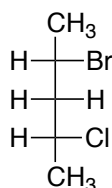


Resolução da lista de exercícios 7 - Reações de substituição nucleofílica ao carbono saturado

1. Qual o produto da reação do íon cianeto, relação molar com substrato 1:1, frente a: a) meso-2,4-dibromopentano b) Trans-1-iodo-4-metilcicloexano.

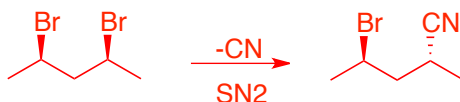
E o qual o produto se excesso de ^-CN for utilizado para reagir com o composto abaixo? Desenhe o produto em projeção de Fischer e fórmula em perspectiva.



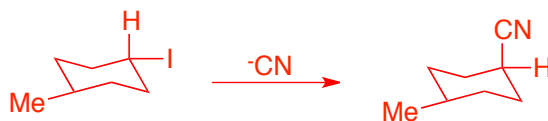
Parte 1: Condições reacionais: Nucleófilo carregado (^-CN) e Carbono secundário ligado ao GA. Estas informações foram tiradas da questão e levam a crer em uma reação SN_2 .

Como há, no meio reacional, somente 1 equivalente de Nu, somente um GA será substituído.

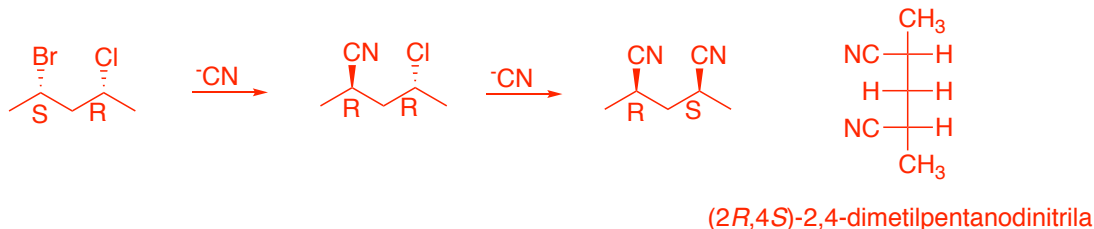
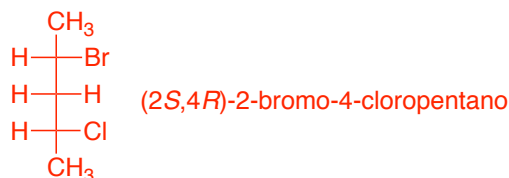
Ataque anti muda a configuração de um centro.



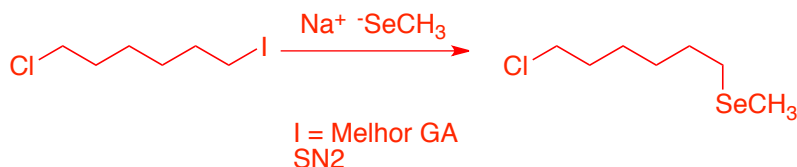
Ataque anti muda a configuração do carbono ligado ao GA (Iodo melhor GA)



Parte 2: quando está em excesso vai ocorrer a dupla substituição. Primeiro o melhor GA sai (Br) e depois o outro GA (Cl).



2. Prever o produto da reação entre 1-cloro-6-iodoexano com um equivalente de NaSeCH₃



Condições reacionais: Nucleófilo carregado (-SeCH₃) e carbono primário ligado ao GA → S_N2.

Como há no meio reacional somente 1 equivalente de Nu, somente um GA será substituído. O melhor GA é o Iodeto, e ele é substituído.

3. Indicar qual o Nucleófilo mais forte :

- CH₃SeCH₃ ou **-SeCH₃** Tem carga negativa
- CH₃NH₂ ou **CH₃NH⁻** Tem carga negativa
- NH₂ , -OH, F⁻ , água, NH₃ : -NH₂ > -OH > F⁻ > NH₃ > água (N O F → mesmo período, Nu aumenta do F para o N que é menos eletronegativo)
- HSCH₃ e **HSeCH₃** Átomo maior, mais polarizável (S e Se estão na mesma família da tabela periódica)

4. Considerando a reação S_N2: CH₃Cl + ⁻OCH₃ → CH₃OCH₃ + Cl⁻ o que ocorre se

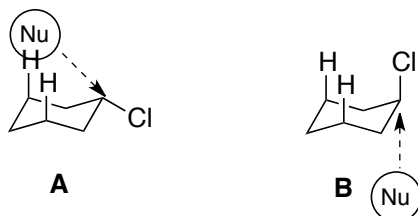
- trocamos o substrato por CH₃I

A reação ocorre mais rapidamente, pois I⁻ é melhor GA que Cl⁻ (I⁻ é base mais fraca = mais estável)

- trocamos o nucleófilo por CH₃S⁻ A reação ocorre mais rapidamente, pois o CH₃S⁻ é melhor Nu que ⁻OCH₃ (átomo maior, orbital mais polarizável)

c) trocamos o substrato por $(\text{CH}_3)_2\text{CHCl}$ **A reação ocorre mais lentamente nestas condições (maior impedimento estéreo)**

5. Quais as conclusões baseados nas estruturas A e B quanto a velocidade da reação $\text{S}_{\text{N}}2$? e Quanto a conformação de A e B ?



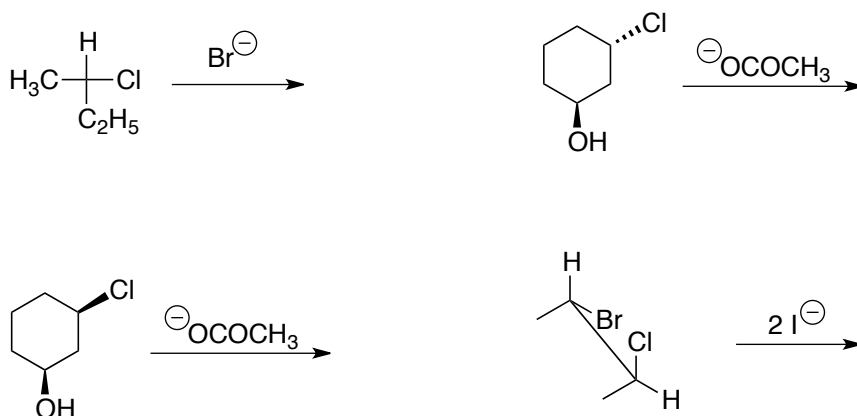
A velocidade de reação de B é maior, pois tem menor impedimento estéreo. A conformação de A é mais estável, pois Cl está em equatorial.

