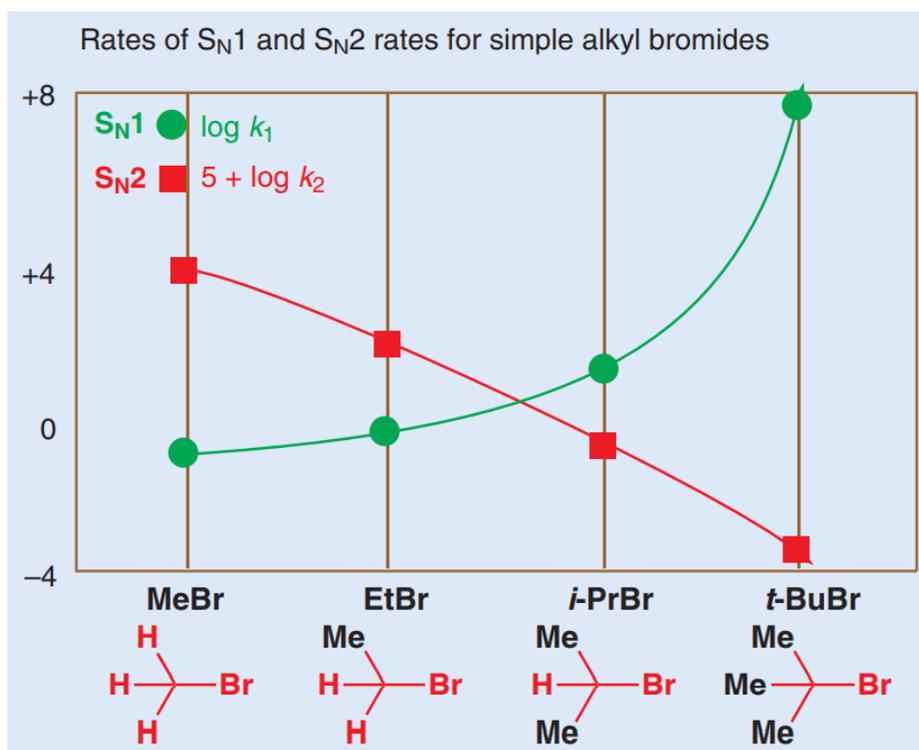


Figura 11: Reatividade do substrato perante S_N1 e S_N2

1.8 A esteoquímica

Para reações do tipo S_N2 , ocorre inversão no centro quiral do carbono eletrofílico, graças à posição anti relativa do nucleófilo em relação ao grupo de saída.

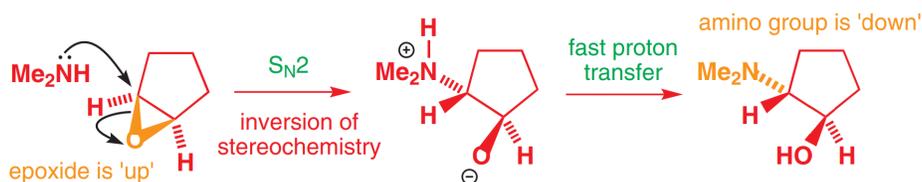


Figura 12: Inversão do carbono assimétrico



Já em mecanismos via Sn1, forma-se um racemato, caso o produto seja opticamente ativo, isto é, quiral.

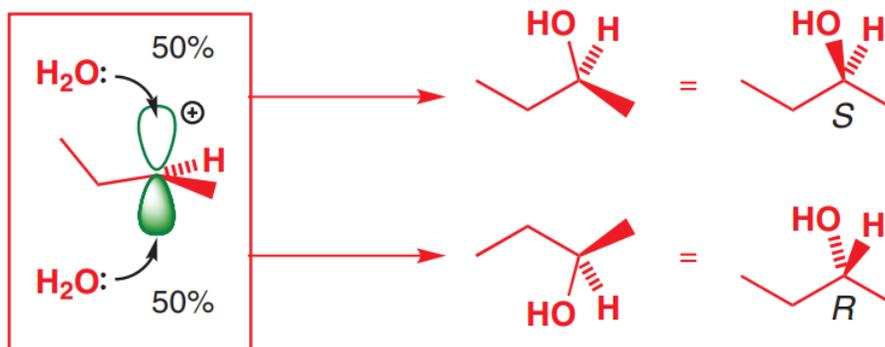


Figura 13: A formação do racemato

1.9 Sínteses: Ritter e Mitsunobu

Por fim, vamos introduzir duas sínteses famosas baseadas em substituições nucleofílicas.

A síntese de Ritter é especial por viabilizar a formação de uma ligação C-N com um carbono terciário.

