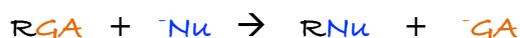


# SN

## Substituição Nucleofílica ao carbono saturado

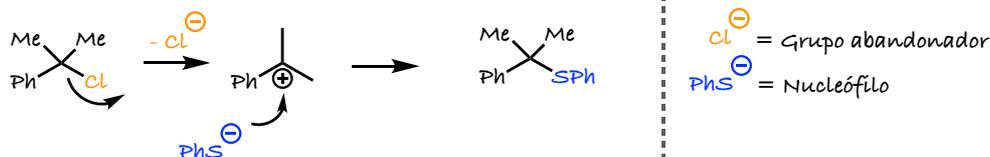
Em uma reação química de substituição ocorre a troca de um grupamento por outro, em uma das moléculas chamadas de reagentes. Em uma reação de substituição nucleofílica ao carbono saturado (SN), uma das espécies reagentes possui um átomo de carbono  $sp^3$ , que está envolvido em uma ligação com um grupo mais eletronegativo. Isso faz com que essa ligação esteja polarizada, deixando o carbono com uma carga parcial positiva, sendo um átomo eletrofílico.

Para que uma nova ligação seja formada entre esse carbono e uma espécie chamada de **nucleófilo (Nu)**, uma ligação deverá ser rompida. O nucleófilo é uma espécie rica em elétrons, que utiliza uma carga negativa ou um par de elétrons não compartilhado para fazer a nova ligação com o carbono eletrofílico. Para isso, o nucleófilo ataca a molécula eletrofílica, no átomo de carbono. Ocorre ainda, a quebra da ligação entre o átomo de carbono  $sp^3$  e o grupo mais eletronegativo, ao qual originalmente ele estava ligado. Este grupo leva consigo os elétrons da antiga ligação, e chama-se **Grupo Abandonador (GA)**.



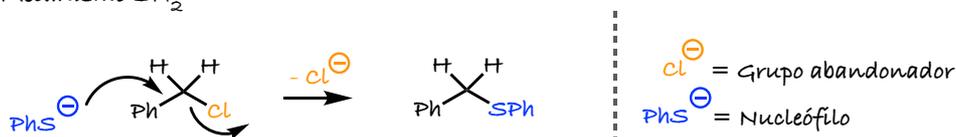
O nucleófilo não pode se adicionar antes da saída do grupo abandonador (GA), caso contrário teríamos um carbono com cinco ligações. Sendo assim, existem **duas possibilidades de mecanismo** reacional que podem ocorrer. Na primeira opção, o GA sai deixando o carbono com uma carga positiva (carbocátion). Somente depois, o Nu ataca este carbono formando o produto. Esse mecanismo é chamado mecanismo **SN<sub>1</sub>**.

Mecanismo  $S_N1$



A segunda possibilidade, mostra que a única forma de o átomo de carbono aceitar elétrons, é ele perder elétrons ao mesmo tempo. Esse mecanismo chama-se  $S_N2$  e a quebra da ligação com o GA ocorre de maneira sincronizada com a formação da ligação com o Nu.

Mecanismo  $S_N2$



Esses dois mecanismos foram postulados em consequência de evidências cinéticas. O comportamento cinético, bem como as demais facetas desses mecanismos serão discutidos a seguir.

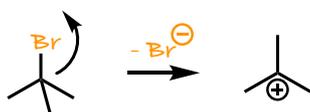
## 1. Mecanismo $S_N1$ : Substituição nucleofílica de primeira ordem

Este mecanismo se processa através da clivagem da ligação C-GA como primeira etapa, formando um intermediário carregado positivamente (**Carbocátion -  $C^+$** ). Como o GA, no exemplo abaixo bromo, é mais eletronegativo que o carbono, ele sai com os elétrons da antiga ligação, deixando o carbono com deficiência de elétrons. Após a formação do carbocátion, a segunda etapa reacional ocorre através do ataque do Nu a essa espécie. No exemplo abaixo, o Nu é a água e seu ataque ao carbocátion leva a formação do produto, contendo a nova ligação C-Nu.

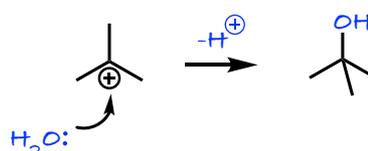
A etapa mais lenta da reação é a primeira etapa, pois forma uma espécie carregada a partir de uma neutra e, ocorre com a quebra de uma ligação, o que possui um custo energético atrelado. Além disto, por ser muito reativo, o carbocátion reage rapidamente com o Nu. Por isto, a segunda etapa é a etapa rápida.

Por ser a mais lenta, a primeira etapa é a **etapa determinante da velocidade**, ou seja, o processo como um todo leva aproximadamente o tempo necessário para suplantar a primeira etapa.

Etapa 1: Formação do carbocátion  
(Etapa lenta)



Etapa 2: Ataque do nucleófilo ao carbocátion  
(Etapa rápida)



### Observações

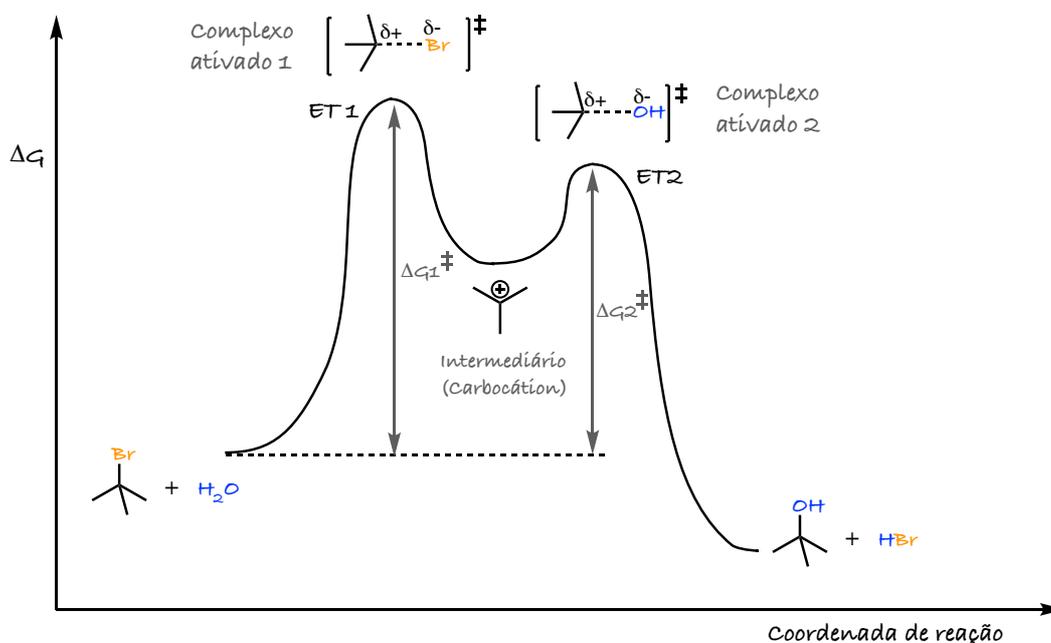
(1) *Atenção para as setas: as setas em um mecanismo sempre partem de onde os elétrons estão!*

Na primeira etapa, a seta parte da ligação que contém os elétrons (C-Br). Esses elétrons depois ficam com o bromo, que fica na forma de íon bromo. Na segunda etapa, a seta parte do nucleófilo, a espécie que doa os elétrons para a nova ligação.

(2) *Na etapa 2 existe um  $-H^+$  na seta.* Isso significa que, no tratamento final da reação, o grupo  $OH_2^+$ , que foi inserido como nucleófilo, perde um próton levando ao álcool neutro. Isso ocorre já que agora o oxigênio realiza uma ligação com o carbono e deve perder um próton para ficar neutro.

Como o mecanismo ocorre em duas etapas, existem dois estados de transição (ET) e dois complexos ativados. O primeiro ET, leva ao carbocátion e, o segundo ET leva ao produto, conforme pode ser observado no diagrama qualitativo de energia abaixo. O primeiro complexo ativado, presente no ET1, possui uma ligação sendo rompida,

a ligação pontilhada. O bromo está ganhando os elétrons dessa ligação e ficando com carga parcial negativa. Enquanto isso, o carbono está perdendo os elétrons e vai ficando com carga parcial positiva cada vez maior, até se tornar um carbocátion, quando a ligação se rompe definitivamente.



No que diz respeito a molecularidade, uma reação que ocorre através de mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$  é **UNIMOLECULAR**. Isso ocorre, pois no ET determinante da velocidade, aquele de maior energia e pertencente a etapa lenta, somente o eletrófilo participa, ou seja, somente uma espécie participa. A estrutura presente no ET1 (o complexo ativado 1) contém somente a molécula do eletrófilo em processo de rompimento de sua ligação, contendo uma ligação parcial.

Como a etapa determinante da velocidade não envolve o nucleófilo, adicionar maior quantidade desta espécie não faz com que a reação seja mais rápida. Já que somente o eletrófilo está envolvido na etapa lenta e determinante da velocidade, a **cinética da reação é de**

**primeira ordem em relação a ele**, ou seja, proporcional a sua concentração.

A equação que descreve a velocidade da reação que ocorre através do mecanismo  $SN_1$  é de **primeira ordem global**, e só depende do substrato/eletrófilo.

$$v = k [\text{eletrófilo}]$$

$v$  = velocidade da reação

$k$  = constante de velocidade

$[\text{eletrófilo}]$  = concentração do material de partida (eletrófilo)

A velocidade da reação também depende da estrutura do substrato, pois depende disto a **estabilidade do complexo ativado 1 (e do carbocátion)**. Quanto mais estável for a espécie do complexo ativado 1, menor quantidade de energia de ativação é necessária para suplantar a etapa lenta e, mais rápida é a reação. As características estruturais que tornam o complexo ativado mais estável serão discutidas mais adiante.

O mecanismo  $SN_1$  também pode ser chamado de solvólise, pois geralmente o solvente age como nucleófilo. Se, realmente, o nucleófilo for o solvente da reação, a falta de importância do nucleófilo fica ainda mais fácil de entender. O solvente está em uma quantidade muito maior do que o substrato e, portanto, sua concentração pode ser considerada constante e não afeta a reação. Mas, não é somente a quantidade de nucleófilo que não importa, a natureza ou reatividade também não.

**Observação:** para maiores informações sobre diagrama de energia de reações, estados de transição, complexos ativados e molecularidade, o material sobre Introdução às Reações orgânicas pode ser consultado.

### **1.1. Postulado de Hammond: Relação entre complexo ativado e intermediário reacional**

Informações sobre a estrutura do complexo ativado/estado de transição são cruciais para entender o mecanismo reacional e as implicações na variação da velocidade de reações químicas. Isso ocorre, pois  $\Delta G^\ddagger$  depende de quão estável é a espécie conhecida como complexo ativado. No entanto, essa espécie possui somente existência transitória e não se pode realizar medidas experimentais que levem a informações diretas sobre sua estrutura. Hammond esclareceu algumas circunstâncias reacionais onde uma comparação entre o complexo ativado e o intermediário da reação, os reagentes ou os produtos podem ser válidas.

O postulado de Hammond para uma etapa individual fala: *“Se dois estados, por exemplo, o ET e um intermediário instável, ocorrerem consecutivamente durante a reação e possuírem energia similar, a sua interconversão envolverá uma pequena reorganização molecular.”*

Sendo assim, a estrutura energeticamente mais próxima em energia ao complexo ativado é aquela mais semelhante a ele e, uma correlação pode ser traçada.

Maiores informações a respeito do postulado podem ser lidas no artigo original: *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77 (2), páginas 334–338. Esse artigo está entre os 125 mais citados da história da revista *Journal of American Chemical Society*.

A espécie mais parecida, em termos de energia, com o complexo ativado 1 (presente no ET1) de uma  $S_N1$  é o intermediário reacional (carbocátion,  $C^+$ ). É ele que fornece as maiores informações sobre o complexo ativado 1, ou seja, sua estrutura, efeitos estabilizadores, assim por diante.

Enquanto o complexo ativado 1 possui uma ligação parcial com carga parcial positiva no carbono e negativa no GA, o  $C^+$  possui uma carga total positiva no carbono. Os efeitos químicos que estabilizam a carga total no  $C^+$ , estabilizam também a carga parcial no complexo ativado. Assim, pode-se traçar uma relação.