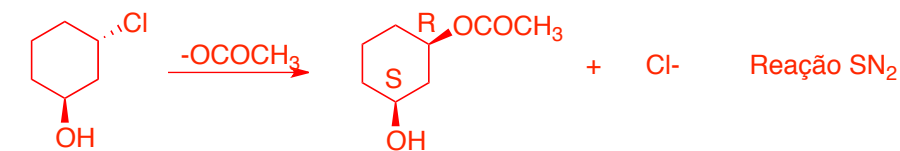
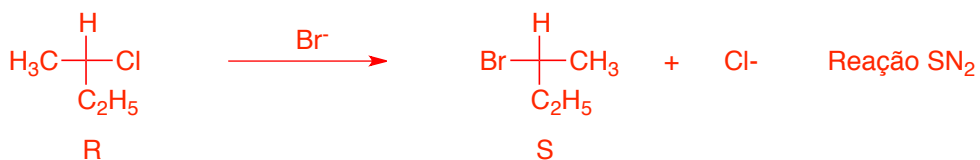
6. Justifique : Dados de reação de substituição usando 80% água / 20% etanol a 25°C.

Composto	MeBr	EtBr	<i>i</i> -PrBr	<i>t</i> -BuBr
Velocidade relativa	2100	170	5	1100

O MeBr e o EtBr reagem por $\text{S}_{\text{N}}2$. Como o primeiro é um haleto primário e sem impedimento reage bem mais rápido que o segundo, que possui maior impedimento estéreo, apesar de ser haleto primário também. O *t*-BuBr reage exclusivamente via $\text{S}_{\text{N}}1$ formando um carbocátion terciário estável, isso faz com que a velocidade da reação seja alta. Já o *i*-PrBr tem velocidade de reação menor, pois o carbocátion formado é secundário e menos estável que o caso anterior.

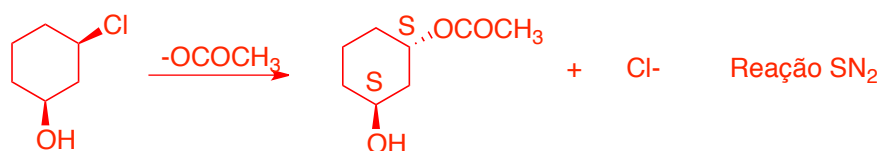
7. Determinar a Configuração absoluta para reagentes e produtos





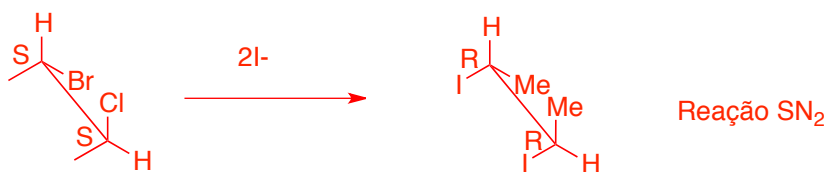
S, S

Cl melhor GA



S, R

Cl melhor GA



Br é melhor GA e sai primeiro, depois o Cl sai.

8. Complete a tabela colocando os grupos em ordem de:

Grupos	Nucleofilicidade	Basicidade	Grupo abandonador
OH^- , H_2O , CH_3COO^-			
Br^- , Cl^- , F^- , I^-			
NH_3 , NH_2^- , PH_2^-			
OCN^- , SCN^-			
F^- , OH^- , SCH_3^-			

*Todos tem oxigênio, os que tem carga são melhores Nu e Bases mais forte:

Nu: $\text{OH}^- > \text{MeCOO}^- > \text{H}_2\text{O}$

Bas.: $\text{OH}^- > \text{MeCOO}^- > \text{H}_2\text{O}$

GA: $\text{H}_2\text{O} > \text{MeCOO}^- > \text{OH}^-$

Todos são halogênios, para a basicidade átomos menores são mais básicos (pois tem carga mais concentrada), para Nu átomos menores tem orbitais de mais baixa energia sendo menos nucleófilos.

Nu: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$

Bas.: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$

GA: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$

*N e P pertencem ao mesmo grupo/família da tabela periódica. A nucleofilicidade é maior mais abaixo da tabela, em átomos maiores que tem orb. de maior energia. A basicidade tem ordem contrária e é maior em átomos menores que tem carga mais concentrada.

Nu: $-PH_2 > -NH_2 > NH_3$

Bas.: $-NH_2 > -PH_2 > NH_3$

GA: $NH_3 > -PH_2 > -NH_2$

*Também estão na mesma família (S e O).

Nu: $-SCN > -OCN$

Bas.: $-OCN > -SCN$

GA: $-SCN > -OCN$

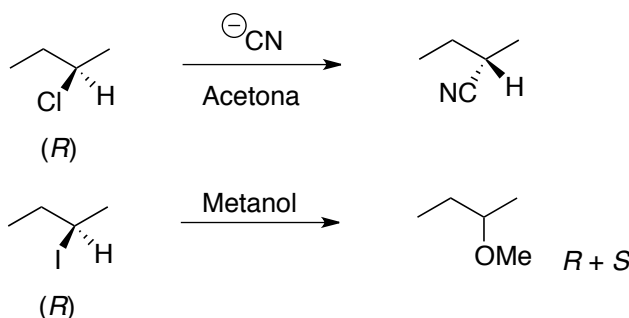
*Comparação entre -F, -OH e -SCH₃

Nu: $-SCH_3 > -OH > -F$ mais eletronegativo, menos Nucleofílico

Bas.: $-OH > -SCH_3 > -F$ mais eletronegativo menos básico (comparação não mais na mesma família)

GA: $-F > -SCH_3 > -OH$ sempre base mais fraca é melhor GA

9. Explique os resultados



Com carbono secundário ligado ao GA, pode-se ter S_N2 ou S_N1, deve-se olhar para as condições reacionais e para o GA. Quanto mais fácil de romper a ligação C-GA antes do ataque do Nu, maior a probabilidade de ocorrer formação de carbocátion, forçada pela solvatação.

