QUIMICA ORGÂNICA BÁSICA

Reações Substituição Nucleofílica

SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFILICA

TERMINOLOGIA

http://atom.chem.wwu.edu/pavia/352pavia.html

REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO

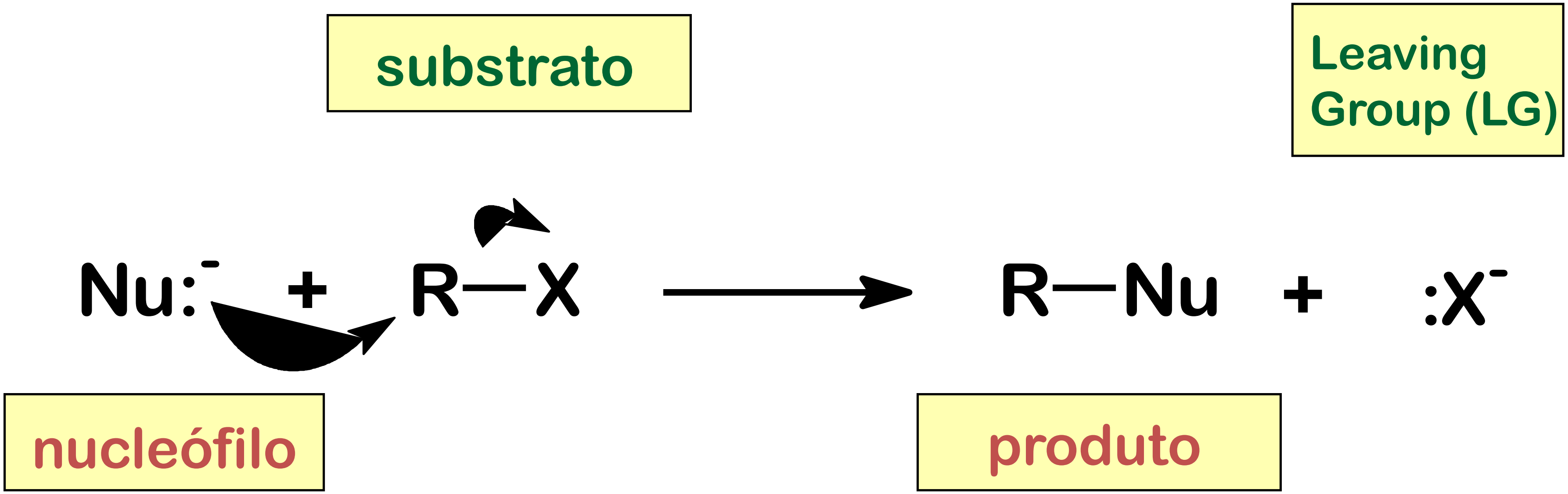
Um grupo substitui outro.

$$Y + R-X \longrightarrow R-Y + X$$

Y substitui X (Substituição)

Y “desloca ” X

DESLOCAMENTO NUCLEOFÍLICO



substrato

Leaving Group (LG)

$$Nu:^{-} \; + \; R{-}X \longrightarrow R{-}Nu \; + \; :X^{-}$$

nucleófilo

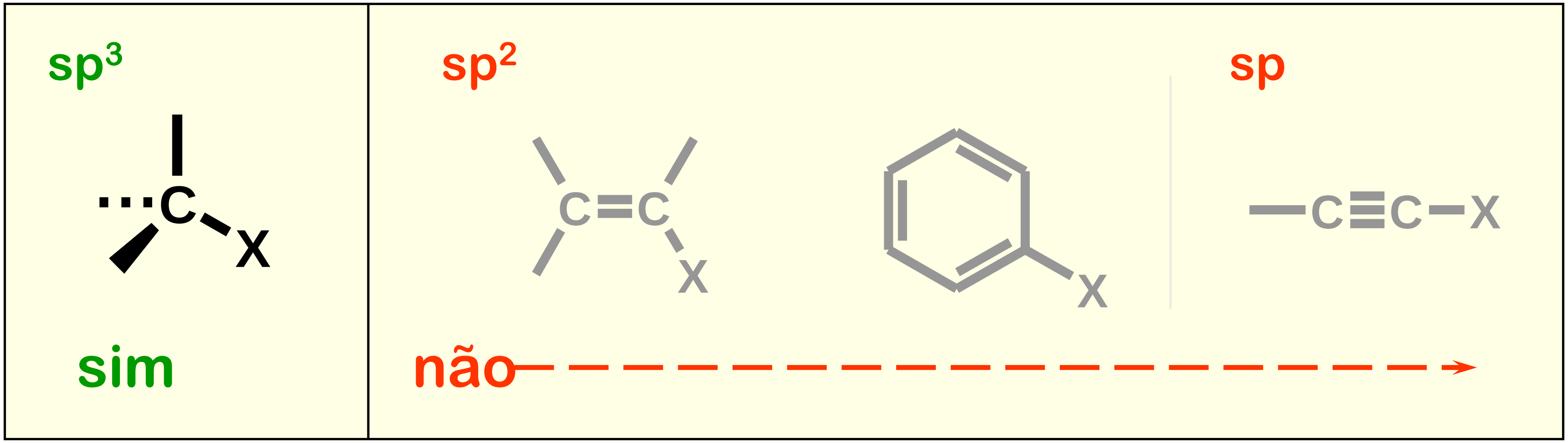
produto

o Nucleófilo “desloca ” o *leaving group*.