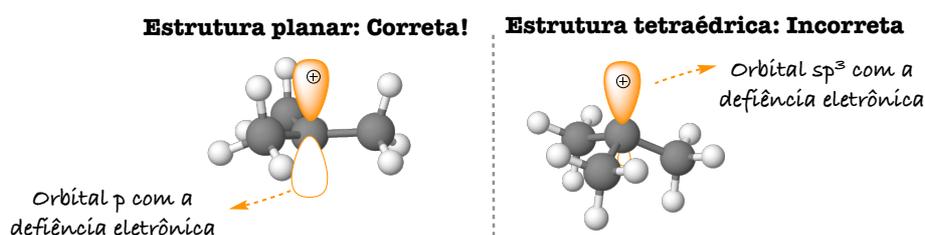
## 1.2. Estrutura do Carbocátion

Quando ocorre a quebra da ligação, o grupo abandonador fica com o par de elétrons da ligação e o carbono fica deficiente em elétrons, ou seja, carregado positivamente. Nesse momento, tem-se a formação do intermediário da reação  $S_N1$ : **O CARBOCÁTION!**

Um intermediário carregado é, geralmente, mais instável que um composto neutro. No entanto, efeitos químicos e hibridização podem mascarar esta instabilidade.

O substrato que gera o carbocátion está centrado em um átomo de carbono  $sp^3$ . Porém, é mais favorável energeticamente que ocorra uma planarização levando a orbitais preenchidos  $sp^2$  e um orbital vazio  $p$ , quando da quebra da ligação C-GA. A rehibridização ocorre por diversas razões, como o fato de os orbitais  $sp^2$  serem mais estáveis do que os  $sp^3$ , pois tem maior caráter  $s$ . De maneira geral, em uma estrutura química, a maneira mais estável de acomodar os elétrons é nos orbitais de mais baixa energia, deixando os orbitais mais energéticos vazios.

Somado a isso, é muito mais estável ter uma deficiência eletrônica ou carga positiva o mais longe possível do núcleo. Para o carbocátion (hibridizado  $sp^2$ ), a deficiência eletrônica ficaria no orbital p, perpendicular ao plano das três ligações restantes. Sendo assim, a carga ficaria mais distante do que em orbital  $sp^3$ . Como fator final, a repulsão eletrônica entre as ligações é muito menor em carbono  $sp^2$ , que tem estrutura trigonal plana (ângulo entre ligações de  $120^\circ$ ), do que em carbono  $sp^3$ , com estrutura tetraédrica ( $109^\circ$ ).



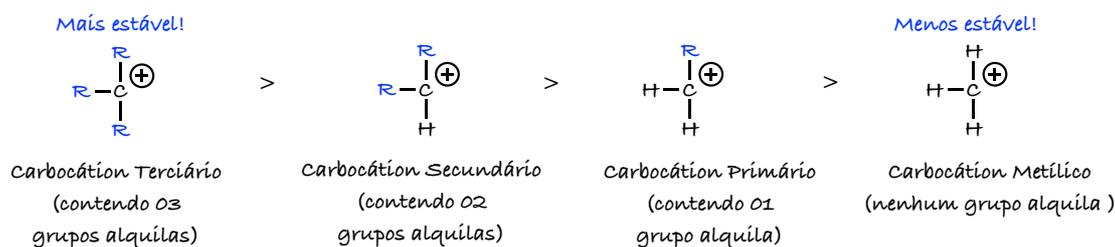
### 1.3. Comparação relativa de estabilidade de Carbocátions ( $C^+$ )

Através do postulado de Hammond, sabe-se que avaliar a estabilidade relativa do carbocátion, é uma boa maneira de se estimar a estabilidade do complexo ativado 1, que leva ao carbocátion. Sendo assim, pode-se ponderar a velocidade relativa da reação. Por isso, avaliar a estabilidade de carbocátions é relevante.

Grupos que doam elétrons ajudam a estabilizar o carbocátion, que é deficiente eletronicamente. **Grupos alquila**, por exemplo, doam elétrons por um pequeno efeito indutivo, pois o carbono que possui a hibridização  $sp^2$  é um pouco mais eletronegativo do que o carbono  $sp^3$  do grupo alquila. A doação ocorre também por hiperconjugação, já que os orbitais moleculares sigma ( $OM_\sigma$ ) podem se alinhar ao orbital p vazio do carbocátion e realizam a doação de elétrons. No exemplo abaixo, cada grupo metila pode alinhar todos os seus  $OM_\sigma$ , um de cada vez, para realizar a doação por hiperconjugação.



Com isso, carbocátions mais substituídos com grupos alquila são mais estáveis, pois possuirão mais grupos doadores pelos dois efeitos citados.

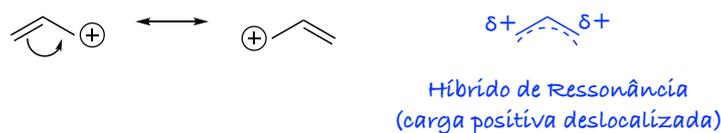


\* A representação das ligações estão com ângulos retos entre elas somente para facilitar a visualização. Deve-se lembrar que, por ser um carbono de carbocátion, a correta geometria é Trigonal Planar (ângulos de  $120^\circ$ ).

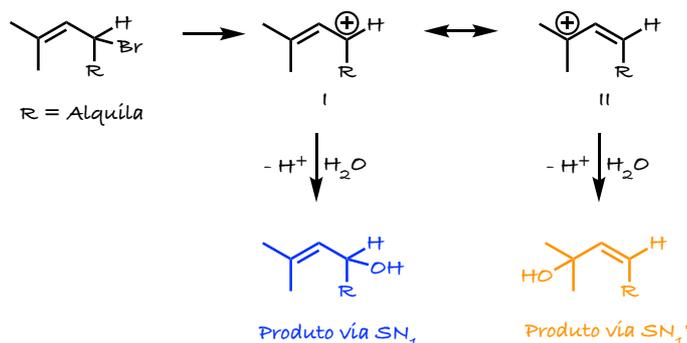
Uma estabilização mais efetiva pode ocorrer em sistemas conjugados, através de deslocalização da carga ou da doação de par(es) de elétron(s) não compartilhado(s).

Compostos **alílicos**, por exemplo, levam a cátions com um orbital ligante contendo dois elétrons deslocalizados por três átomos e, um orbital vazio com contribuições somente dos átomos do final da cadeia. Este orbital vazio é o que vai ser atacado pelo nucleófilo, fazendo com que ele se adicione no final da cadeia carbônica.

As duas estruturas deslocalizadas são idênticas e a ligação  $\pi$  é compartilhada igualmente pelos três átomos. Como a deficiência eletrônica fica concentrada nas extremidades, um cátion alílico simétrico pode levar somente a um produto de  $SN_1$ , decorrente do ataque em uma das extremidades que são equivalentes entre si.



No entanto, algumas vezes, quando o **cátion alílico não é simétrico**, pode ocorrer a formação de misturas de produtos. O nucleófilo pode não atacar o carbono que perdeu o grupo abandonador, e sim o carbono na posição  $\beta$ . Nesse caso, podemos dizer que o mecanismo seguido é o **mecanismo  $SN_1'$** . Um exemplo genérico pode ser observado abaixo, onde o carbocátion I, formado originalmente, é um carbocátion secundário, com dois grupos alquila doando elétrons. O carbocátion II, formado através da deslocalização da carga, é terciário, com três grupos alquilas. O carbocátion II é mais estável do que o I, e contribui mais para o híbrido de ressonância. Então, o produto formado via  $SN_1'$  é majoritário.

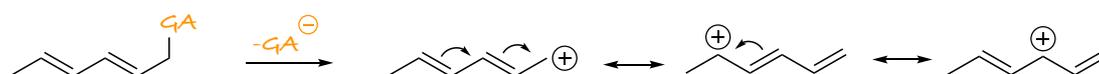


Outro ponto a ser observado, é que os cátions mostrados acima são mais estáveis do que um simples cátion alílico sem grupos alquila doando elétrons em volta, ou seja, sem substituintes. Os efeitos químicos indutivos e de hiperconjugação podem somar forças com a deslocalização. Isso ocorre quando se substitui hidrogênios por grupos doadores, levando a formação de uma estrutura de ressonância em que os grupos estão diretamente vizinhos a carga, ajudando efetivamente na estabilização. No entanto, grupos retiradores de elétrons desestabilizariam o cátion, mesmo em sistemas alílicos, quando comparados a sistemas similares sem estes grupos.



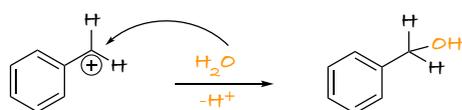
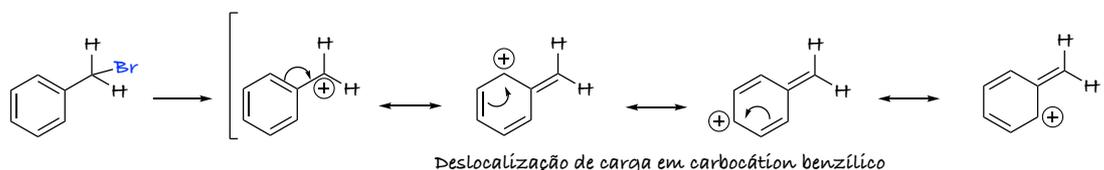
**Mais estável**  
contendo grupos  
doadores por efeito indutivo

Outro efeito interessante ocorre se o sistema possuir duplas conjugadas. Essa característica gera possibilidade de mais estruturas de ressonância, aumentando a estabilidade, pois a carga é dissipada entre mais átomos.



Maior número de estruturas de ressonância em sistemas conjugados do que em sistemas com duplas isoladas;  
O aumento da conjugação, com mais duplas ou com grupos que doem por efeito mesomérico, pode aumentar ainda mais a estabilização.

O **cátion benzílico** é tão estável quanto o cátion alílico. Nesse caso, a carga positiva formada é deslocalizada através do anel aromático. Apesar disso, o ataque nucleofílico ocorre na cadeia lateral, fazendo com que a aromaticidade seja mantida.

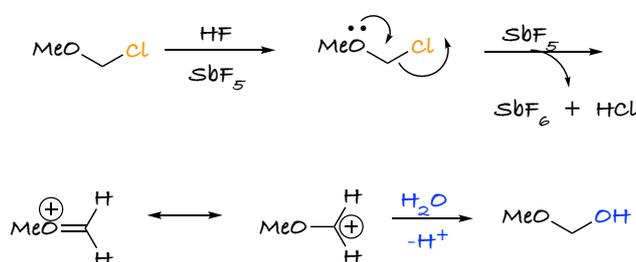


Ataque do Nucleófilo na cadeia lateral, apesar da deslocalização da carga para o sistema aromático.

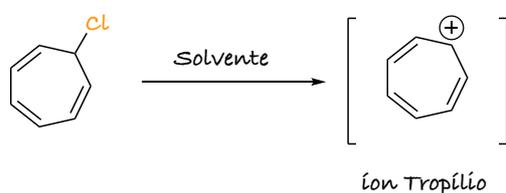
Uma estabilização extra pode ser conseguida pela troca de um dos hidrogênios por grupos doadores de elétrons. Esses grupos devem estar ligados nas posições *o/p* para que a carga positiva alcance o carbono diretamente ligado a eles e, tenha uma estabilização efetiva. A cadeia lateral também pode aumentar a estabilidade se contiver grupos doadores de elétrons.

\*Para lembrar esses efeitos e a importância das posições *o/p*, o material sobre efeitos químicos pode ser revisado ([www.patyqmc.ufsc.br](http://www.patyqmc.ufsc.br)).

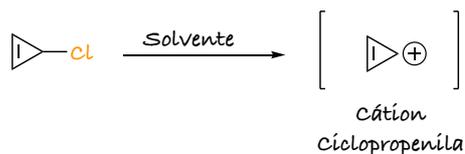
Outro tipo de carbocátion bastante estável, é aquele formado a partir de um substrato contendo um grupo doador forte ligado ao carbono que contém o grupo abandonador. Um caso clássico é o  $\text{MeOCH}_2\text{Cl}$ , que perde o íon cloro em solventes polares formando um cátion estável mesmo sendo primário.



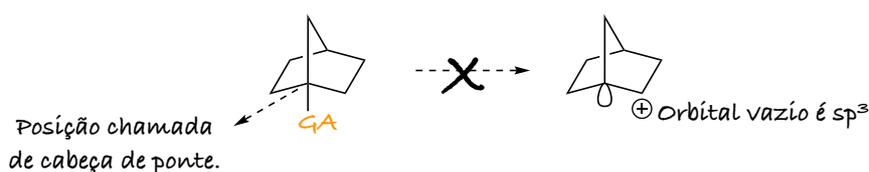
Além das espécies citadas até então, cátions aromáticos são muito estáveis. Um exemplo é o íon tropílio (abaixo). O material de partida do exemplo abaixo não é aromático, pois um dos carbonos é  $\text{sp}^3$ . No entanto, com a saída do GA este carbono planariza ficando  $\text{sp}^2$ . A carga positiva do carbocátion fica no orbital p. Agora todos os carbonos tem orbital p e o total de elétrons nestes orbitais é seis e, portanto,  $4n + 2 = 6$  e  $n = 1$ . Sendo assim, este cátion é aromático (número inteiro para  $n$ , cíclico e planar).