A primeira reação tem Nu forte e carbono secundário ligado ao GA. Também tem solvente aprótico. Portanto é uma SN₂ que ocorre com total inversão de configuração do centro atacado pelo Nu.

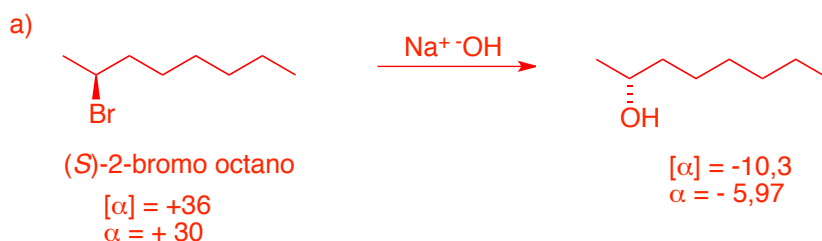
A segunda reação não tem um Nu a não ser o solvente. Tem um bom GA que está ligado a carbono secundário. A reação ocorre via SN₁ com racemização total do centro atacado pelo Nu.

10. Completar a tabela abaixo com o produto da reação e o mecanismo:

Substrato \ Nucleófilo	H ₂ O	NaSCH ₃
CH ₃ Cl	CH ₃ OH SN ₂ ou não reage	CH ₃ SCH ₃ SN ₂
CH ₃ CH ₂ Cl C1 ^o	CH ₃ CH ₂ OH SN ₂	CH ₃ CH ₂ SCH ₃ SN ₂
(CH ₃) ₂ CHCl C2 ^o	(CH ₃) ₂ CHOH SN ₁	(CH ₃) ₂ CHSCH ₃ SN ₂
(CH ₃) ₃ CCl C3 ^o	(CH ₃) ₃ COH SN ₁	(CH ₃) ₃ CSCH ₃ SN ₁
PhCH ₂ Cl C1 ^o mas estabilizado	PhCH ₂ OH SN ₁	PhCH ₂ SCH ₃ SN ₂

11. Usou-se uma amostra parcialmente racemizada de (*S*)-(+)-2-bromo octano ($[\alpha] = +36$ e $\alpha = +30$), que reagiu com uma solução diluída de NaOH, formando o (*R*)-(-)-2-octanol com $\alpha = -5,97$ ($[\alpha] = -10,3$).

- Escrever a equação da reação utilizando estruturas estendidas.
- Calcular a pureza ótica do reagente e do produto.
- Qual a porcentagem de inversão?
- Como aumentar a porcentagem de inversão?



b) e.e. = $\alpha / [\alpha]$

Reagente:

e.e. = +30 / +36 = 83,3 % e.e., o resto 16,7% é mistura racêmica

então tem-se: (S)-(+)= 83,3 % + 8,36% = 91,6 %

(R)-(-) = 8,36 %

Produto:

e.e. = -5,97 / -10,3 = 58% e.e., o resto 42% é mistura racêmica

então tem-se: (R)-(-) = 58 % + 21% = 79 %

(S)-(+)= 21 %

c) o reagente tinha 91,6% de (S) -----100%

o produto tem 79% de (R) ----- X

X = 86,24 % de inversão

d) Aumentando a concentração do nucleófilo, isto aumenta a porcentagem de SN₂ em relação a solvólise (SN₁).

12. Indicar a ordem de estabilidade e justificar: Me₃C⁺, Me₂C⁺, MeC⁺, H₃C⁺.

mais estável Me₃C⁺ > Me₂C⁺ > MeC⁺ > H₃C⁺ menos estável

Grupos metila (alquila) doam elétrons e ajudam a estabilizar a carga positiva.

13. Colocar os GAs em ordem de estabilidade: Acetato (MeCOO⁻), fenóxido (PhO⁻) e benzenosulfonato (PhSO₃⁻).

Bases estáveis são melhores GAs.

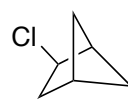
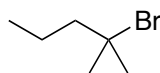
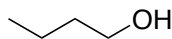
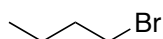
Dentre todos a base mais estável é o benzenosulfonato, portanto este é o melhor GA (pK_aH = 2,6). Esta é a base mais estável pois há deslocalização maior da carga negativa.

A segunda base mais estável é o acetato (pK_aH = 4,7), onde a carga é deslocalizada por dois átomos de oxigênio.

Por último, o fenóxido (pK_aH = 10), a carga é deslocalizada por um átomo de oxigênio e pelo anel aromático.

PhSO₃⁻ > MeCOO⁻ > PhO⁻

14. Indicar se os compostos terão teste positivo (irão reagir) frente a NaI/Acetona.



NaI/Acetona → condições de SN₂. Precisa ter substrato pouco impedido e bom GA. O Núcleófilo é sempre o mesmo.



Reage: substrato pouco impedido e bom GA



Não reage. Substrato terciário é muito impedido. Solvente não é prótico e mais polar para forçar SN1.

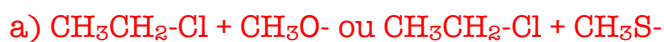
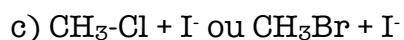
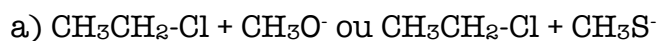


Reage: substrato pouco impedido e bom GA



Não reage. GA está em cabeça de ponte. Muito impedido.

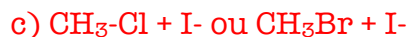
15. Qual entre os pares de reação SN₂ indicadas procede mais rápido?



Condições de SN₂: substrato primário e nucleófilo carregado. O CH3S- é melhor Nu e esta reação é mais rápida.