Esta é uma reação de “substituição” :
Nu substitui o X .

IMPORTANTE:

Esta é uma reação em Carbono sp^3 (tetraédrico).



Compostos que tem Carbono sp^2 ou sp geralmente Não sofre reação de substituição nucleofílica.

..... Na realidade em alguns casos eles reagem, mas discutiremos em outras ocasiões.

EXEMPLO 1

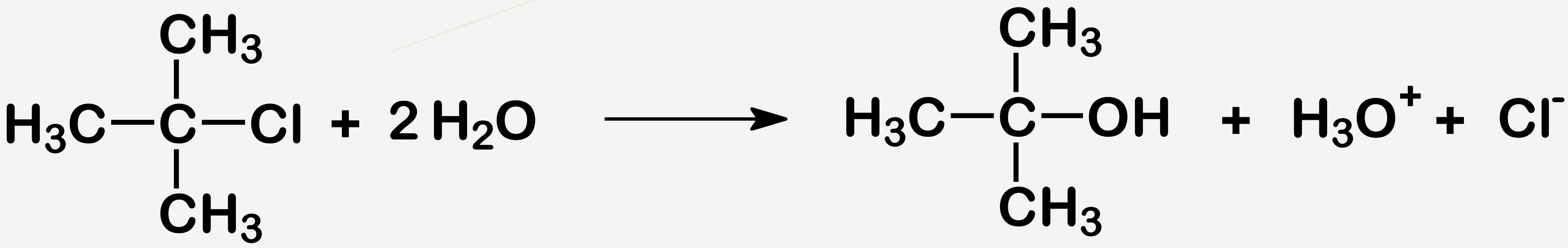
$$\text{NaI}^{*} + CH_3\text{-Br} \xrightarrow{\text{acetona}} CH_3\text{–I} + \text{NaBr}\ (s)$$

solúvel — insolúvel

Iodeto desloca o brometo ligado ao carbono

* **NaI é solúvel em acetona, NaCl e NaBr não são.**

EXEMPLO 2



$$H_3C-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}-Cl + 2\,H_2O \longrightarrow H_3C-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}-OH + H_3O^+ + Cl^-$$

solvólise do cloreto de *t*-butila em água

água desloca o cloreto ligado ao carbono

* O próton é removido por uma segunda molécula de água.

REAÇÕES DE DESLOCAMENTO

REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA

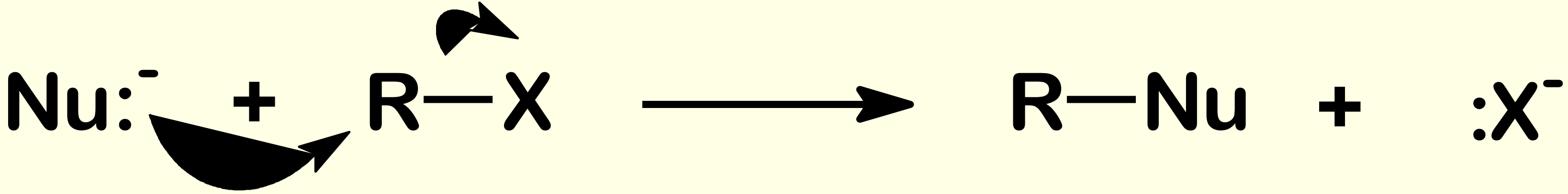
(substituição no carbono)

Pode ser comparado a .....

REAÇÕES ACIDO-BASE

(substituição do hidrogênio)

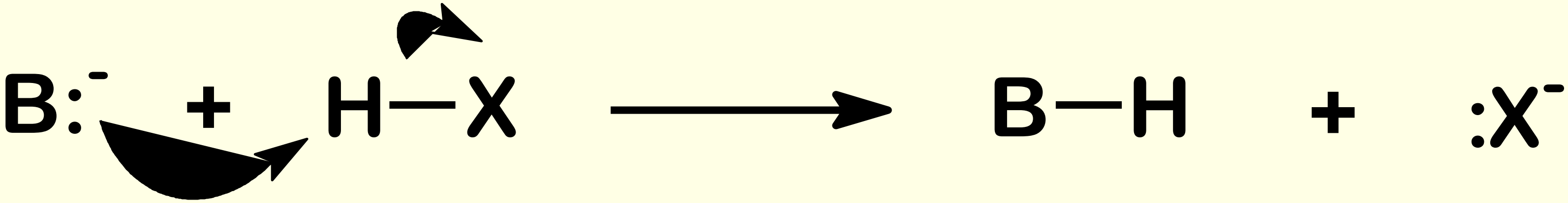
DESLOCAMENTO NO CARBONO



$$Nu:^- + R{-}X \longrightarrow R{-}Nu + :X^-$$

Nucleófilo substrato produto *leaving group*

DESLOCAMENTO NO HIDROGENIO



$$B:^- + H{-}X \longrightarrow B{-}H + :X^-$$

base ácido ácido conjugado base conjugada

ESTAS REAÇÕES TÊM UMA AMPLA GAMA DE SUBSTRATOS

SUBSTRATOS (Leaving group)