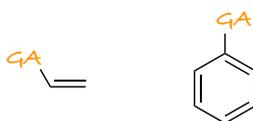
Outro exemplo de carbocátion aromático é o derivado de reagentes contendo ciclopropenila. Nesse caso, novamente o reagente não é aromático, mas o cátion é.



No entanto, um carbocátion, mesmo terciário, é instável se não puder planarizar. Um caso clássico é o **carbocátion em cabeça de ponte de biciclos**. Devido a tensão angular, o carbono continua  $sp^3$  e não ocorre formação do carbocátion, não havendo reação através de mecanismo  $SN_1$ .



**Substratos vinílicos e arílicos** também não formam carbocátions estáveis, pois a carga positiva deveria ficar em orbital  $sp^2$ , já que, nesses casos, os orbitais  $p$  já estão envolvidos em ligações do tipo  $\pi$ . Sendo assim, não sofrem reações via  $SN_1$ .



**Atenção:** Benzílico é diferente de arílico e, alílico é diferente de vinílico. Em sistemas arílicos o GA está ligado diretamente no ciclo aromático, enquanto em sistemas benzílicos há um carbono entre eles. Sistemas vinílicos tem o GA ligado diretamente na dupla ligação, já sistemas alílicos tem um carbono entre dupla ligação e GA. Caso ainda estiver em dúvidas, desenhe esses exemplos.

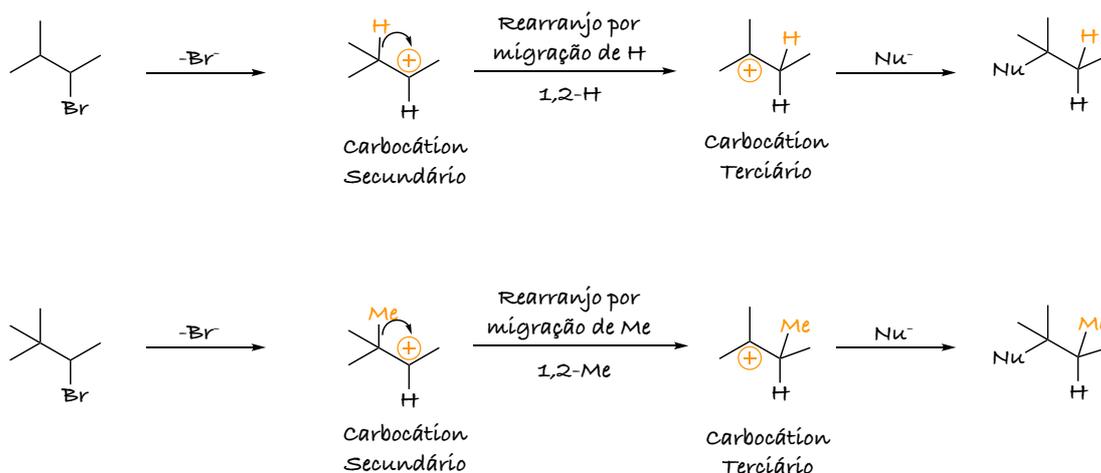
#### 1.4. Rearranjo de carbocátion

Carbocátions são espécies muito reativas. Uma das maiores evidências para sua formação é que estas espécies podem levar a outras

reações, além de simples adições de nucleófilos. O esqueleto carbônico pode se rearranjar e isso ocorre sempre que uma espécie mais estável é formada.

O tipo de rearranjo mais comum nesses casos é o rearranjo 1,2, ou seja, a reorganização, através da troca de um grupo ou um átomo e a carga, entre dois átomos adjacentes. Para isso, pode ocorrer migração 1,2 -Alquila (metila, etila,...) ou 1,2-Hidrogênio. Os elétrons da ligação C-Alquila ou C-H atacam a carga positiva do carbocátion e, isso causa a troca de lugares. Exemplos podem ser observados abaixo. Mais detalhes podem ser encontrados em: *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(4), 1410-1415.

Observa-se, nos exemplos abaixo, que a carga troca de lugar com um átomo de hidrogênio ou com um grupo alquila presente no carbono vizinho.



Quando uma espécie mais estável for formada, o carbocátion derivado de rearranjo prevalece no meio e leva ao produto majoritário. Por isso, em reações onde o intermediário reacional é do tipo carbocátion, deve-se sempre considerar esta possibilidade.

### 1.5. Habilidade do Grupo Abandonador (GA)

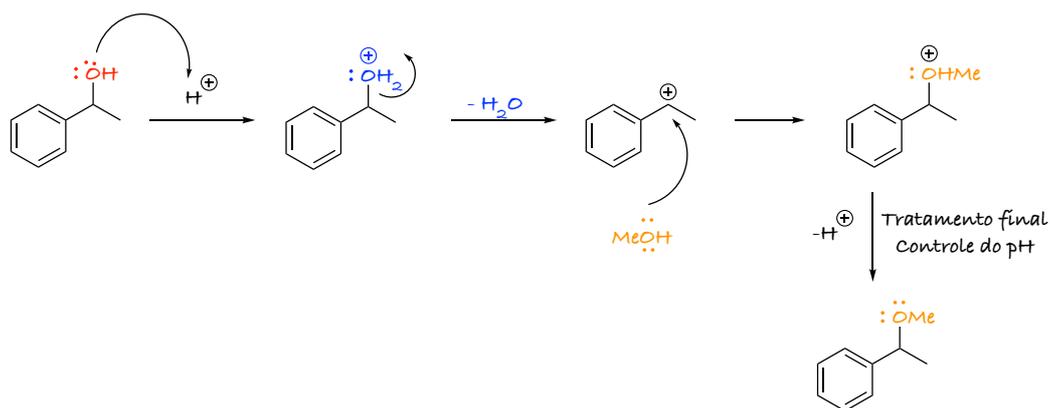
O grupo abandonador faz parte do material de partida (eletrófilo) e pode influenciar a velocidade de uma reação  $S_N1$ . Quanto melhor for o grupo abandonador, mais fácil ele é eliminado e mais rápida é a reação.

Para realizar a avaliação da habilidade do grupo abandonador, deve-se considerar a **força da ligação do GA** com o carbono e a **estabilidade do GA** após sua saída. Após a saída, o GA forma uma espécie carregada negativamente, quando o reagente for neutro.

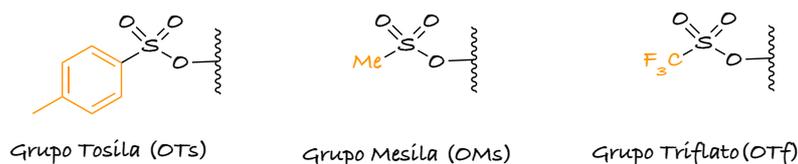
Por exemplo, para os haletos de alquila a força das ligações segue a ordem: **C-F > C-Cl > C-Br > C-I**. Portanto, é mais fácil romper uma ligação C-I. Observando a estabilidade do íon formado após a quebra da ligação, tem-se que uma base fraca é mais estável, ou acomoda melhor a carga. Como HF é um ácido mais fraco, tem uma base conjugada mais forte do que HI e, I<sup>-</sup> é mais estável que F<sup>-</sup>. Sendo assim, dentre os halogênios, o iodeto é o melhor GA (C-I mais facilmente rompida e base liberada mais estável). Considerando esses pontos pode-se ordenar os halogênios em sua habilidade como GA, conforme pode ser observado abaixo.

*Ordem de habilidade: I<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > F<sup>-</sup>*

O íon hidróxido, que seria o GA em álcoois, não é um bom grupo abandonador. Por isso, álcoois só sofrem  $S_N1$  se estiverem em meio ácido. Dessa forma o grupo -OH é protonado e ocorre a eliminação de água como grupo abandonador. A água é um bom GA, pois é neutro e é uma base fraca. Após a formação da nova ligação, na segunda etapa de uma  $S_N1$ , deve ocorrer o ajuste do pH do meio no tratamento final da reação. Isso é realizado por adição de uma solução básica e leva a obtenção do produto neutro que pode ser isolado.

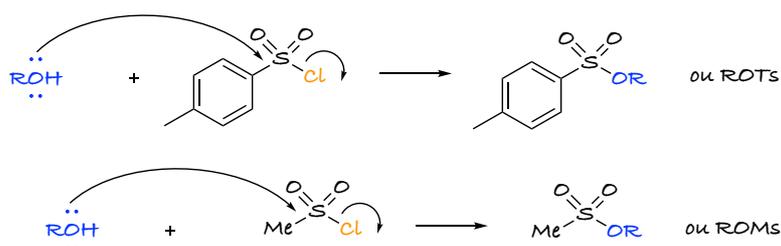


Outra forma de reagir álcoois por  $S_N1$  é transformar o  $-OH$  em outra espécie como  $-OPBr_2$ ,  $-OMs$ ,  $-OTs$ ,  $-OTf$ ,  $-OAc$ ,... Estes são bons grupos abandonadores, por serem bases fracas e são muito utilizados em reações de substituição.



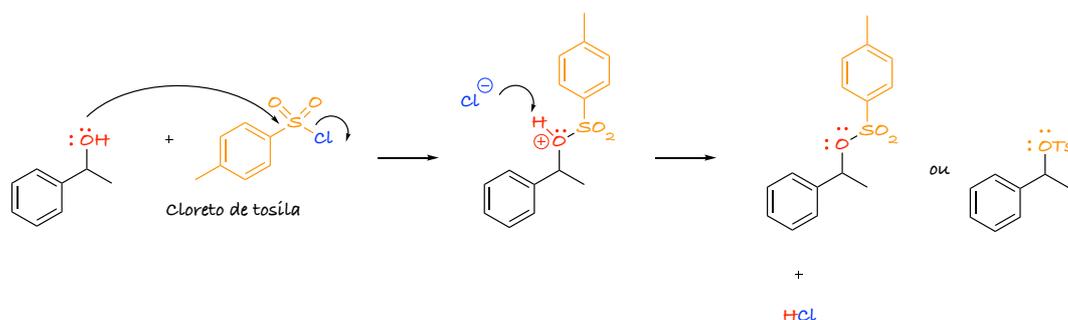
**Observação:** caso seja necessário, uma revisão dos conceitos de basicidade deve ser feita.

Para a obtenção de materiais de partida contendo estes grupos abandonadores, deve-se reagir o álcool com o cloreto correspondente, como pode ser observado em dois exemplos genéricos abaixo.

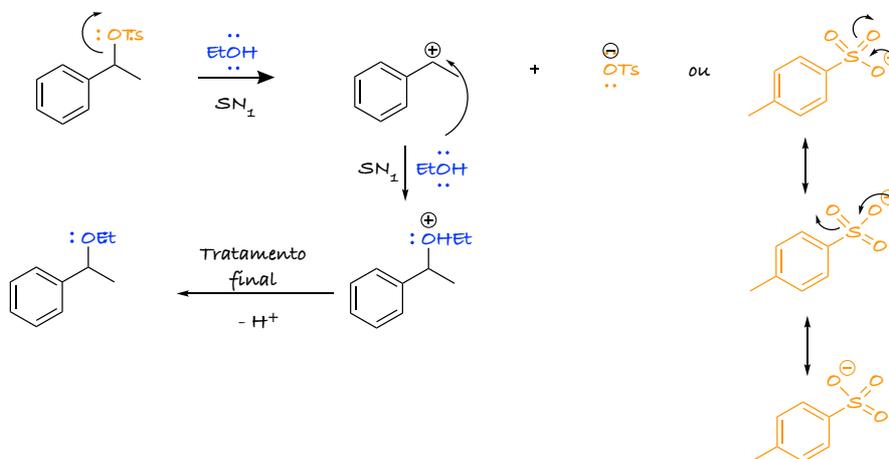


Não é necessário a preocupação em como essas transformações ocorrem nesse momento, mas sim, saber que essa é uma alternativa viável de transformar um álcool, gerando um bom GA. Sendo assim, se houver a necessidade de reação com um álcool, pode-se primeiro realizar essa transformação de GA utilizando um dos cloretos citados e,

após, realizar a reação de SN1, conforme esquema abaixo. Após o ataque ao cloreto de tosila, o próprio íon cloreto eliminado retira o próton excedente do oxigênio original do álcool, levando ao produto neutro. Forma-se, portanto, HCl no meio e, deve-se ajustar o pH ao final da reação. Comumente, abrevia-se o grupo gerado pela reação com cloreto de tosila para OTs.