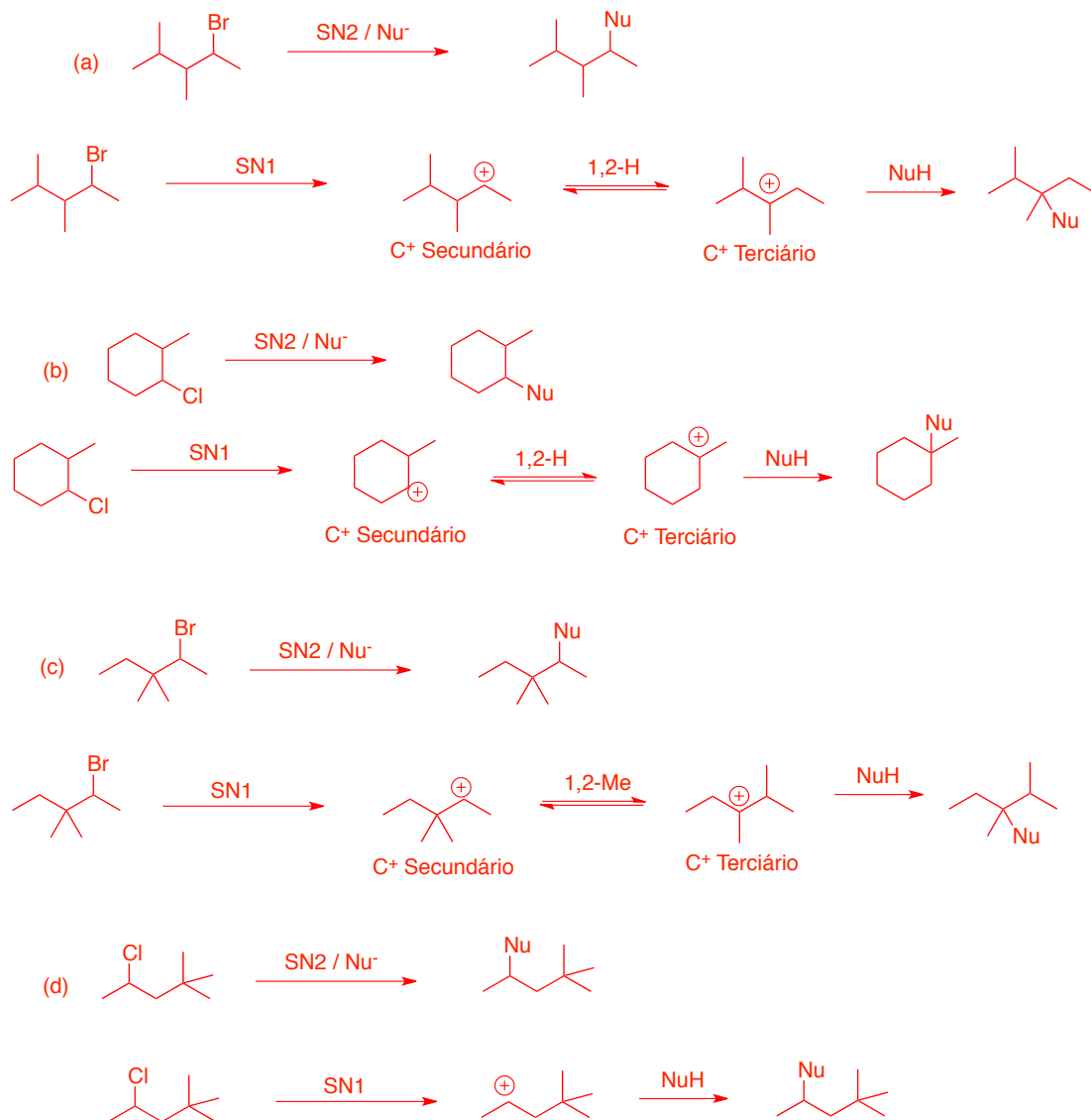
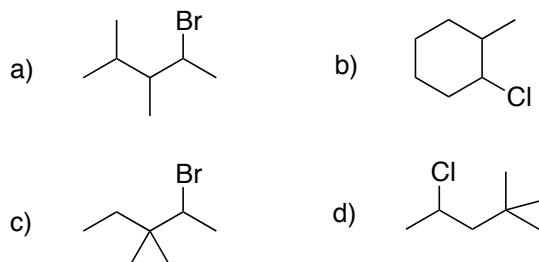


Condições de SN₂: substrato primário (não forma carbocátion estável). O OH- é melhor Nu e a reação é mais rápida.



Condições de SN₂: substrato primário e Nu carregado. O Nu é o mesmo, muda o GA. Br é melhor GA e a reação é mais rápida.

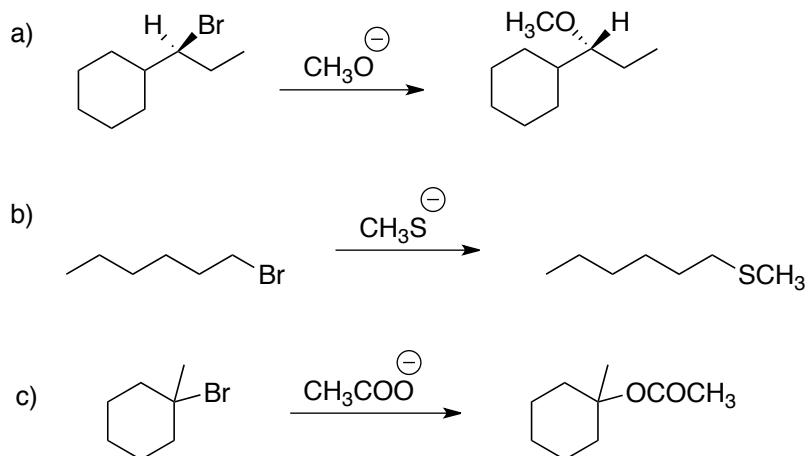
16. Quais dos substratos formam produtos diferentes em reações S_N1 comparada a reação S_N2 .



Rearranjo iria levar a outro C^+ secundário.

Mesmo produto via S_N1 e via S_N2 !

17. Quais das reações aumenta a velocidade com o aumento da concentração de Nucleófilo.

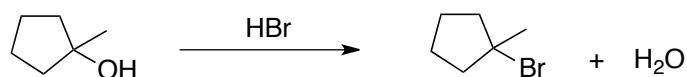


a) S_N2 : Nu carregado, substrato secundário e inversão de configuração. Com o aumento da concentração do Nu a velocidade aumenta.

b) S_N2 : Nu carregado, substrato primário. Com o aumento da concentração do Nu a velocidade aumenta.

c) S_N1 : substrato terciário somente sofre S_N1 . A concentração do Nu não importa para a velocidade.