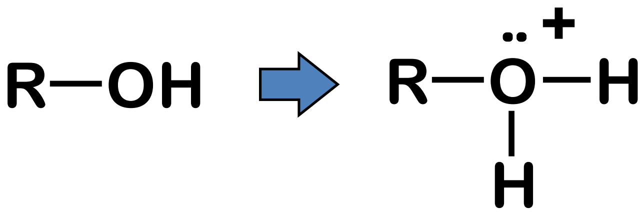
Haletos de Alquila

$R{-}Cl$

$R{-}Br$

$R{-}I$

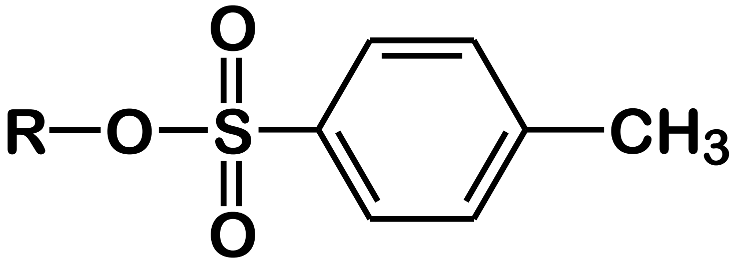
Álcoois



$$R{-}OH \Rightarrow R{-}\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\cdot\cdot\;+}{O}}{-}H$$

Álcool requer meio ácido
Álcool protonado o LG será H_2O bom LG

tosilatos



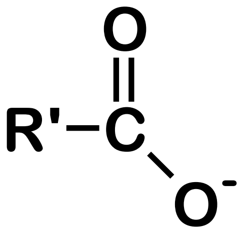
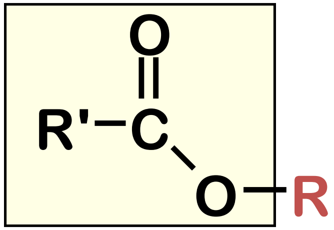
p-toluenesulfonato de alquila

ABREVIAÇÃO

$R{-}O{-}Ts$

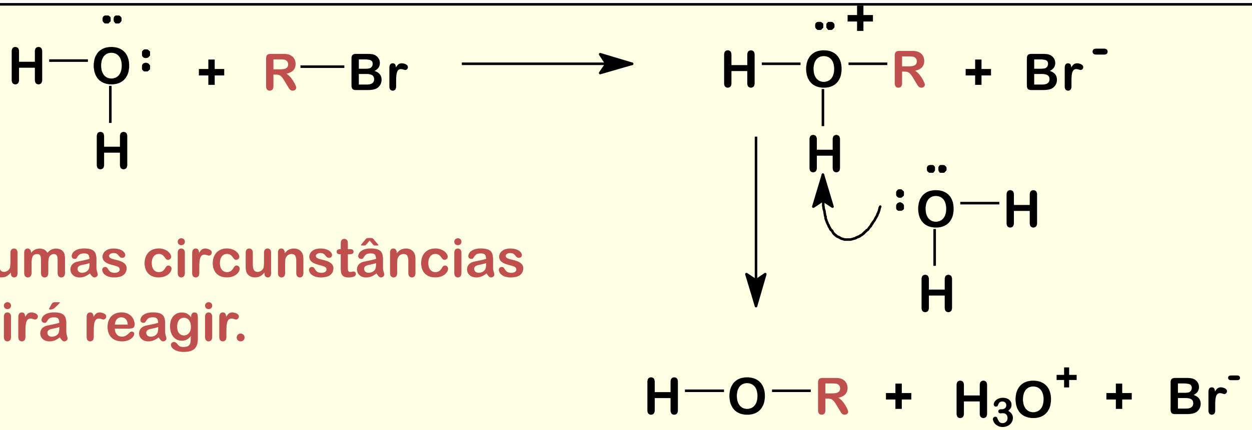
UMA AMPLA SELEÇÃO DE NUCLEÓFILOS TORNA POSSÍVEL A SÍNTESE DE MUITOS TIPOS DE COMPOSTOS ORGÂNICOS:

$$R\text{-}Y \quad Nu \longrightarrow R\text{-}Nu \; + \; Y$$

Nucleófilos	Produto	Classe
Cl^-, Br^-, I^-	$R-\boxed{X}$	haletos de Alquila
OH^-	$R-\boxed{OH}$	álcoois
RO^-	$R-\boxed{O-R'}$	éteres
$:C{\equiv}N:^-$	$R-\boxed{C{\equiv}N:}$	nitrilas
 $R'-C(=O)-O^-$	 $\boxed{R'-C(=O)-O}-R$	ésteres
$R'-C{\equiv}C:^-$	$\boxed{R'-C{\equiv}C}-R$	alcinos
SH^-	$R-\boxed{SH}$	tióis

Reação de Substituição

Nucleófilos



Em algumas circunstâncias a água irá reagir.