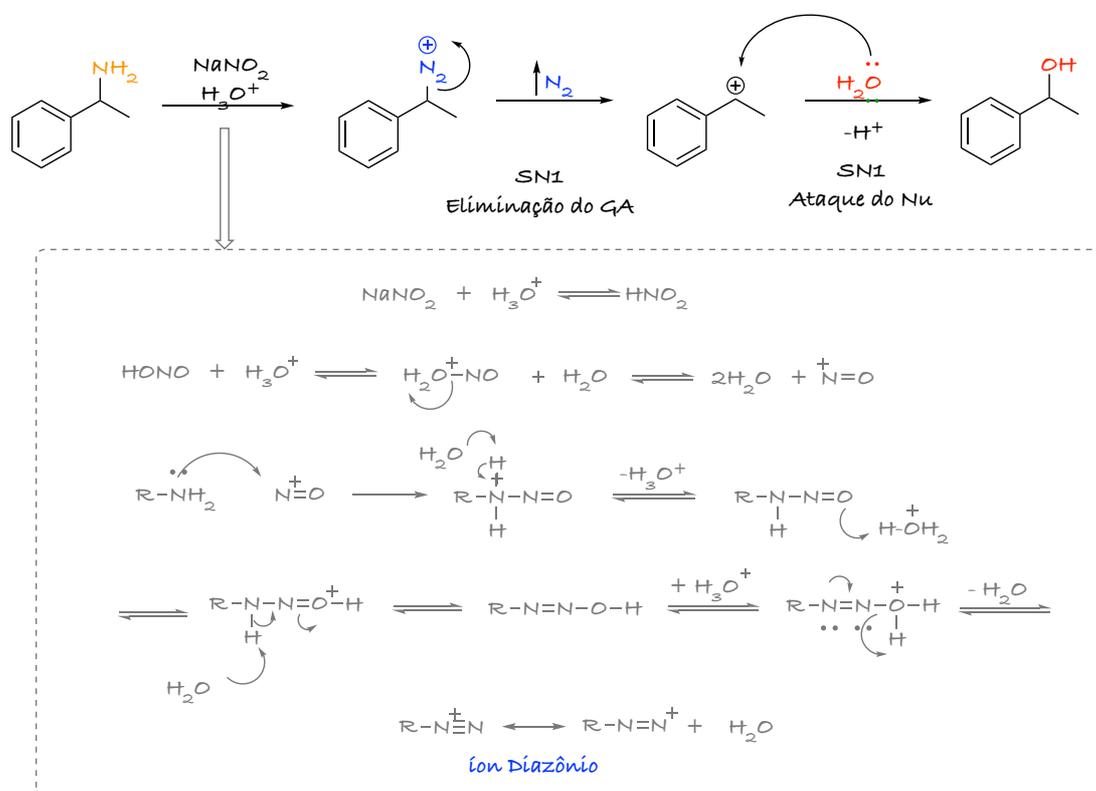


O OTs, por ser um bom GA, pode sair deixando um carbocátion que será atacado na segunda etapa de uma SN1. O OTs é um bom GA, pois possui estruturas de ressonância que estabilizam a carga negativa, sendo uma base fraca.



Aminas compreendem outra classe funcional onde há um heteroátomo ligado a um carbono  $sp^3$  e, poderiam, a princípio, sofrer reações de substituição. No entanto, o grupo  $-NH_2$  não é um bom grupo abandonador, pois é uma base muito forte. Para que possam sofrer reações de SN1, precisam passar por uma reação de diazotação, por

exemplo. Nesse caso, o grupo  $\text{-NH}_2$  é transformado em  $\text{-N}_2^+$  através de reação com nitrito de sódio, em meio ácido. O produto é chamado sal de diazônio e possui um ótimo GA, nitrogênio molecular, gasoso, que evolui da reação.



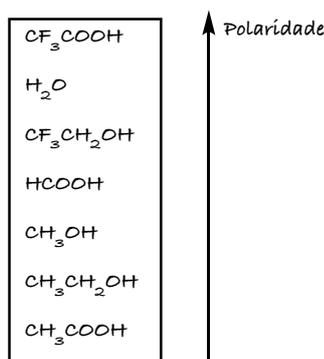
Os sais de diazônio contendo  $\text{R} =$  aromático, são mais estáveis. Quando  $\text{R}$  é um grupo alifático o controle de temperatura deve ser exercido mais rigorosamente (baixas temperaturas na preparação). Como a ligação  $\text{C-N}_2^+$  é facilmente rompida, pela presença de um ótimo GA, há de se tomar cuidado caso se deseje a manutenção do composto na forma de sal de diazônio.

**Observação:** A reação pelas quais álcoois são transformados nos grupos OTs, OMs ou OTf e a reação de diazotação são, geralmente, trabalhadas mais adiante em um curso de Química Orgânica. Sendo assim, o objetivo aqui não é detalhar os mecanismos ou facetas dessas reações, mas sim mostrar maneiras de transformar um reagente com grupo abandonador ruim em um potencial bom reagente para SN.

## 1.6. Efeito do Solvente

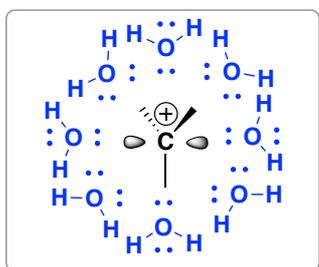
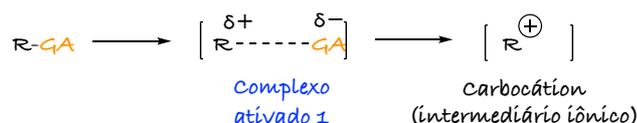
Reações do tipo  $S_N1$ , na maioria das vezes, são **favorecidas por solventes polares próticos**, ou seja, solventes polares que tem o hidrogênio ligado a elemento eletronegativo.

### Solventes Polares próticos



Isso acontece, pois a etapa determinante da velocidade leva a formação de íons, a partir de um reagente neutro. Sendo assim, o **complexo ativado 1 é mais polar do que o material de partida**. Solventes polares **solvatam** com maior eficiência o complexo ativado 1 (e o carbocátion) e reduzem a energia de ativação associada a ele.

O complexo ativado 1 é mais polar (tem maior coeficiente de carga) do que o material de partida (reagente).



A maior solvatação do carbocátion pode ser extrapolada para a maior solvatação do complexo ativado (Postulado de Hammond) quando comparada à solvatação do reagente.

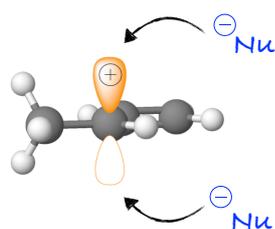
A solvatação do nucleófilo não importa, pois esse não participa da etapa determinante da velocidade.

Quando o eletrófilo da reação for carregado, como um sal de diazônio ( $\text{RN}_2^+$ ), o aumento da polaridade do solvente diminui um pouco a velocidade da reação. Nesse caso, a concentração de carga no reagente é maior e, o solvente solvata em maior intensidade o reagente, causando um aumento de energia de ativação. No entanto, mesmo assim, solventes próticos podem ser usados.

Reação	Reagentes e Complexo ativado	Carga no complexo ativado relativa aos reagentes	Como a velocidade é afetada pelo aumento da polaridade
$\text{SN}_1$ Tipo 1	$\text{RGA} \rightarrow \text{R}^{\delta+} \cdots \text{GA}^{\delta-}$	Maior	Grande aumento
$\text{SN}_1$ Tipo 2	$\text{RGA}^+ \rightarrow \text{R}^{\delta+} \cdots \text{GA}^{\delta-}$	Menor	Pequena diminuição

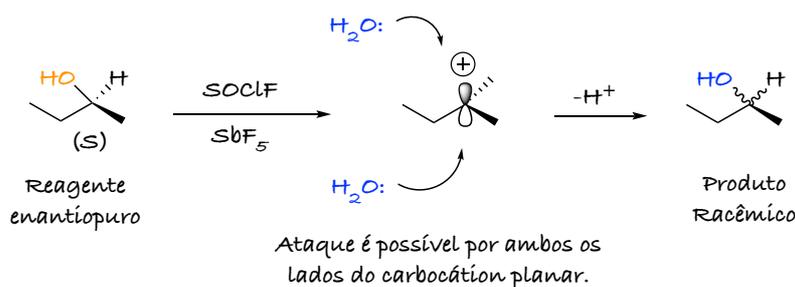
### 1.7. Estereoquímica

O mecanismo  $\text{SN}_1$  ocorre através de um intermediário planar (o carbocátion!), fazendo com que a probabilidade de ataque do nucleófilo por ambos os lados seja igual. Claro, isso ocorre quando o carbocátion estiver livre em ambos os lados.

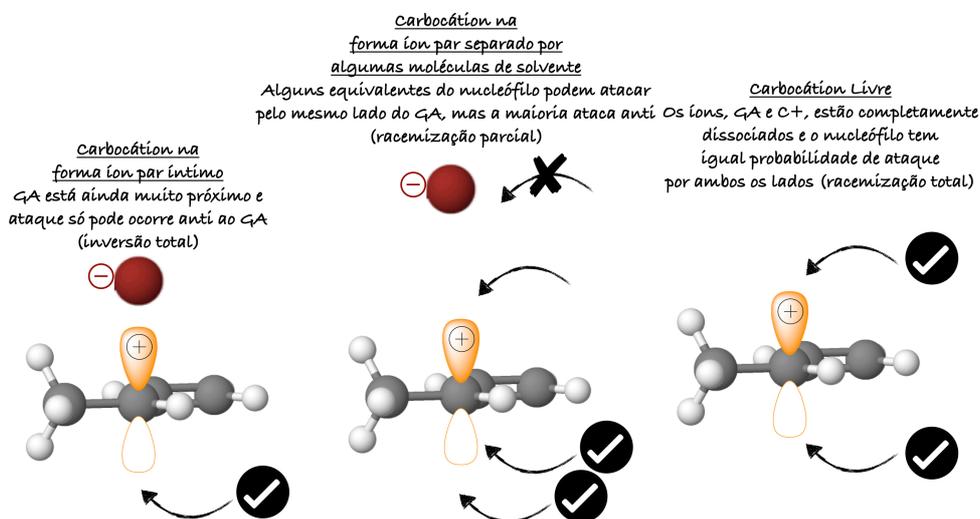


Carbocátion livre:  
Igual probabilidade de ataque  
por ambos os lados.

Por exemplo, partindo de um substrato enantiomericamente puro e reagindo via  $\text{SN}_1$ , contando com a formação de um carbocátion livre, ocorre a **racemização** total.



Existem alguns casos em que uma porcentagem de inversão pode ocorrer. Nesses casos, não ocorre a formação de carbocátions livres desde o princípio, e sim de **íons pares**. Quando o carbocátion está na forma de íon par, o grupo abandonador ainda está próximo e, um dos lados está impedido estereicamente. Se o ataque do nucleófilo ocorrer neste momento, onde ainda não ocorreu separação, ocorrerá inversão de configuração. Ao longo do processamento da reação, a separação vai aumentando até o carbocátion estar desimpedido por ambos os lados (livre) e, a partir daí, irá ocorrer racemização total. A barreira energética entre as espécies de carbocátions são pequenas e suas energias potenciais são equivalentes.



A utilização de solventes mais polares acelera a separação do carbocátion e do grupo abandonador, pois a solvatação é mais eficiente. Comparando duas reações onde a única diferença é o solvente utilizado,

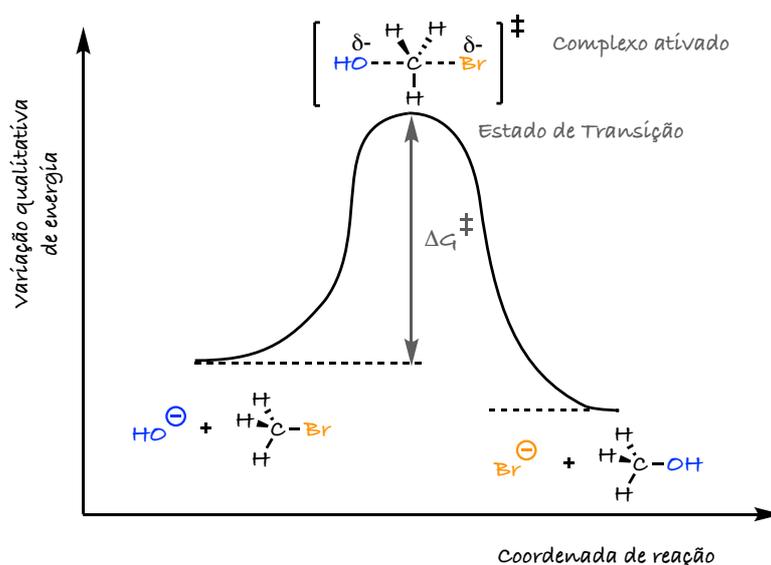
aquela com o solvente mais polar leva a menor porcentagem de inversão, ou maior porcentagem de racemização.