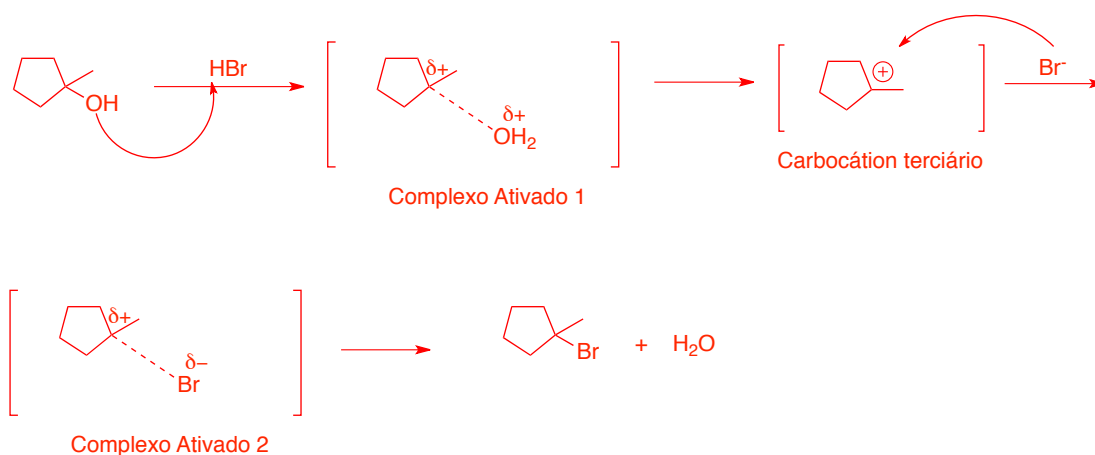
18. Considerando a reação S_N1 abaixo demonstrar:



- O Postulado de Hammond.
- A estrutura dos Complexos ativados.
- A etapa determinante da velocidade.

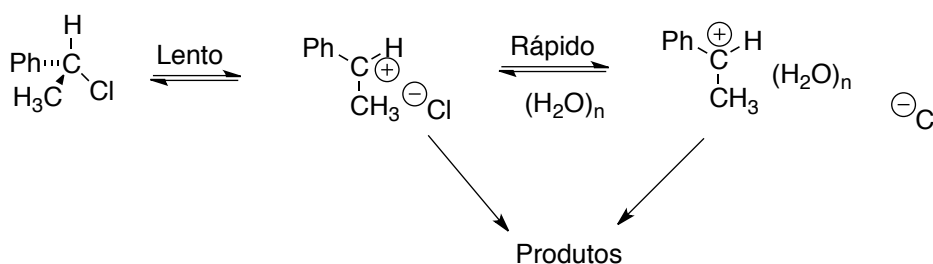
a) Este postulado diz que a estrutura do complexo ativado é parecida com a estrutura do intermediário mais próximo em energia, e que os mesmos efeitos estabilizam os dois. O intermediário, neste caso, é um carbocátion e o complexo ativado tem carga parcial positiva. O complexo ativado 1 é o que tem estrutura mais próxima ao carbocátion. Grupos doadores estabilizam cargas positivas e deixam a reação mais rápida (menor energia de ativação). Desenhe o diagrama de energia de uma reação S_N1 para que fique mais claro!

b)

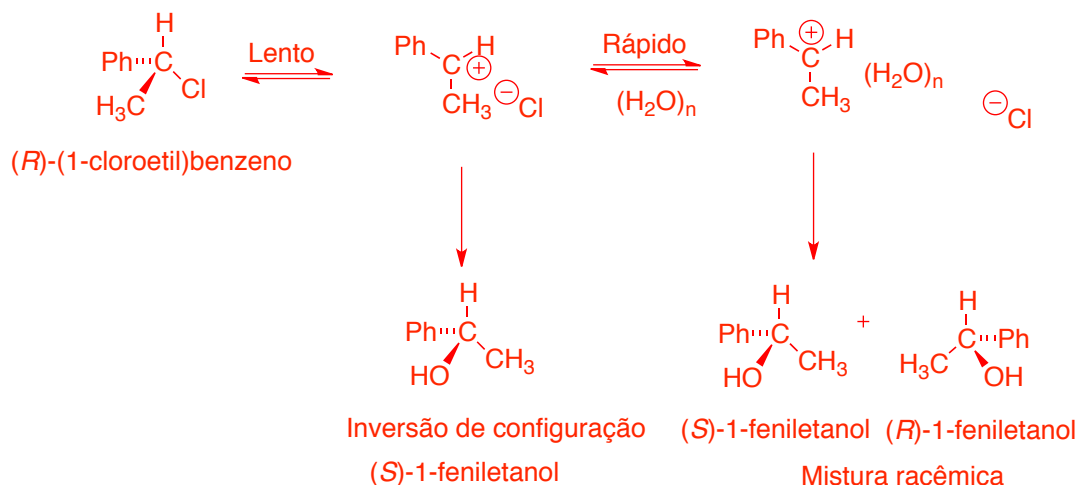


c) A etapa determinante da velocidade é a formação do carbocátion (primeira etapa). Esta etapa necessita de maior energia de ativação para ser cumprida, pois o complexo ativado 1 tem maior energia. Ela é referente a saída do OH e formação da carga positiva no carbono.

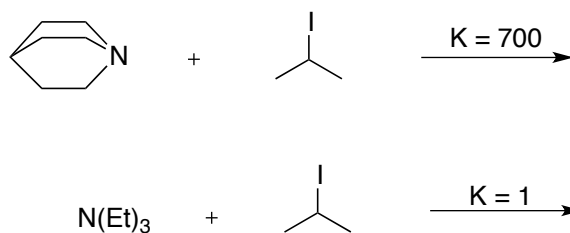
19. Dê os produtos da reação:



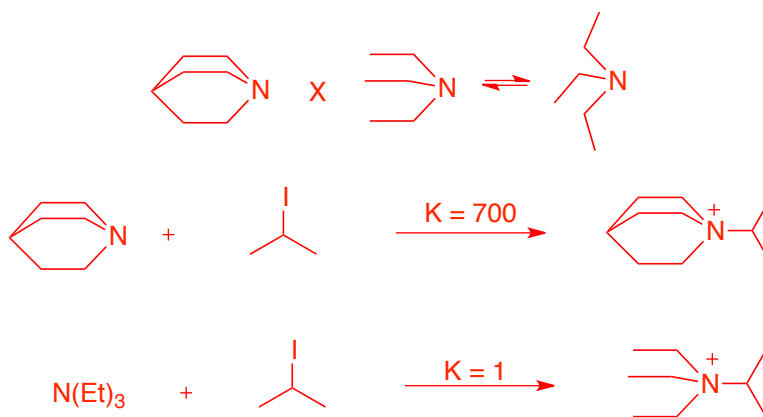
A reação é uma S_N1 (Solvólise) onde o Nu é água. Primeiramente forma-se o íon par e ocorre uma inversão em maior quantidade (impedimento estéreo do Cl em uma das faces). Após algum tempo, forma-se o carbocátion livre e ocorre racemização.