Nucleófilos	Produtos	Função
H—O—H	R—O—H	álcool
R'—O—H	R'—O—R	Éteres
NH_3	R—NH_2	Aminas 1ª
R'—NH_2	R'—NH—R	Aminas 2ª

"LOOK-ALIKE" REAÇÕES

$RBr + NaOH \longrightarrow ROH + NaBr$

Duas reações a seguir...

Ambas parecem ser idênticas e seguem o padrão geral mostrado acima.

No entanto, elas são diferentes!

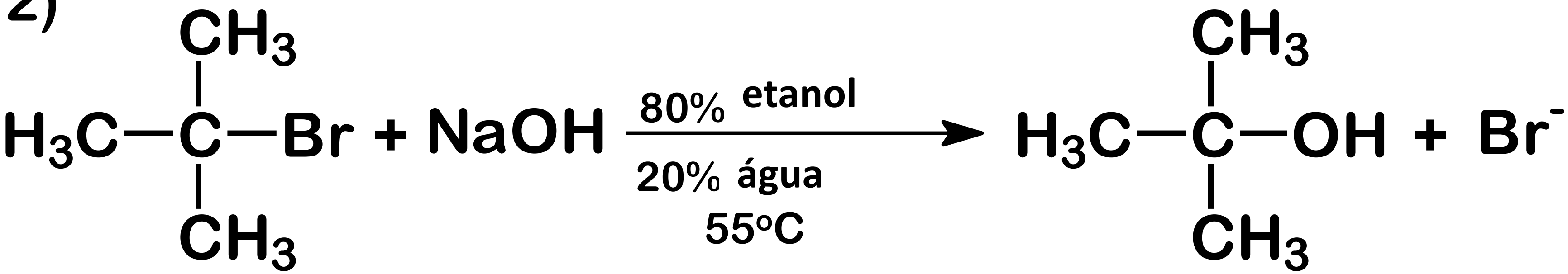
$$RBr + NaOH \longrightarrow ROH + NaBr$$

1) $$CH_3\text{-}Br + NaOH \xrightarrow[\text{20\% água, 55°C}]{\text{80\% etanol}} CH_3\text{-}OH + Br^-$$

$$\text{velocidade} = k_2\,[RBr]\,[NaOH]$$

alta conc. NaOH

2)



$$(CH_3)_3C\text{—}Br + NaOH \xrightarrow[\text{20\% água, 55°C}]{\text{80\% etanol}} (CH_3)_3C\text{—}OH + Br^-$$

$$v = k_1\,[RBr]$$

(+ alceno E1,E2)

baixa conc. NaOH

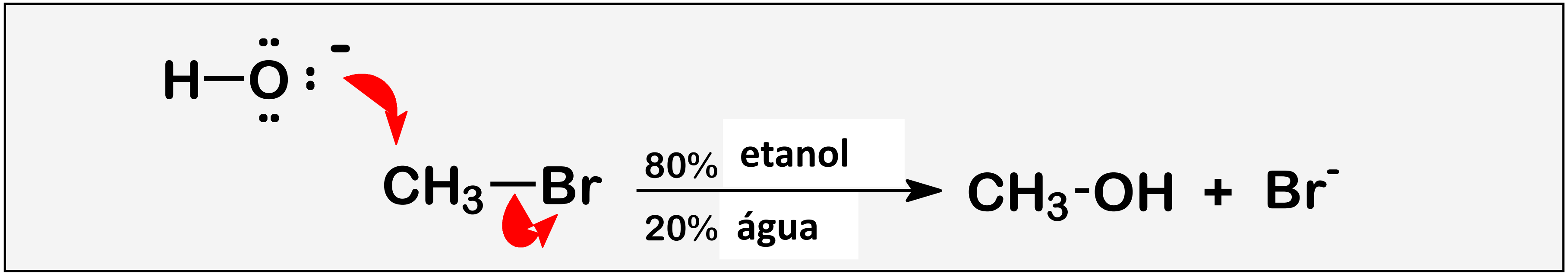
**Observe esse substrato na reação 1 não tem nenhum hidrogênios-β...
Por que não?**

REAÇÃO 1
REAÇÃO S_N2

$$CH_3\text{-}Br + NaOH \xrightarrow[\substack{20\%\ \text{água} \\ 55^oC}]{80\%\ \text{etanol}} CH_3\text{-}OH + Br^-$$