## **2. Mecanismo SN<sub>2</sub>: Substituição nucleofílica de segunda ordem**

O mecanismo SN<sub>2</sub> ocorre em **uma etapa**, sem a formação de intermediários. A ligação com o grupo abandonador é rompida, ao mesmo tempo que a nova ligação com o nucleófilo é formada.

O único estado de transição (ET) é a metade do caminho entre o reagente e o produto. A ligação com o nucleófilo está parcialmente formada e a ligação com o grupo abandonador, parcialmente rompida. A energia necessária para quebrar a ligação C-GA é suplantada pela formação simultânea da nova ligação C-Nu.

No estado de transição, o complexo ativado possui um carbono com hibridização entre sp<sup>3</sup> e sp<sup>2</sup>. O orbital do carbono tem ligações parciais e, compartilha um par de elétrons entre a velha e a nova ligação com um ângulo de 180° entre elas. Após suplantado o ET, o grupo abandonador é expelido e, o carbono fica tetracoordenado novamente.



A reação  $SN_2$  é **BIMOLECULAR**, pois conta com o nucleófilo e com o eletrófilo (substrato) participando do estado de transição (ET) único da reação.

Além disso, o mecanismo é de **segunda ordem global**. Primeira ordem em relação ao eletrófilo e, primeira ordem em relação ao nucleófilo.

$$v = k [\text{Eletrófilo}] [\text{Nucleófilo}]$$

Sendo assim, a velocidade depende tanto do eletrófilo quanto do nucleófilo. A concentração e a natureza das espécies interferem.

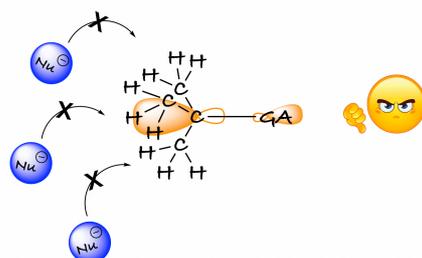
Para mensurar relativamente a velocidade de uma  $SN_2$ , deve-se olhar para o **impedimento estéreo do eletrófilo, para a habilidade do grupo abandonador, para a força da ligação C-GA e para a força do nucleófilo.**

The infographic features a grid background with a title 'Segunda ordem global' and the rate equation  $v = k [\text{Eletrófilo}] [\text{Nucleófilo}]$ . A purple sticky note on the left states 'Velocidade depende tanto do Nu quanto do E+'. Two orange sticky notes in the center compare  $SN_2$  to  $SN_1$ , noting that a better leaving group leads to a faster reaction and a weaker C-GA bond also leads to a faster reaction. On the right, an illustration of a person looking thoughtful is accompanied by a list of factors: 'Impedimento estéreo do eletrófilo', 'Habilidade do GA', 'Força da ligação C-GA', and 'Força do nucleófilo'.

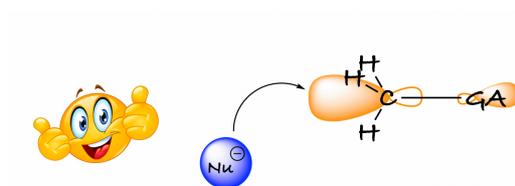
## 2.1. Melhores reagentes eletrofílicos para $SN_2$

Como o mecanismo  $SN_2$  ocorre em uma etapa, o nucleófilo ataca diretamente o eletrófilo (**na face anti ao GA**). **O Orbital atacado é o orbital antiligante da ligação C-GA ( $OM_{\sigma^*}$ )**. A partir daí, inicia-se a clivagem dessa ligação.

Portanto, os melhores substratos devem ter **pouco impedimento estéreo** ao redor do átomo de carbono para facilitar este ataque. Se os substituintes forem muito volumosos, eles vão atrapalhar o nucleófilo na busca pelo  $OM\sigma^*$ . Por exemplo, se o carbono estiver ligado a três metilas, ou seja, um carbono terciário, o nucleófilo terá muita dificuldade de encontrar o  $OM\sigma^*$  e a reação  $SN_2$  não ocorrerá em velocidade apreciável.



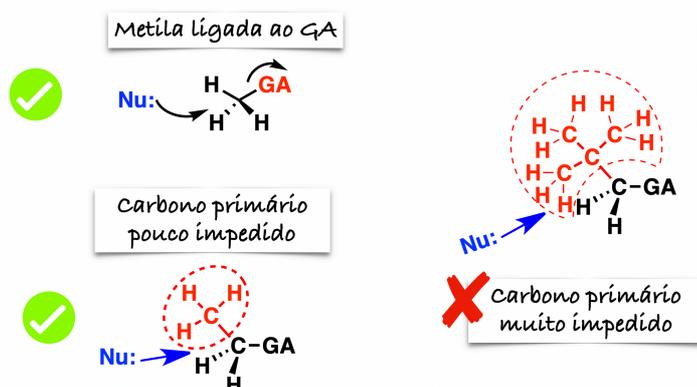
Se o carbono do eletrófilo for uma metila ligada ao GA, ou seja, os únicos substituintes além do GA são átomos de hidrogênio, bem menores que metila, o nucleófilo terá facilidade de acesso ao  $OM\sigma^*$  na simetria correta e, a reação ocorrerá rapidamente. Portanto, os melhores substratos devem ter pouco impedimento estéreo ao redor do átomo de carbono para facilitar este ataque.



Os padrões de substituição dos eletrófilos podem ser racionalizados para a  $SN_2$  da seguinte forma:

**\*Metila ou carbono primário ligados ao grupo abandonador:** São ótimos eletrófilos por serem pouco impedidos estereamente. Quando uma metila está ligada ao GA (imagem acima), a reação é muito rápida, pois o átomo de hidrogênio é pequeno e não oferece impedimento

estéreo. No que diz respeito aos eletrófilos contendo um carbono primário ligado ao grupo abandonador, o único substituinte alquila não deve ser muito volumoso. Abaixo vemos duas moléculas onde o GA está ligado a um carbono primário, mas o grau de impedimento estereo é diferenciado.



\* **Carbono secundário ligado ao grupo abandonador:** Esses eletrófilos podem reagir, porém em menor velocidade do que os anteriores, por conter maior impedimento estereo.

\* **Carbono terciário ligado ao grupo abandonador:** Não reagem, por possuírem excessivo impedimento estereo.

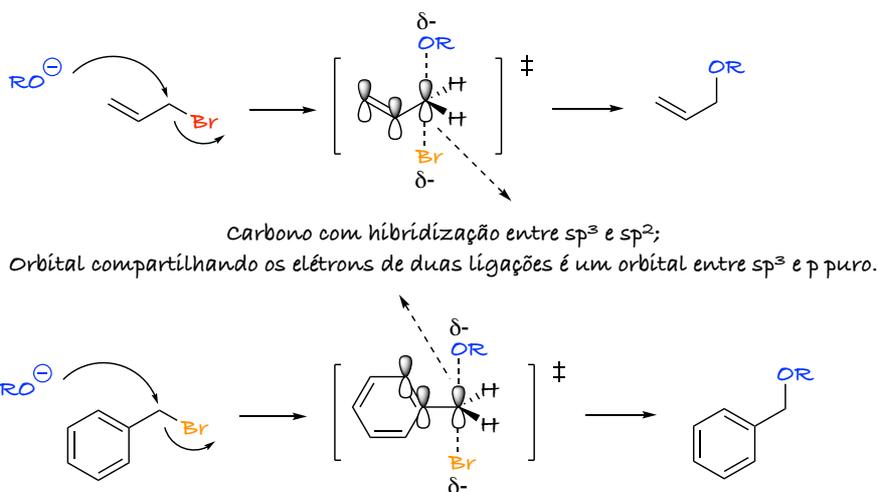
\* **Eletrófilos alílicos e benzílicos:** Reagem rapidamente, se possuírem a ligação C-GA pouco impedida. Além disto, proporcionam conjugação que estabiliza o ET.

Utilizando o exemplo abaixo, pode-se perceber a variação da velocidade de uma reação  $\text{SN}_2$  quando ocorre a variação do eletrófilo. O **aumento do impedimento estereo** ao redor do carbono diretamente ligado ao GA, **diminui a velocidade da reação  $\text{SN}_2$ .**

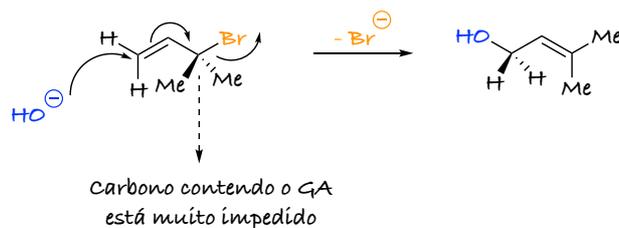


R-Br	Estrutura	Tipo de eletrófilo	Velocidade relativa de SN <sub>2</sub>
Metila	CH <sub>3</sub> Br	Não substituído	221000
Etila	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	Primário	1350
Isopropila	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHBr	Secundário	1
Terc-butila	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CBr	Terciário	Muito pequena para medir

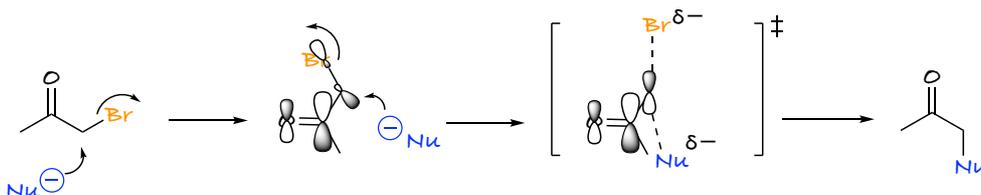
Assim como para SN<sub>1</sub>, compostos **alílicos e benzílicos**, conforme comentado, reagem rapidamente por SN<sub>2</sub>, quando tem o GA ligado a carbono pouco impedido. Além disso, a dupla ligação em compostos alílicos pode estabilizar o ET por conjugação. O grupo benzila age do mesmo modo que o grupo alila, utilizando o sistema π do benzeno para conjugação com o orbital parcialmente p do estado de transição.



Quando há uma dupla ligação vizinha ao C-GA pode ocorrer mistura de produtos. O Nu pode preferir atacar o carbono da dupla ligação em um **mecanismo** que vamos chamar de **SN<sub>2</sub>'** para diferenciar. O mecanismo SN<sub>2</sub>' prevalece quando a ligação C-GA está muito impedida estereicamente, como no exemplo abaixo. Ocorre a preferência de ataque do nucleófilo ao carbono menos impedido, levando ao produto principal.



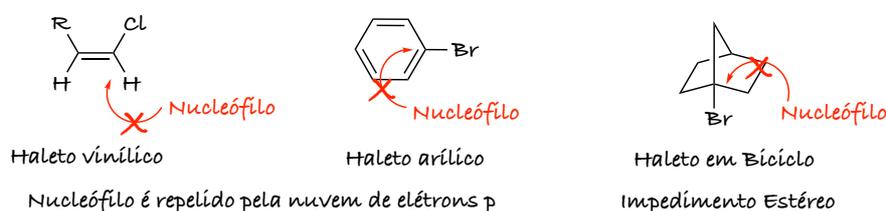
Existem ainda mais alguns tipos de eletrófilos que valem a pena destacar em reações  $S_N2$ . Eletrófilos que possuem a ligação C-GA próxima a grupos retiradores de elétrons, somente podem reagir em substituição nucleofílica pelo mecanismo  $S_N2$ . Os grupos retiradores desestabilizariam o ET1 determinante da velocidade de uma reação via  $S_N1$ , tornando a reação energeticamente proibitiva. O exemplo abaixo mostra um reagente com uma carbonila vizinha ao  $Csp^3$  que sofre o ataque. Outros grupos retiradores terão efeito similar como grupo nitro, ciano, assim por diante.