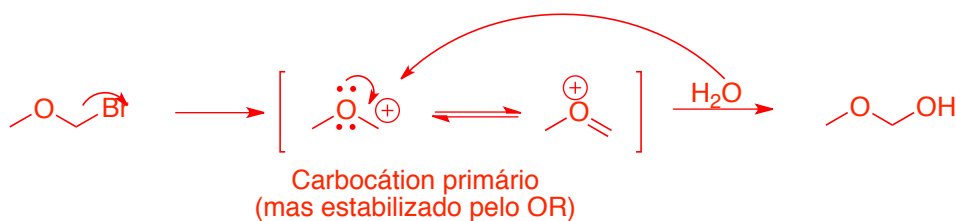
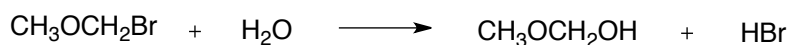
20. Dar os produtos e justificar as diferenças de velocidade:



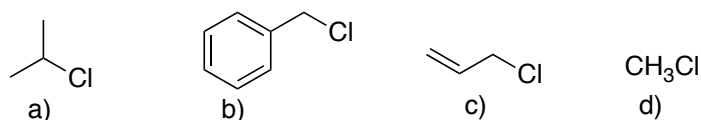
A diferença de velocidade tem relação com o Nu (é o único fator que muda). Com isto, temos uma S_N2 . Ambos são nucleófilos de Nitrogênio terciário. A diferença é o efeito estérico do Nu. No primeiro os grupos são presos, no segundo são livres e mais volumosos.



21. Dar o mecanismo e o perfil energético da reação:

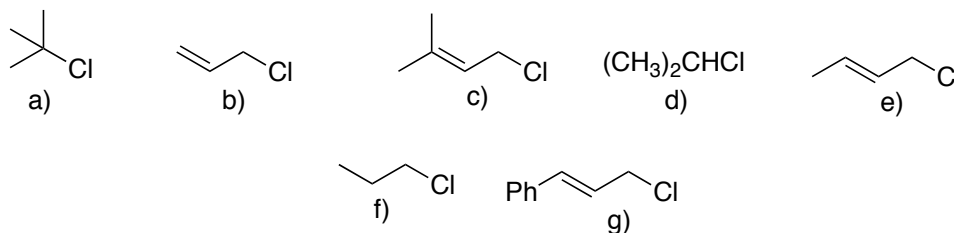


22. Colocar em ordem crescente de velocidade para reação com KI/acetona a 50 °C.

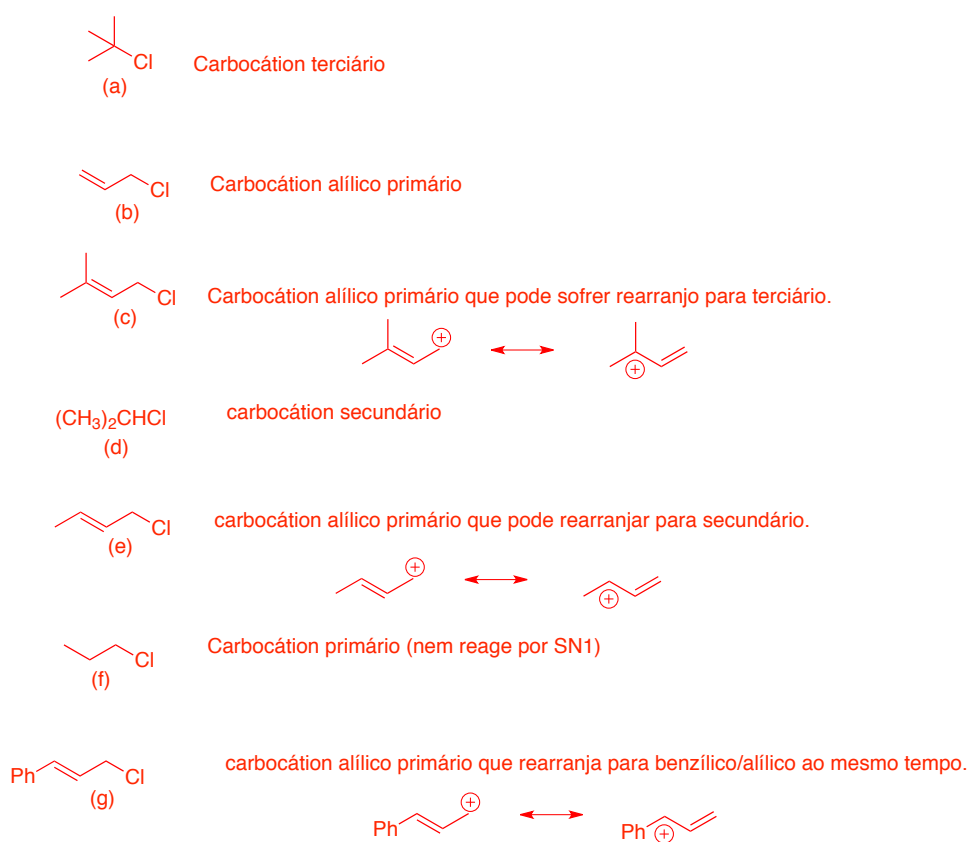


Utilizando KI/Acetona é uma S_N2 . Ordem: c e b > d >> a

23. Colocar em ordem crescente de velocidade para reação com AgNO₃/EtOH (aq).

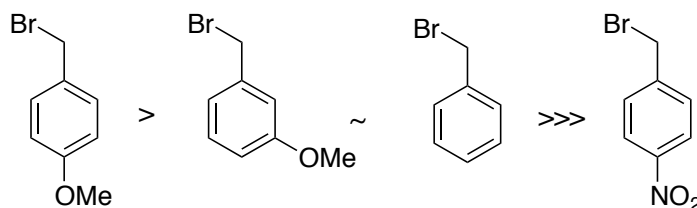


A reação tem um Nu fraco em meio de EtOH e água → solvólise (S_N1). Devemos olhar para a estabilidade do complexo ativado/carbocátion.