$$\boxed{\text{velocidade} = k_2\,[RBr]\,[NaOH]}$$

$k_2 = 0.022$ litros/mol-seg

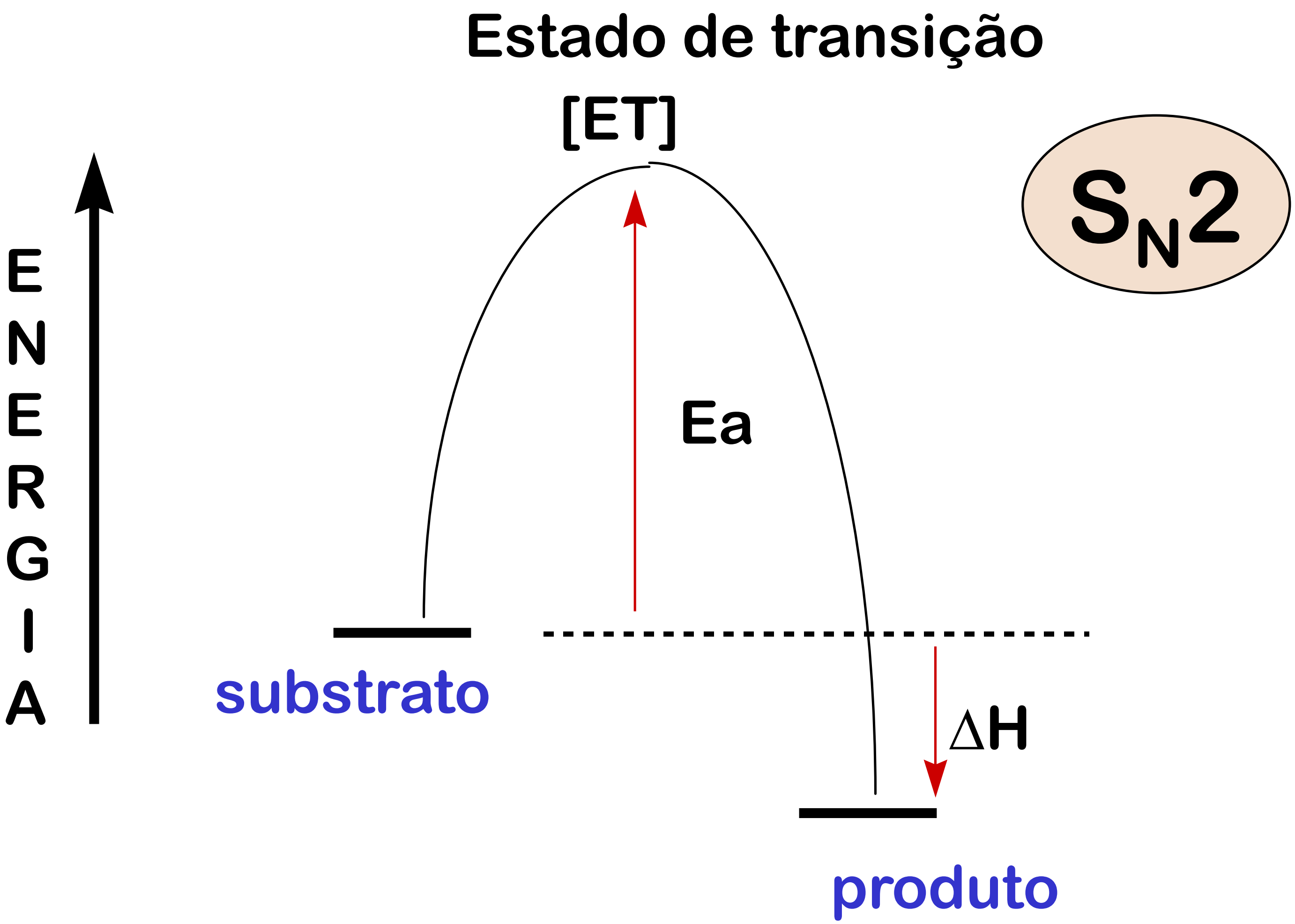


bimolecular
concertada

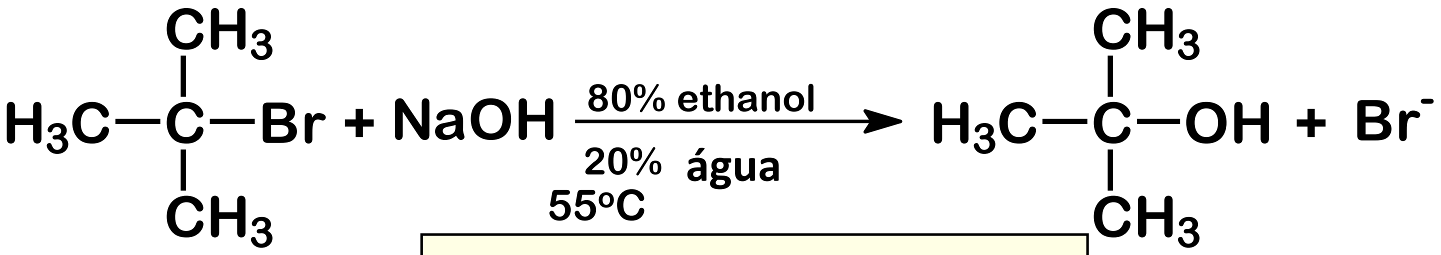
S_N2

substituição
Nucleofílica
bimolecular

Reação Concertada (uma etapa)