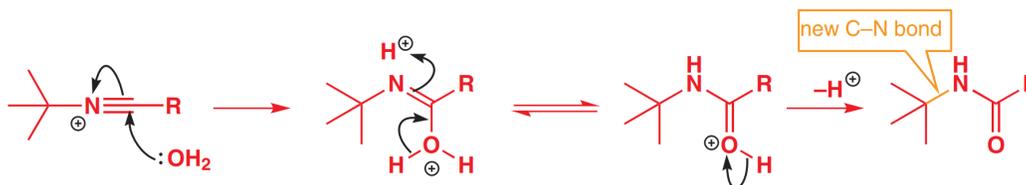


Figura 14: Síntese de Ritter

Enquanto isso, a reação de Mitsunobu consiste em um modo de substituir a hidroxila de um álcool por um outro nucleófilo em uma única etapa. Um processo mais comum do que este consiste na conversão da hidroxila do álcool em um bom grupo abandonador (éster sulfonato) e uma posterior Sn2, havendo, portanto, duas etapas.

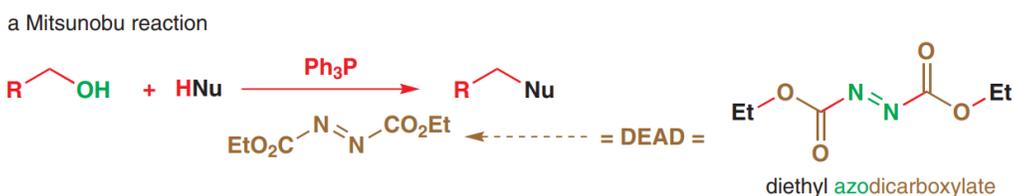


Figura 15: Reação de Mitsunobu



2. Problemas

Problema 1. Indique o produto da seguinte reação:

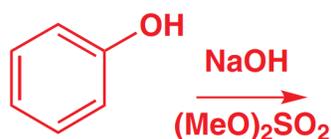


Figura 16: dica: Sn2

Problema 2. Represente o produto termodinâmico da reação abaixo:



Figura 17: Adição 1,2 e 1,4

Problema 3. Represente o mecanismo reacional:

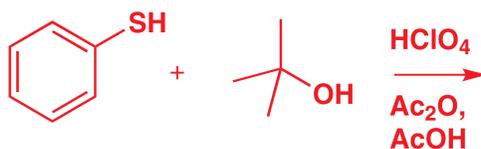


Figura 18: dica: Sn1

Problema 4. Qual o tipo da seguinte substituição? Indique o produto.

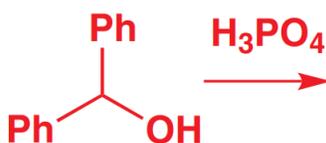


Figura 19: dica: analise o substrato

Problema 5. Apresente o mecanismo reacional em:



Figura 20: dica: Sn1



Problema 6. (Preparatory Problems- 2021) A abertura de um epóxido em um anel de seis membros ocorre de modo que tanto o grupo funcional a ser introduzido quanto o grupo abandonador hidroxila adotam posições axiais. Os epóxidos 7 e 8 reagem ambos com iodeto de trimetilsilila, mas geram diferentes produtos. Represente as suas estruturas.

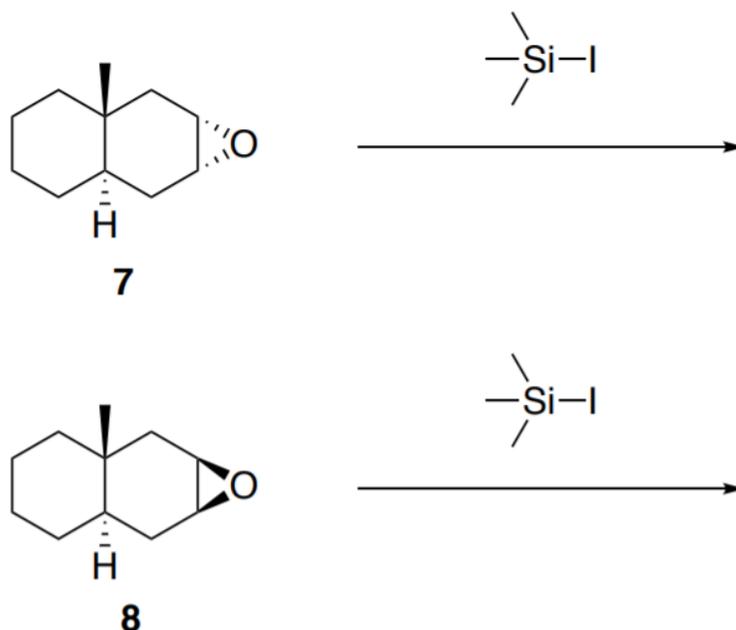


Figura 21: Abertura de epóxido

Problema 7. Apresente o mecanismo reacional em:

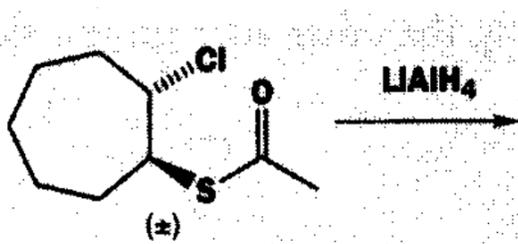


Figura 22: dica: S_N2, inversão de configuração

Problema 8. Considerando-se a adição de dimetil sulfato na segunda etapa, indique o mecanismo do esquema reacional seguinte:

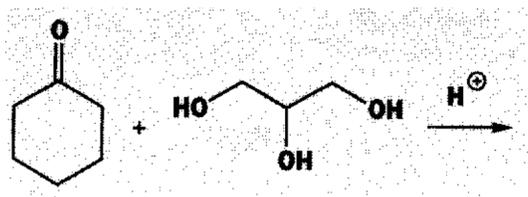


Figura 23: dica: formação de cetais, S_N2



Problema 9. Apresente a estereoquímica dos produtos nas seguintes reações:

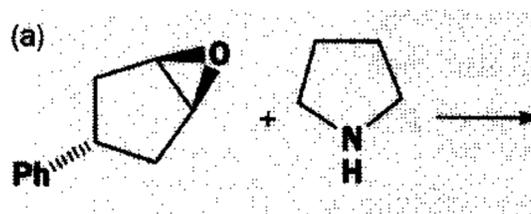


Figura 24: dica: abertura de epóxidos

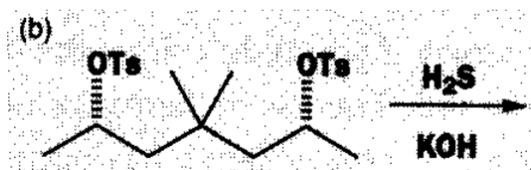
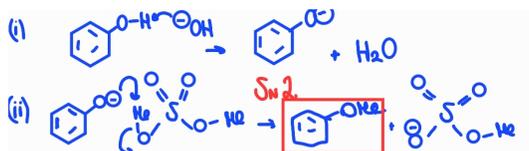


Figura 25: dica: ciclização, Sn2

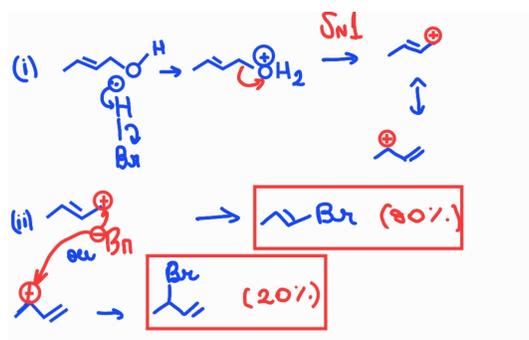


3. Gabarito

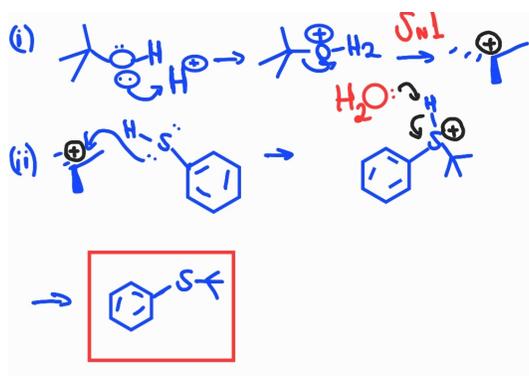
Problema 1. Mecanismo proposto



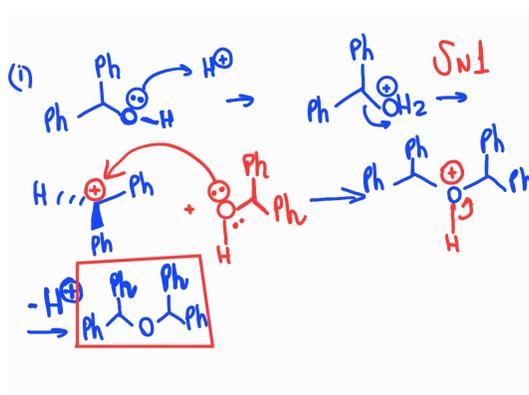
Problema 2. O alceno mais substituído é o produto mais estável:



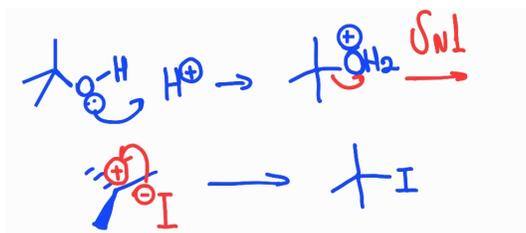
Problema 3. Mecanismo proposto



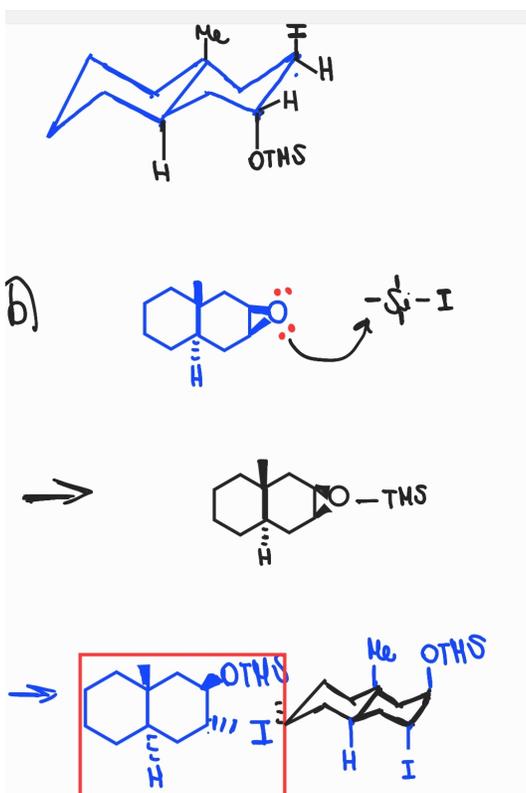
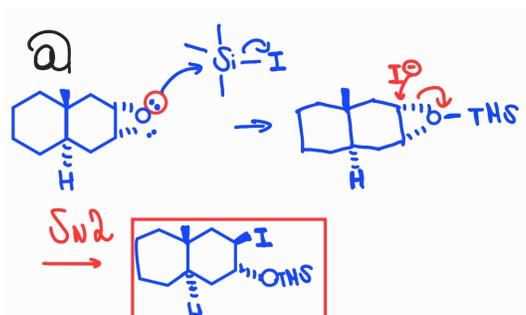
Problema 4. Há a formação de um carbocátion benzílico, favorecendo uma Sn1



Problema 5. Mecanismo proposto

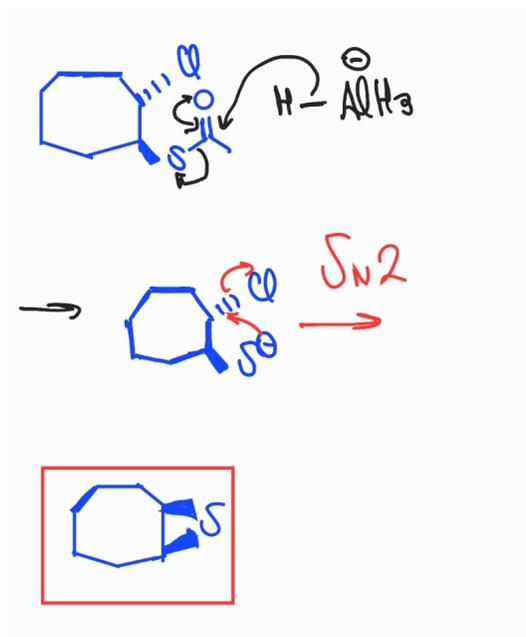


Problema 6. A abertura do epóxido visa a formação de um produto em que o grupo abandonador e o nucleófilo adicionado encontram-se antiperiplanares:

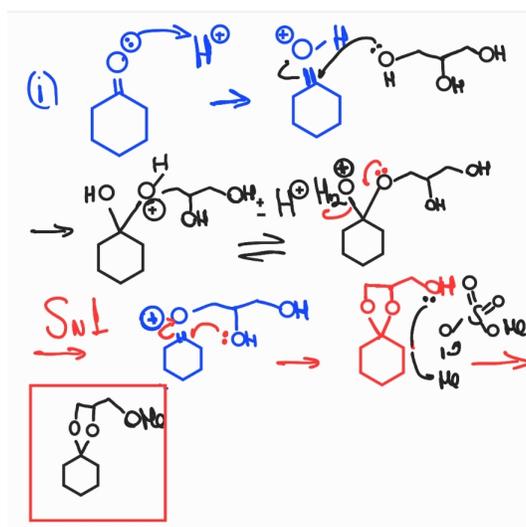


Problema 7. Mecanismo proposto





Problema 8. Há o emprego do cetal como grupo protetor, cuja formação se dá por um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. Em seguida, ocorre uma $\text{S}_{\text{N}}2$:



Problema 9. A primeira reação se trata da abertura de um epóxido detentor de um centro quiral. Por isso, há a formação de diastereoisômeros. Já no segundo caso, o composto formado apresenta simetria reflexional, sendo meso.