Quando a carbonila está na vizinhança, dois sítios eletrofílicos se fazem presentes, já que a carbonila também pode ser atacada. O orbital molecular  $\pi^*$  pode ser atacado pelo nucleófilo, rompendo a ligação  $\pi$ . A natureza do nucleófilo vai dizer onde o ataque principal ocorrerá. Um nucleófilo mais duro preferirá atacar a carbonila e, um nucleófilo mais mole, o  $Csp^3$  (que é um eletrófilo mais mole). Reações de compostos carbonilados podem ser vistos nos materiais específicos e não serão comentadas aqui!

Similarmente ao que ocorria em  $S_N1$ , substratos **biciclos com grupo abandonador em cabeça de ponte** também não reagem por  $S_N2$ , pois tem a face anti impedida. Da mesma forma **substratos vinílicos e**

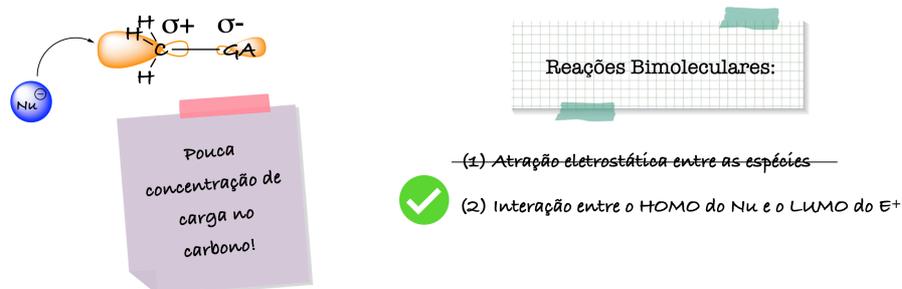
**arílicos** não reagem por  $S_N2$ . Nesse caso, a nuvem eletrônica  $\pi$  repele o nucleófilo rico em elétrons.



## 2.2. Nucleofilicidade

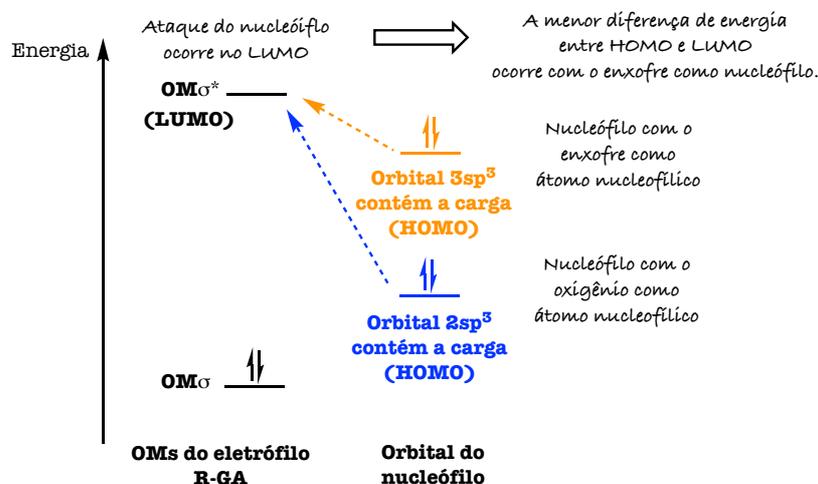
A nucleofilicidade, ou habilidade do nucleófilo, é importante para reações  $S_N2$ , pois o Nu participa da etapa determinante da velocidade e da equação da velocidade. **Nucleófilo melhores levam a reações  $S_N2$  mais rápidas.**

Em reações bimoleculares temos dois fatores gerais que podem afetar a reação: **(1)** A atração eletrostática entre as espécies e; **(2)** A interação do HOMO do nucleófilo com o LUMO do eletrófilo.



Em reações via  $S_N2$ , que envolvem ataque à carbono saturado, a separação de cargas é pequena, pois há pequena carga  $\delta^+$  concentrada no carbono, quando comparada à abstração de um próton ácido ou ataque ao grupo carbonila (grupamento com concentração maior de  $\delta^+$  no carbono). Portanto, o fator primordial em  $S_N2$  é a interação HOMO-

LUMO. Por isto, **nucleófilos com HOMO de maior energia levam a resultados melhores.**

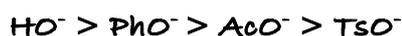


Espécies básicas são, geralmente, nucleófilos bons por terem um HOMO de mais alta energia. Qualquer grupo que estabilize a carga ou o par de elétrons não compartilhado diminui a nucleofilicidade. Quando há estabilização extra através de conjugação e/ou presença de grupos retiradores de elétrons, a energia do HOMO é menor e a espécie menos nucleofílica.

Para que se faça uma comparação de nucleofilicidade relativa entre espécies, o melhor é iniciar por espécies centradas em um mesmo átomo. Essa comparação mais direta facilitará o entendimento.

Para **nucleófilos centrados no mesmo átomo**, espécies carregadas são mais fortes que as neutras e, por isso, levam a reação mais rápida. Um exemplo é a comparação entre **HO $^-$**  e **H $_2$ O**, ambos contendo o oxigênio como átomo nucleofílico. O íon HO $^-$  é nucleófilo mais forte, e é mais básico, por estar carregado.

Quando se compara espécies que tem a **carga no mesmo elemento** devemos considerar se há efeito químico envolvido no restante da estrutura. A nucleofilicidade abaixo está na ordem decrescente:

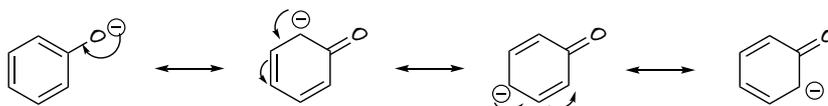


Os grupos Ph, Ac e Ts ajudam a estabilizar a carga negativa, com isso deixam as espécies menos básicas e menos nucleofílicas. Aqui a revisão de conceitos de basicidade e efeitos químicos se faz novamente necessária!

Todas as espécies possuem carga negativa no átomo de oxigênio. O que está diferenciando-os, em termo de força como nucleófilo e, nesse caso, como base, é o que mais temos na estrutura. O íon hidróxido possui uma carga concentrada no oxigênio, ou seja, sem possibilidade de deslocalização. Já o íon fenóxido, por exemplo, pode deslocalizar a carga pelo anel aromático. Isso faz com que a carga não esteja 100% disponível para um ataque nucleofílico, com que ela não esteja tão concentrada como para o íon hidróxido.

Íon Hidróxido: Carga concentrada (Sem deslocalização)

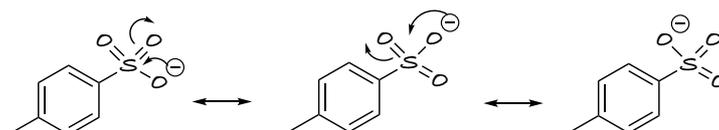
Íon fenóxido: Carga deslocalizada para o anel aromático



Olhando agora para o íon acetato, ele é ainda mais estável, ou seja, menos nucleofílico e básico. Nesse caso, temos somente duas estruturas de ressonância, mas elas contribuem igualmente e sempre possuem o oxigênio como detentor da carga.



O íon tosilato, classificado como nucleófilo mais fraco, possui ainda estabilização maior. Possui um grupamento contendo 3 átomos de oxigênio que podem deslocalizar a carga negativa.



Quando se compara nucleófilos centrados em **átomos diferentes** que estão no mesmo período da tabela periódica, deve-se levar em

conta ainda a eletronegatividade do átomo nucleofílico, pois essa é a propriedade que mais varia, nesse caso. Átomos mais eletronegativos estabilizam melhor a carga, ou o par de elétrons não compartilhado, e são menos básicas e menos nucleofílicas (HOMO tem menor energia). Por isso, os nucleófilos abaixo estão em ordem decrescente de nucleofilicidade.



Olhando para as espécies nucleofílicas listadas, temos que os átomos nucleofílicos são nitrogênio, oxigênio e flúor, todos se encontram na segunda linha da tabela periódica. Conforme comentado, a propriedade que mais varia entre eles é a eletronegatividade. Sendo assim, o íon flúoreto, por ser o nucleófilo centrado em átomo mais eletronegativo é o menos nucleofílico. E o amideto, centrado em nitrogênio, o mais nucleofílico.

No entanto, quando se compara espécies centradas em **átomos do mesmo grupo da tabela periódica** deve-se tomar **cuidado**, pois a ordem de basicidade e de nucleofilicidade não é a mesma. Para esses átomos, a propriedade que varia em maior intensidade é o tamanho do orbital envolvido, a eletronegatividade varia em menor extensão.

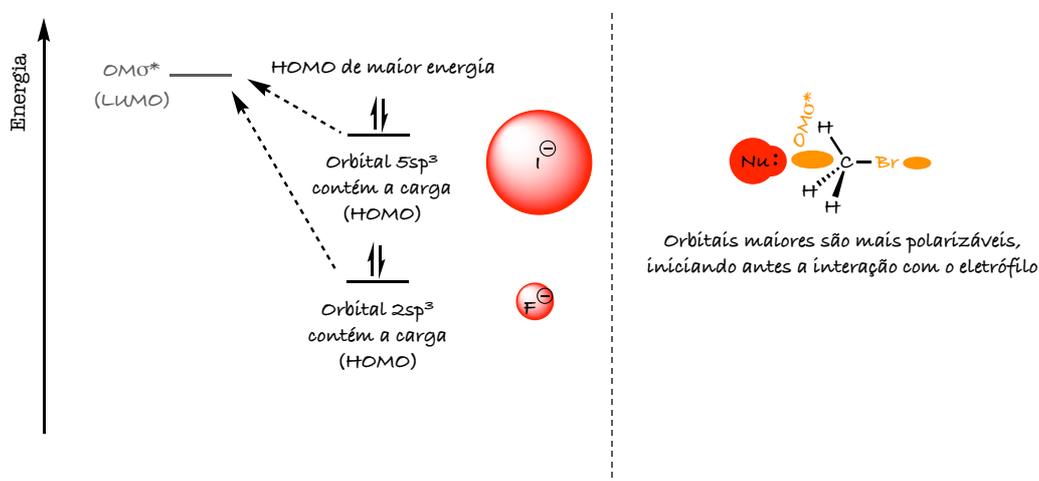
Nucleofilicidade	↓	Grupo V	Grupo VI	Grupo VII	↑	Basicidade
		$R_3N$	$RO^-$	F		
		$R_3P$	$RS^-$	$Cl^-$		
				$Br^-$		
				$I^-$		

Enquanto a nucleofilicidade depende da energia do HOMO e da polarizabilidade desse orbital, a basicidade leva em consideração o tamanho do orbital e a concentração de carga. Por isso, comparando I e  $F^-$ , o  **$I^-$  é mais nucleofílico e menos básico**. Isso ocorre, pois o iodeto é

maior e espalha mais sua carga em um orbital maior, sendo menos básico (base mais estável com carga mais difusa).

Grupo VII	
F <sup>-</sup>	●
Cl <sup>-</sup>	●
Br <sup>-</sup>	●
I <sup>-</sup>	●

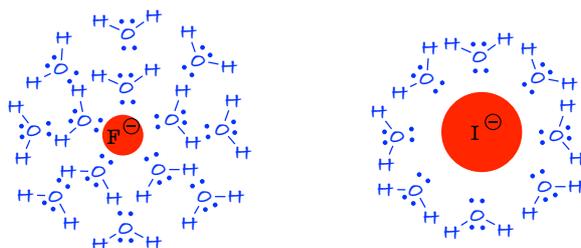
Ao mesmo tempo, o iodeto tem orbital de maior energia, ou seja, HOMO de maior energia, ficando mais próximo em energia do LUMO do eletrófilo, o que facilita a reação.



Além disso, o iodeto tem um orbital maior que pode ser distorcido com maior facilidade e, isso é chamado de polarizabilidade. Em termos práticos, isso faz com que a interação do HOMO do nucleófilo com o LUMO do eletrófilo inicie mais rapidamente. Devido a essa deformação da nuvem eletrônica, a ligação C-Nu começa a ser formada antes, quando comparada a um orbital não polarizável. Com a ligação iniciando sua formação antes, a expulsão do grupo abandonador também é acelerada, uma vez que ao serem colocados elétrons no  $OM\sigma^*$  há o rompimento da ligação  $\sigma$  C-GA.