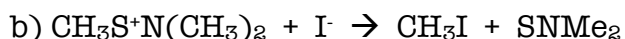
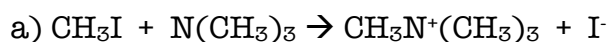
Ordem: f <<< d < b < a < e < g < c

24. Coloque em ordem decrescente de reatividade para S_N2 os substratos que estão em ordem para reação S_N1.



A ordem permanece a mesma, pois os grupamentos doadores ajudam a estabilizar o estado de transição da reação S_N2 que tem uma carga parcial positiva no carbono.

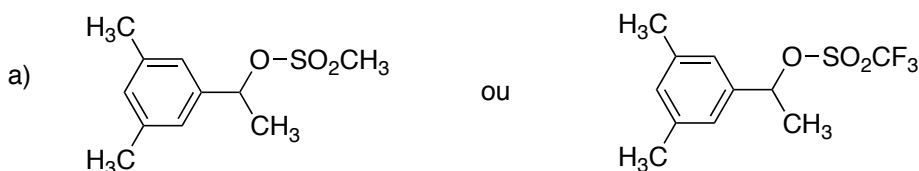
25. Considerando as reações de substituição nucleofílica abaixo, responder justificando, se a mudança de um solvente menos polar para um mais polar alterará a velocidade de cada reação.



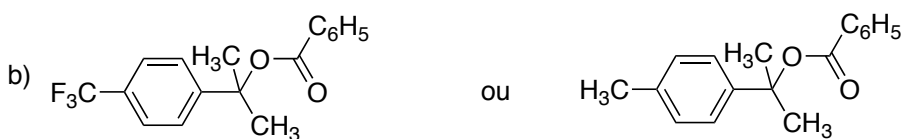
a) Reação S_N2 (com produto carregado): mudando para um solvente mais polar o complexo ativado será mais estabilizado, os reagentes não estão carregados e portanto serão menos solvatados. Como a estabilidade do complexo ativado aumentará a reação irá acontecer mais rapidamente.

b) Reação S_N2 (com reagente carregado): utilizando um solvente mais polar, ocorrerá uma maior solvatação dos reagentes o que aumentará o impedimento estérico, deixando a reação mais lenta.

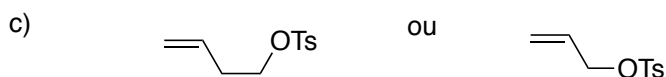
26. Qual a reação, em cada um dos pares abaixo, deve-se esperar como sendo mais rápida? Justifique



Sob condições de solvólise em 80% de EtOH



Sob condições de solvólise em 100% de EtOH



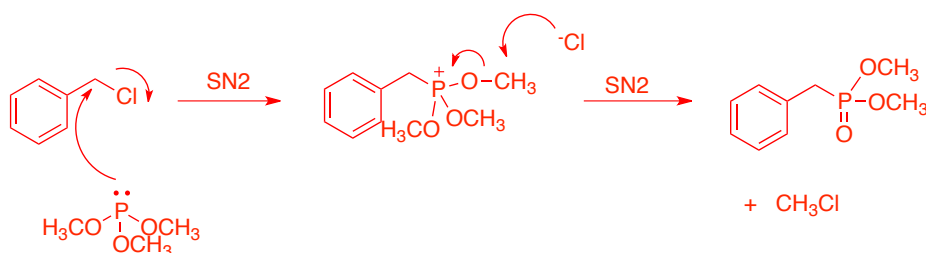
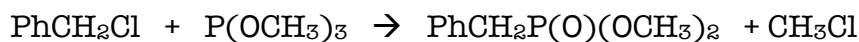
Sob condições de solvólise em 90% ácido fórmico

a) A reação com o segundo substrato é mais rápida. O GA tem um CF_3 que ajuda a estabilizá-lo na após a saída (Melhor GA).

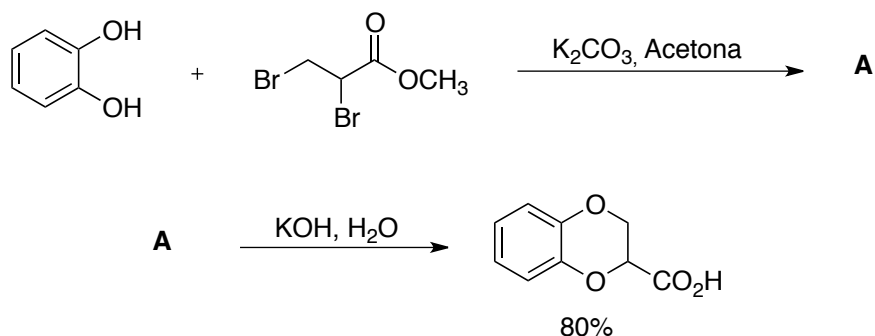
b) A reação com o segundo substrato é mais rápida. Por ter um grupo doador ligado ao Ar forma um C⁺ e um ET mais estável.

c) A reação com o segundo substrato é mais rápida. Carbocátion pode ser estabilizado por deslocalização (alílico) e o ET vai ser mais estável.