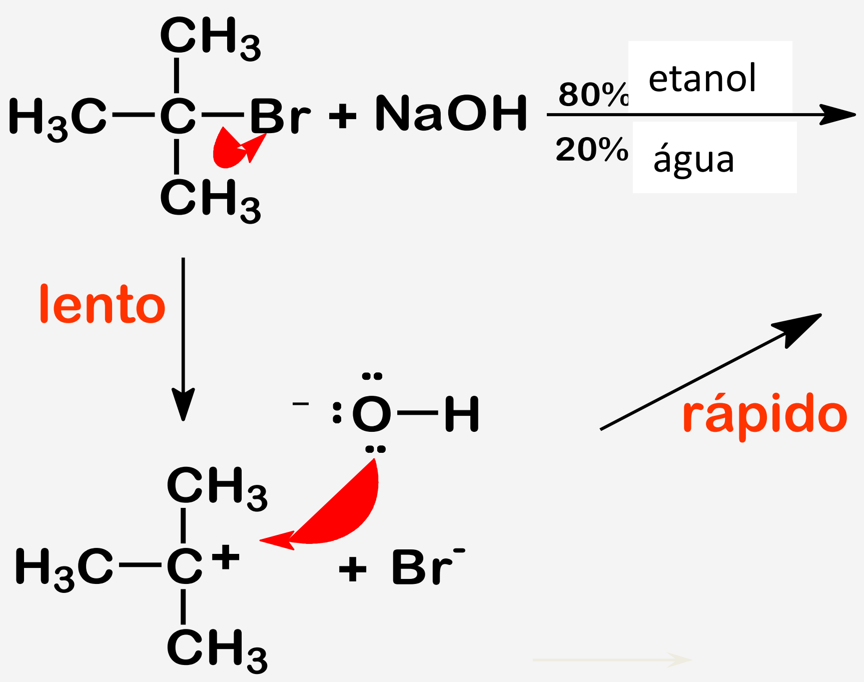


Exemplo 2
A REAÇÃO S_N1



$$H_3C-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-Br + NaOH \xrightarrow[\text{20\% água, 55°C}]{\text{80\% ethanol}} H_3C-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-OH + Br^-$$

$$\boxed{\text{velocidade} = k_1\,[RBr]}\quad k_1 = 0.010 \text{ litro/mol-seg.}$$