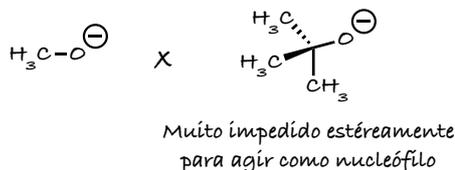
A solvatação também pode atrapalhar o ataque ao carbono do eletrófilo. A diferença na efetividade da solvatação gera diferenças de

impedimento estéreo e de comprometimento de pares de elétrons ou carga negativa, com elétrons ou carga mais ou menos livres para o ataque nucleofílico. No exemplo abaixo, o iodeto, por ter orbital maior, é solvatado com menor eficiência. Isso acarreta um menor impedimento estéreo e deixa sua carga negativa mais livre para o ataque nucleofílico. Portanto, a menor solvatação é outra razão pela qual o iodeto é melhor nucleófilo que o fluoreto.



Outro ponto a ser observado é o **efeito estéreo** em torno do átomo nucleofílico. A **nucleofilicidade é mais afetada pelo efeito estéreo** do que a basicidade. Os prótons a serem abstraídos por uma base estão na superfície de uma molécula e, nesse caso, o efeito estéreo não atrapalha tanto. Já o LUMO da molécula não está tão exposto e, um grande impedimento estéreo pode atrapalhar a interação do HOMO do nucleófilo com o LUMO do eletrófilo.

No exemplo abaixo, o *terc*-butóxido pode ser usado como base, mas é um péssimo nucleófilo. Já o etóxido, bem menos impedido, pode agir como nucleófilo e, por conter menos grupos doadores alquila em volta, é menos básico do que o *terc*-butóxido (mais nucleofílico e menos básico).



Com base em todos esses aspectos discutidos para nucleofilicidade e basicidade, o quadro abaixo mostra um resumo de espécies que podem ser utilizadas como nucleófilo e/ou base:

<b>Espécies que agem quase somente como nucleófilo:</b> Bases fracas e nucleófilos fortes. Ex: $\text{Cl}^-$ , $\text{Br}^-$ , $\text{I}^-$ , $\text{RSH}$ , $\text{RS}^-$ ...
<b>Espécies que agem quase somente como bases:</b> Bases fortes e nucleófilo fracos. Ex: Hidreto ( $\text{H}^-$ , presente em hidreto de sódio - $\text{NaH}$ , tem um orbital muito pequeno para ser nucleófilo), $(\text{Me})_3\text{CO}^-$ (terc-butóxido, muito impedido estereicamente para ser nucleófilo) ...
<b>Espécies que agem como nucleófilo e base.</b> Ex: $\text{RO}^-$ , $\text{HO}^-$ ...
<b>Espécies que são nucleófilos e bases fracas.</b> Ex: $\text{H}_2\text{O}$ , $\text{ROH}$ ...

### 2.3. Estereoquímica

Em uma reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  o nucleófilo ataca o carbono pelo lado oposto ao grupo abandonador causando o chamado **“efeito guarda-chuva”** o que, na maioria das vezes, leva a inversão de configuração. O mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  é, portanto, **estereoespecífico**.

#### Observações:

(1) Uma reação estereoespecífica é aquela que ocorre através de somente um caminho estereoquímico. No caso de uma  $\text{S}_{\text{N}}2$ , ocorre somente pelo ataque *anti* ao grupo abandonador.

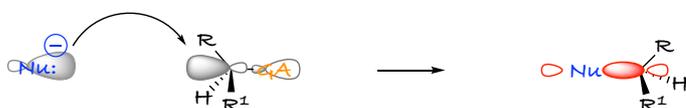
(2) O ataque *anti*, na maioria das vezes, leva a inversão de configuração, mas não sempre! Isso, pois o Nu e o GA podem não possuir a mesma ordem de prioridade relacionada a nomenclatura R/S. Se houver dúvidas sobre o que é prioridade e sobre a nomenclatura em questão, revise os conceitos no material sobre Estereoquímica.

O motivo pelo qual o ataque do nucleófilo ocorre *anti* ao grupo abandonador é porque o orbital ligante está ocupado com os elétrons da ligação C-GA e, o orbital antiligante está vazio. O orbital antiligante fica *anti* a ligação C-GA, é o LUMO ( $\text{OM}\sigma^*$ ) do eletrófilo e é maior no átomo de carbono. Pensando no estado de transição descrito anteriormente, se o nucleófilo atacasse do mesmo lado em que o grupo abandonador está,

ambos Nu e GA se sobreporiam com o mesmo lobo do orbital do carbono atacado, o que não é possível.



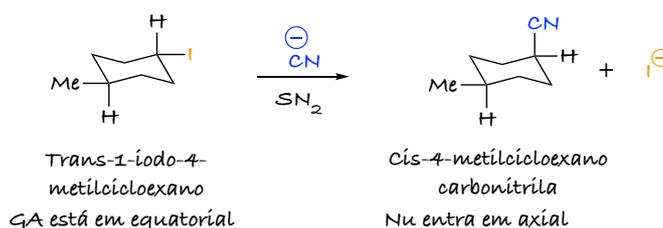
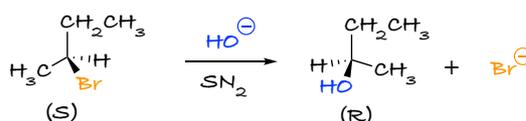
Observa-se que o orbital ligante da ligação  $\sigma$  C-GA não pode ser atacado, pois está cheio (mantendo C e GA unidos).



Ataque *anti* ao grupo abandonador, no  $OMO^*$  vazio da ligação C-GA.

Formação da nova ligação  $\sigma$ , com inversão em relação a antiga ligação.

Exemplos onde ocorre a inversão de configuração são mostrados abaixo. No entanto, deve-se prestar atenção no seguinte: O ataque sempre ocorre *anti*, mas a inversão de configuração absoluta (*R* ou *S*) depende da prioridade dos grupos em volta do centro estereogênico!



Para que fique mais fácil visualizar o efeito guarda-chuva, pode-se pensar na utilização de um guarda-chuva em um dia com vento intenso.



## 2.4. Efeito do Solvente

Solventes **menos polares** são a melhor opção de escolha para a maioria dos tipos de  $S_N2$ . O solvente somente deve ser polar o suficiente para dissolver os reagentes. A explicação reside no fato de que a reação  $S_N2$  mais comum usa um ânion localizado como nucleófilo e, o complexo ativado é menos polar do que esta espécie, pois tem a carga dispersa entre dois átomos. Desse modo, solventes polares iriam solvatar com maior intensidade o nucleófilo, fazendo com que a reação fosse mais lenta.



*A maior concentração de carga é no nucleófilo!*

O solvente também deve ser **aprótico**, ou seja, sem hidrogênio ligado a átomo eletronegativo, pois dificulta mais a solvatação do nucleófilo, deixando-o livre para reagir. Solventes que podem formar ligação de hidrogênio tendem a desativar o par de elétrons do nucleófilo por solvatação. Esse efeito aumenta com a diminuição do número atômico do átomo nucleofílico, pois assim, a carga fica mais concentrada atraindo maior solvatação.

Exemplos de solventes apolares ou menos polares e apróticos que podem ser utilizados em  $S_N2$  são: **benzeno,  $CCl_4$ , acetona, éter dietílico.**

No entanto, se a  $S_N2$  for realizada com materiais de partida neutros e ocorrer a formação de um **produto carregado**, um **solvente polar** será melhor. Porém, o solvente **ainda deve ser aprótico** para não interferir na nucleofilicidade. Nesse caso, pode-se utilizar DMSO ou DMF ou acetona, por exemplo.



Um resumo do comportamento da reação SN<sub>2</sub> em função do aumento da polaridade do solvente pode ser observado no quadro abaixo:

Reação	Reagentes e complexo ativado	Carga no complexo ativado relativo aos reagentes	Como a velocidade é afetada pelo aumento da polaridade do solvente
SN2 Tipo 1	$\text{RGA} + \text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu}^{\delta-} \cdots \text{R} \cdots \text{GA}^{\delta-}$	Dispersa	Pequena diminuição
SN2 Tipo 2	$\text{RGA} + \text{Nu} \rightarrow \text{Nu}^{\delta+} \cdots \text{R} \cdots \text{GA}^{\delta-}$	Maior	Grande aumento
SN2 Tipo 3	$\text{RGA}^+ + \text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu}^{\delta-} \cdots \text{R} \cdots \text{GA}^{\delta+}$	Menor	Grande diminuição
SN2 Tipo 4	$\text{RGA}^+ + \text{Nu} \rightarrow \text{Nu}^{\delta+} \cdots \text{R} \cdots \text{GA}^{\delta+}$	Dispersa	Pequena diminuição

### 3. Como saber qual mecanismo ocorre? SN<sub>1</sub> x SN<sub>2</sub>!

Para responder qual mecanismo ocorre, o **fator mais importante é o esqueleto carbônico do eletrófilo**. Compostos que levam a carbocátions estáveis, geralmente, reagem por SN<sub>1</sub>. De fato, de maneira geral, fatores estruturais que levam a carbocátions instáveis, fazem com que uma reação via SN<sub>2</sub> seja rápida. Por exemplo, um eletrófilo com uma metila ligada ao grupo abandonador, gera um carbocátion/complexo ativado 1 da SN<sub>1</sub> muito instável, mas é perfeito para uma SN<sub>2</sub>. Ou ainda, um eletrófilo contendo carbono terciário ligado ao grupo abandonador, gera um carbocátion/complexo ativado 1 de SN<sub>1</sub> muito estável, mas é péssimo para SN<sub>2</sub>.

No entanto, **alguns eletrófilos podem reagir pelos 2 mecanismos**, como substratos secundários ou alílicos e benzílicos. Nesse caso, deve-se olhar para as **condições reacionais utilizadas**

(nucleófilo, solvente,...). Nucleófilos fortes e solventes apróticos, por exemplo, dirigem a reação para o mecanismo  $SN_2$ .

Vale ainda ressaltar algumas características de cada um dos mecanismos vistos, conforme tabela abaixo.

	$SN_2$	$SN_1$
<b>Cinética</b>	Segunda ordem	Primeira ordem
<b>Estereoquímica</b>	Inversão	Racemização
<b>Rearranjo</b>	Não ocorre	Ocorre
<b>Reatividade</b>	$MeGA > C1^\circ > C2^\circ \gg C3^\circ$	$C3^\circ > C2^\circ > C1^\circ > MeGA$
<b>Aplicabilidade em síntese</b>	Muito útil	Pouco útil (Leva a racemização pelo menos parcial)

#### 4. Substituição Nucleofílica Intramolecular

A  $SN$  intramolecular pode ocorrer quando **na mesma molécula houver um bom grupo abandonador e um bom nucleófilo**.

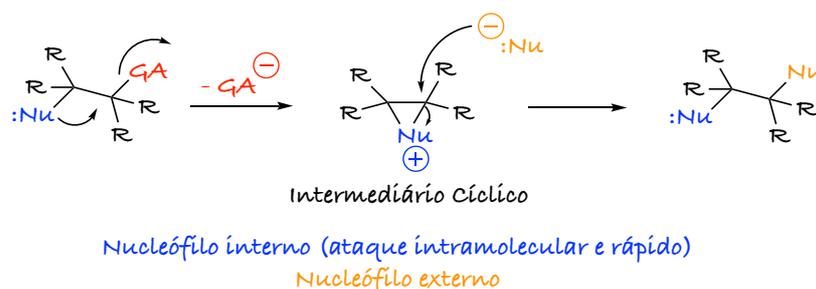
Essa reação, geralmente, é muito rápida, pois as duas espécies reagentes estão próximas. A velocidade é maior do que a esperada para o ataque de um nucleófilo externo.

Quando o produto de ataque em  $SN$  intramolecular não for o produto final, esse mecanismo também é chamado de mecanismo do grupo vizinho, ou auxílio do grupo vizinho. O nucleófilo interno ataca a ligação C-GA, mais rapidamente e deixa o processo mais rápido, formando intermediariamente um ciclo. Após, um nucleófilo externo pode atacar esse ciclo levando ao produto final. Isso tudo ocorre como **duas  $SN_2$  consecutivas e ao final tem-se retenção de configuração**.

Lei de velocidade: primeira ordem em relação ao substrato

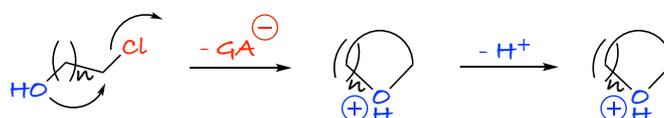
$$\text{primeira ordem global: } v = k [\text{substrato}]$$

Nu externo não participa da etapa determinante



O ataque do nucleófilo interno pode também levar ao produto final. Nesse caso, temos uma SN intramolecular levando a uma ciclização e, ocorre como uma SN<sub>2</sub> só que na mesma molécula. A velocidade da reação dependerá, entre outros aspectos, do tamanho do ciclo formado.