27. Sugira um mecanismo para a reação abaixo:

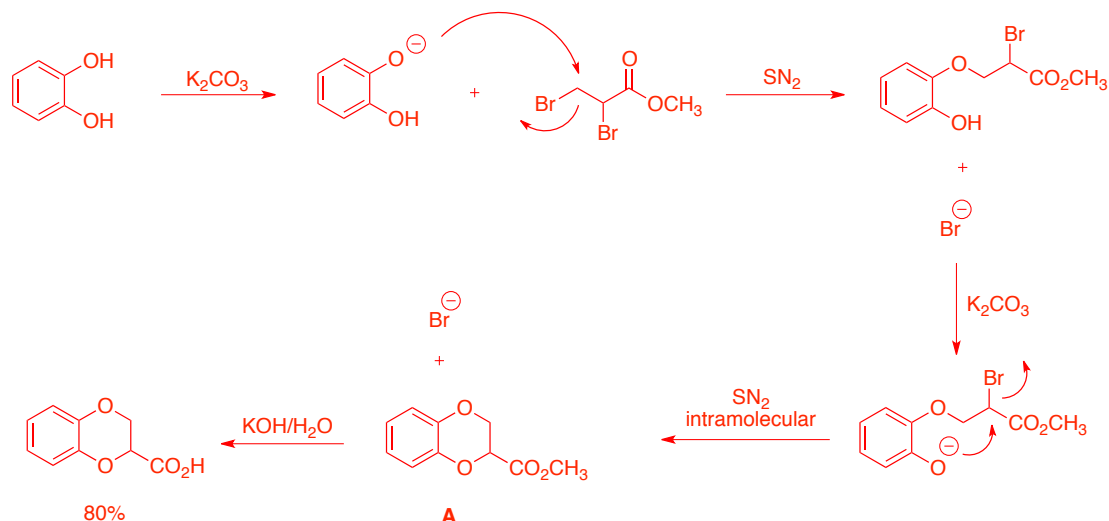


28. A química mostrada aqui é a primeira etapa na preparação do fármaco doxazosina da Pfizer's, uma droga usada no tratamento da hipertensão. Escreva um mecanismo para a reação envolvida.

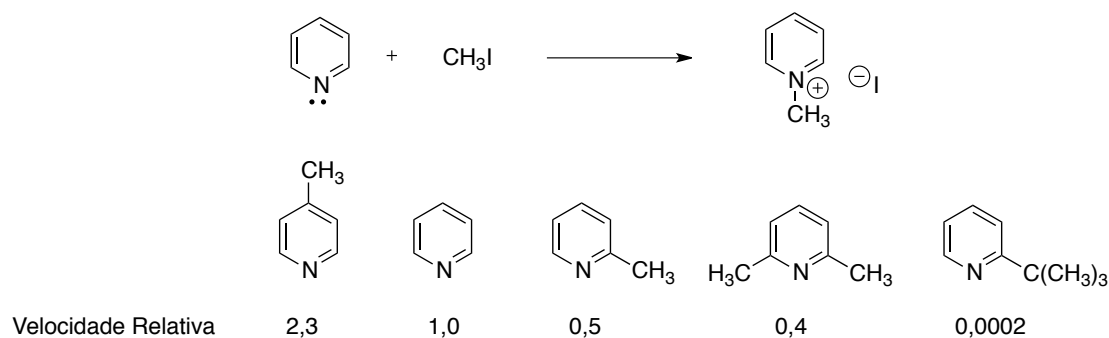


O carbonato é uma base forte o suficiente para remover o próton do fenol (pK_a aproximadamente 10). Um oxiânion deverá ser formado, e ao mesmo tempo, irá deslocar um íon brometo, numa reação $\text{S}_{\text{N}}2$. O segundo Brometo também é deslocado por uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$.

Os dois deslocamentos deverão ocorrer por um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, visto que um dos carbonos atacados é primário (não reagiria por $\text{S}_{\text{N}}1$) e o outro, apesar de secundário, tem uma carbonila adjacente (desestabilizaria um carbocátion que fosse formado numa reação $\text{S}_{\text{N}}1$ por ser um grupo retirador de elétrons).



29. Providencie uma explicação para a ordem de reatividade quando cada um dos compostos mostrados a seguir reage com o iodometano para formar o iodeto de metilpiridínio como produto.



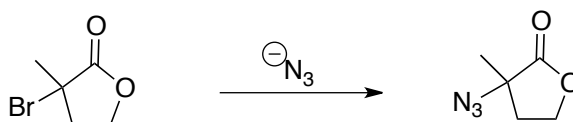
A reação ocorre por um mecanismo S_N2 e, portanto é importante a força do nucleófilo que no exemplo acima é a piridina, mais precisamente o par de elétrons não-ligante do nitrogênio que está ortogonal aos elétrons π do anel piridínico. Dois fatores influenciam na eficiência do nucleófilo em questão, o primeiro é fator eletrônico, no qual o grupo metil com um efeito indutivo doador de elétrons tende a beneficiar o ataque nucleofílico; o outro fator, em oposição ao primeiro, é o impedimento estérico exercido pelo grupo metil do nucleófilo dificultando o ataque nucleofílico. Sendo assim, O primeiro composto é o mais reativo, pois o grupo metil favorece o ataque nucleofílico pelo efeito eletrônico e não exerce nenhum efeito estérico. Os demais são menos reativos do que a piridina pelo aumento gradativo do impedimento estérico.

30. A solvólise do 1-bromo-1-feniletano com metanol (metanólise) ocorre com 27% de inversão de configuração, enquanto que uma

solvólise similar com água (hidrólise) resulta em somente 17% de inversão. Explique o efeito do solvente na estereoquímica da reação.

O mecanismo da reação de solvólise é a substituição nucleofílica de primeira ordem, onde o estado de transição da etapa lenta é altamente polarizado, pois formará o intermediário carbocátion. Dessa forma, um solvente mais polar irá estabilizar melhor o estado de transição e conseqüentemente o intermediário (Postulado de Hammond) permitindo um percentual maior do ataque nucleofílico ao carbocátion livre e diminuindo o percentual de ataque ao par iônico (carbocátion / grupo de saída).

31. Para a reação mostrada a seguir, decida se o mecanismo é uma substituição nucleofílica de primeira ordem (S_N1) ou se é de segunda ordem (S_N2), explicando a sua resposta.



O exercício oferece uma escolha entre uma reação S_N2 em um átomo de carbono terciário alfa à carbonila ou um mecanismo S_N1 próximo à carbonila. Esse é um dos poucos exemplos de reação S_N2 em carbono terciário, devido ao aumento da reatividade proporcionado pela carbonila como mostra o esquema a seguir. A azida é também um excelente nucleófilo, pois é pouco volumoso e aniônico. Além disto, o carbono vizinho da carbonila não forma carbocátion estável (ET de alta energia), pois a carbonila é um grupo retirador de elétrons.

32. O composto (A) sofre solvólise em condições que o composto (B) não reage. Explique.



Isto ocorre por que em caso de solvólise do composto B ocorre a formação de um cátion anti-aromático pouco estável. Como o carbocátion formado é planar e o cátion obedece a regra $4n = 4$ elétrons, este cátion é anti-aromático.