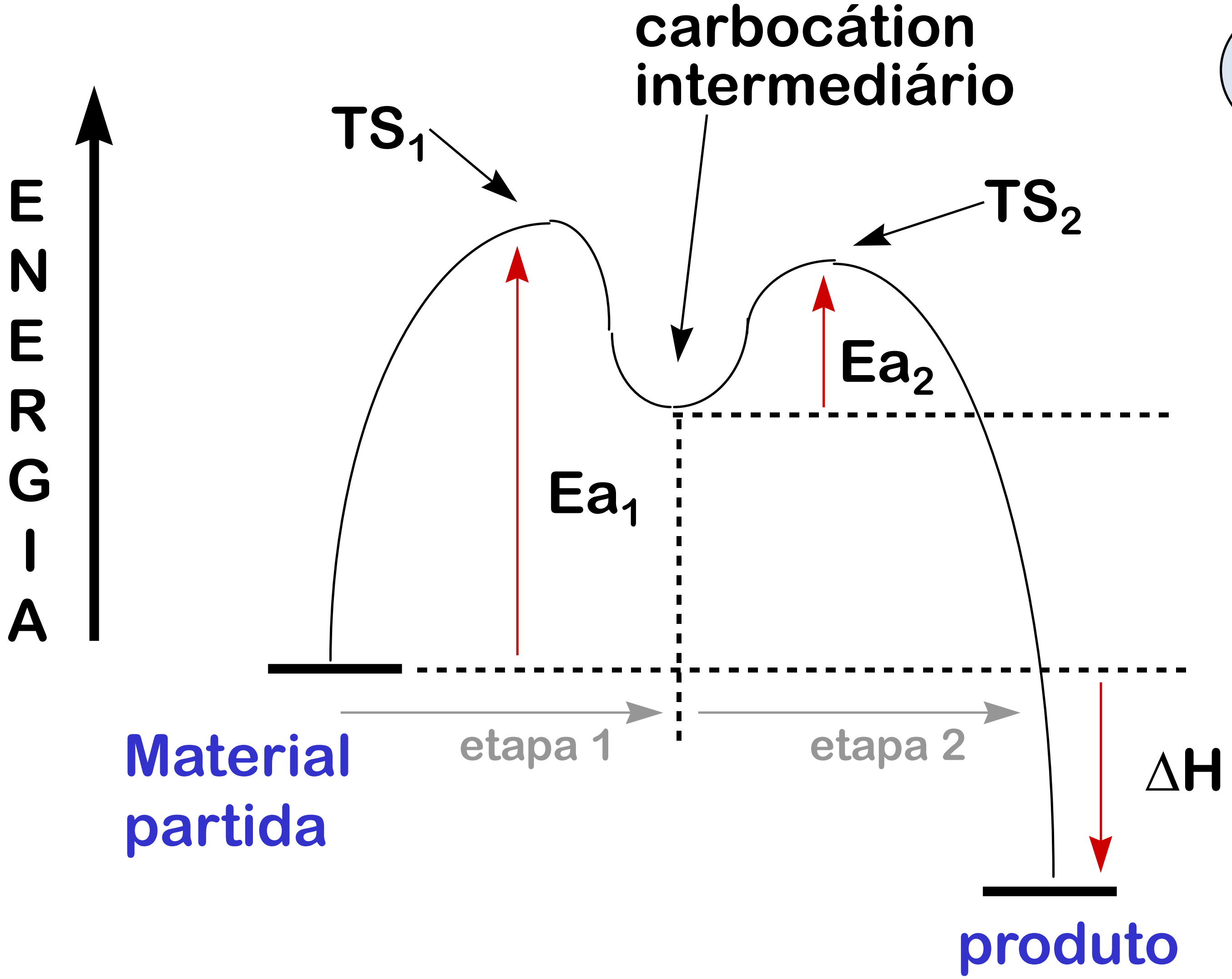


unimolecular
duas etapas

S_N1

substituição
Nucleofílica
unimolecular

S_N1



carbocátion intermediário

TS_1

TS_2

ENERGIA

Ea_1

Ea_2

ΔH

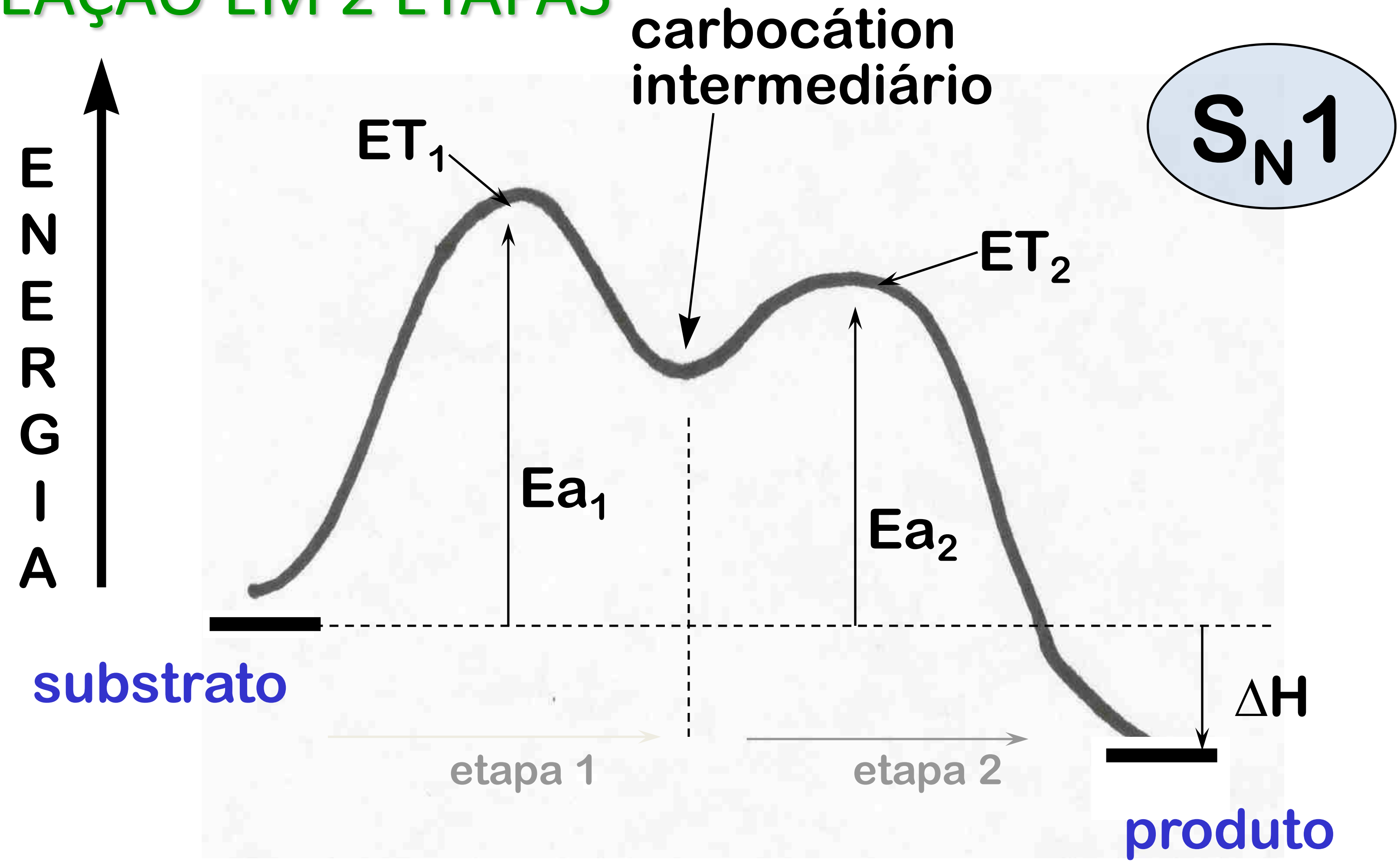
etapa 1

etapa 2

Material partida

produto

REAÇÃO EM 2 ETAPAS



Sinopse das Reações de Substituição

S_N1 / S_N2

$$RBr + NaOH \longrightarrow ROH + NaBr$$

Duas reações semelhantes

1) Primeiro Caso

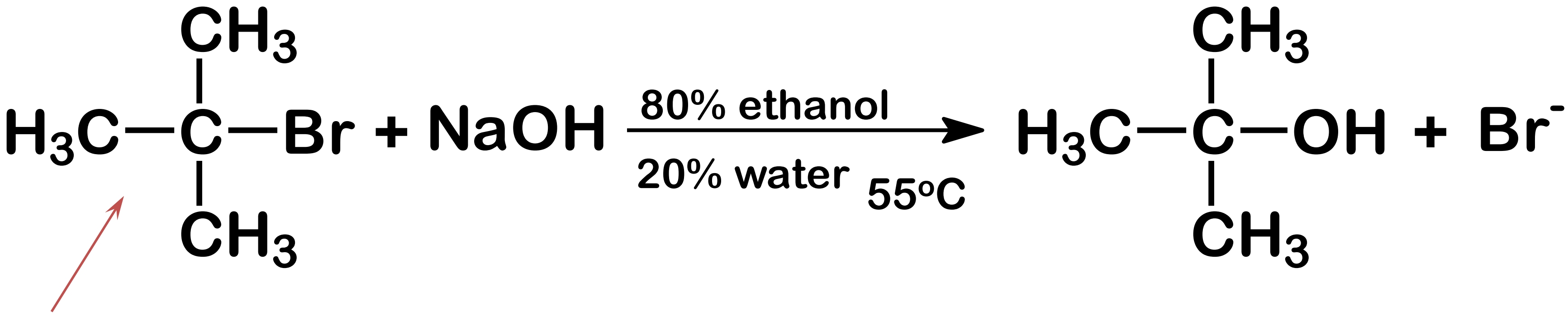
$$CH_3\text{-}Br + NaOH \xrightarrow[\text{20\% água}]{\text{80\% etanol}} CH_3\text{-}OH + Br^-$$

55°C

$C_{\text{Metílico}}$

S_N2 velocidade = k_2 [RBr] [NaOH]

2) Segundo Caso



$$\mathrm{H_3C{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}{-}Br + NaOH \xrightarrow[\text{20\% water}\quad 55^{o}C]{\text{80\% ethanol}} H_3C{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}{-}OH + Br^-}$$

$\mathrm{C}_{\text{terciário}}$