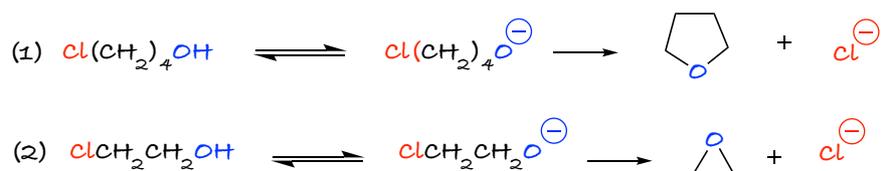
Olhemos um exemplo, a partir de um haloálcool. Nesse caso, um cloro álcool. O OH é o nucleófilo e o cloro o GA. Ao ocorrer o ataque, forma-se um ciclo ainda com carga positiva, mas após a saída do H<sup>+</sup>, que pode ser abstraído pelo íon cloreto liberado, formando HCl, ocorre a formação do ciclo neutro como produto. Se esse ciclo for estável o suficiente, sem um Nu externo no meio, ele permanece.



Cloro álcool	Velocidade relativa aproximada
Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	2000
Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	1
Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	5700
Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	20

\*Legenda: vermelho = grupo abandonador (Cl) e Azul = Nucleófilo interno (OH).

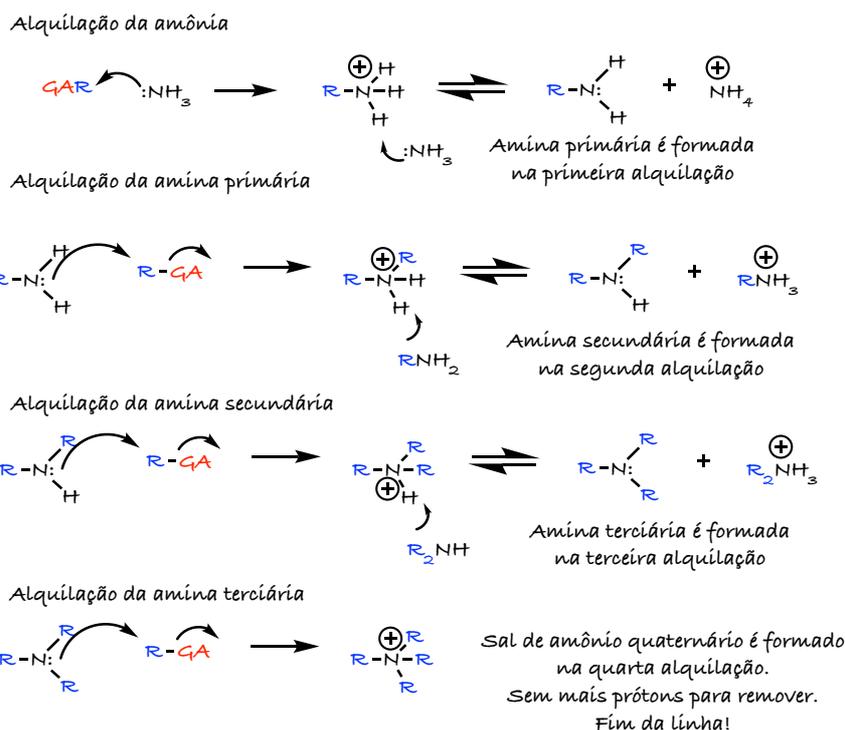
O quão rápida vai ser essa reação, depende da nucleofilicidade e da habilidade do GA, mas também do tamanho do ciclo. Ciclos de 5 membros são os mais favorecidos, pois os grupos reativos não estão tão distantes e o ciclo formado não tem tensão angular significativa.



## 5. Nucleófilo contendo nitrogênio como átomo nucleofílico

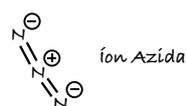
Reações entre a amônia e um haleto de alquila em uma SN, raramente levam a um produto somente. O problema é que a amina primária formada é, pelo menos, tão nucleofílica quanto a amônia e pode atacar, ela mesma, o haleto de alquila de partida, gerando uma amina secundária.

Mesmo assim, a amina secundária é ainda nucleofílica e pode formar a amina terciária. Essa também tem par de elétrons e pode reagir formando o sal quaternário de amônio. Esse sal pode ser o produto majoritário, se um excesso de haleto de alquila for utilizado. Mas, caso isso não seja verdadeiro, tem-se uma mistura de produtos nada funcional.

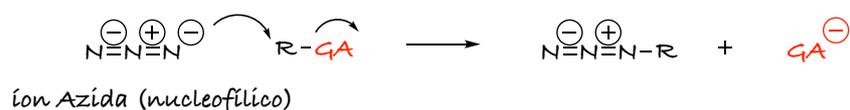


Para realizar a síntese de aminas, eficientemente através de SN, um método mais seletivo deve ser utilizado.

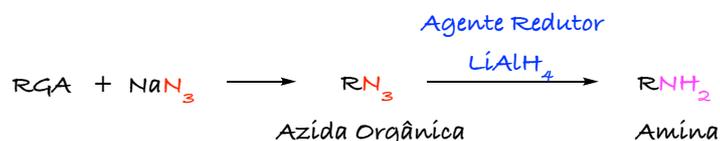
Uma solução para formar aminas primárias é usar o íon azida como nucleófilo ( $\text{N}_3^-$ ). Esse íon triatômico e linear, é nucleofílico nas pontas e, está disponível comercialmente como o sal azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ).



A azida reage somente uma vez com haletos de alquila, pois o produto, neutro, não é mais nucleofílico.



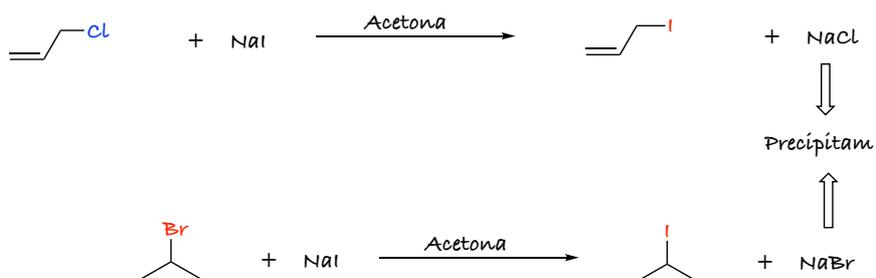
A azida orgânica produzida pode ser reduzida à amina primária por numerosos métodos, como hidrogenação catalítica ou utilização de  $\text{LiAlH}_4$  (hidreto de lítio e alumínio).



## 6. Halogênios podem ser bons nucleófilo e grupos abandonadores, como controlar o equilíbrio?

O íon fluoreto é o pior GA e o pior Nu dentre os halogênios. Para obter fluoretos de alquila eficientemente pode-se usar a diferença de pontos de ebulição. Os fluoretos de alquila tem os pontos de ebulição mais baixos de entre os haletos de alquila e, podem ser removidos da mistura reacional por destilação, assim que são formados. Isto deslocará o equilíbrio para sua formação. Mesmo que não fosse removido, ele predominaria no equilíbrio, porque a reação favorece a formação da ligação mais forte ( $\text{C-F} \gg \text{C-Br}, \text{C-Cl}, \text{C-I}$ ).

O íon iodeto é o melhor GA e o melhor Nu dentre os halogênios. Para obter iodetos de alquila, a utilização da diferença de ponto de ebulição não é efetiva. Deve-se utilizar outra metodologia. Como,  $\text{NaI}$  é solúvel em acetona, mas  $\text{NaCl}$  ou  $\text{NaBr}$  não, ele pode ser utilizado como espécie nucleofílica. Após reagir, forma-se  $\text{NaCl}$  ou  $\text{NaBr}$ , como observado nos exemplos abaixo. Esses sais precipitam no meio reacional contendo acetona, fazendo o equilíbrio se deslocar no sentido da formação de  $\text{R-I}$ .

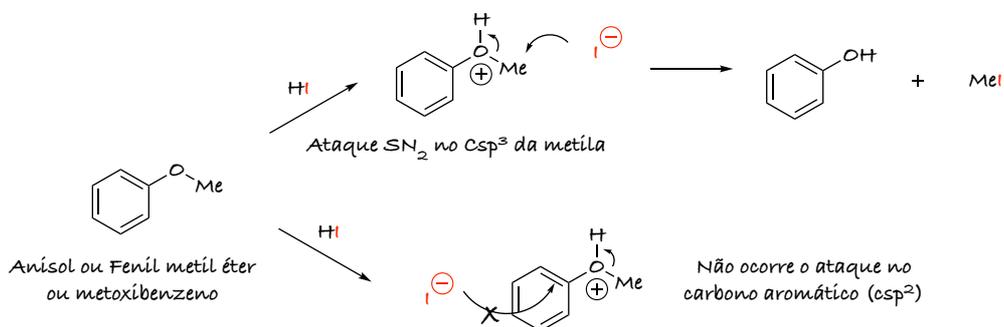


## 7. Reações com éteres

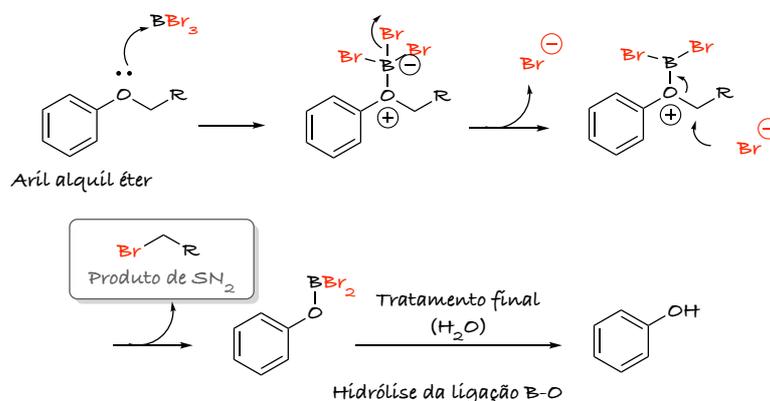
Éteres são moléculas estáveis, que, geralmente, não reagem com nucleófilos. Por isso, THF e Et<sub>2</sub>O são utilizados como solventes.

No entanto, eles podem reagir em S<sub>N</sub>, caso seja utilizado um ácido forte no meio, cujo contra-íon seja nucleofílico (HI ou HBr, por exemplo). A protonação do oxigênio, similarmente ao que ocorre com álcoois, torna parte da molécula bom grupo abandonador. Para éteres não simétricos isto pode levar a misturas de produtos. É interessante, então, utilizar-se éteres em que um dos grupos não possa sofrer ataque de um nucleófilo.

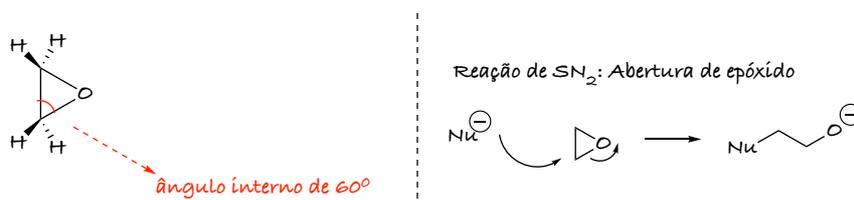
No exemplo abaixo um éter arílico é utilizado. O nucleófilo ataca somente a porção alifática, caso contrário ocorreria perda de aromaticidade da outra porção. Dessa maneira, somente um produto é formado.



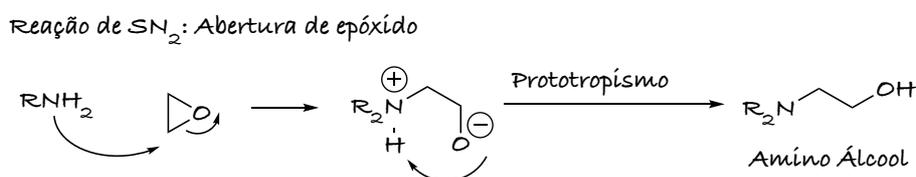
Ácidos de Lewis também podem ser utilizados para proporcionar a reação de éteres via SN.



Um tipo de éter que reage por SN sem presença de ácido prótico ou de Lewis são os epóxidos. Por serem éteres cíclicos de três membros, a alta tensão angular presente os torna muito reativos. As ligações são formadas por sobreposição dos orbitais em ângulos não ideais o que as torna fracas e facilmente cliváveis.



Epóxidos reagem com aminas, por exemplo, levando, após tratamento final, a um amino álcool.



**Observação:** Prototropismo é a troca de próton em uma mesma molécula ao longo de uma etapa da reação.

## 8. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