S_N1 velocidade = k_2 [RBr]

S_N1

velocidade = k_2 [RBr]

S_N2

velocidade = k_1 [RBr].[Nu]

É esta diferença é significativa,
ou uma "ilusão matemática" de algum tipo?

O TRABALHO DE HUGHES E INGOLD

HUGHES E INGOLD (1940)

Verificado experimentalmente que:

Compostos primários sofrem reações S_N2 com *cinética de segunda ordem*.

Compostos terciários sofrem reações S_N1 com *cinética de segunda ordem*.

Reações de substituição nucleofílicas se enquadram em um ou outro destes dois padrões.

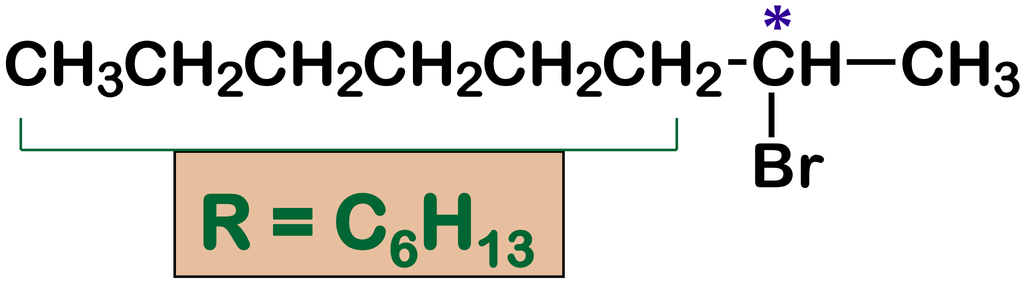
Is this significant, or is it just a mathematical illusion of some kind?

2-BROMO OCTANO

UM ESTUDO ESTEREOQUÍMICO

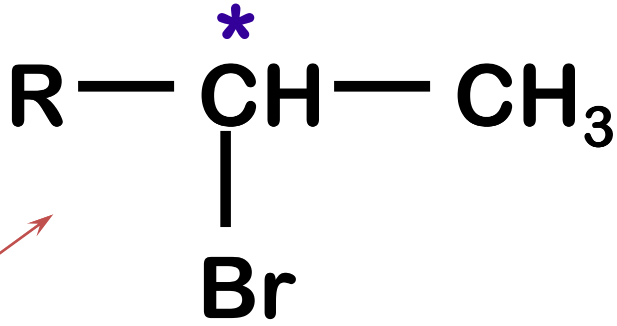
Vamos usar um composto óticamente ativo.

2-BROMO OCTANO



$$\underbrace{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2}_{R = C_6H_{13}}-\underset{\displaystyle Br}{\overset{*}{C}H}-CH_3$$

abreviando



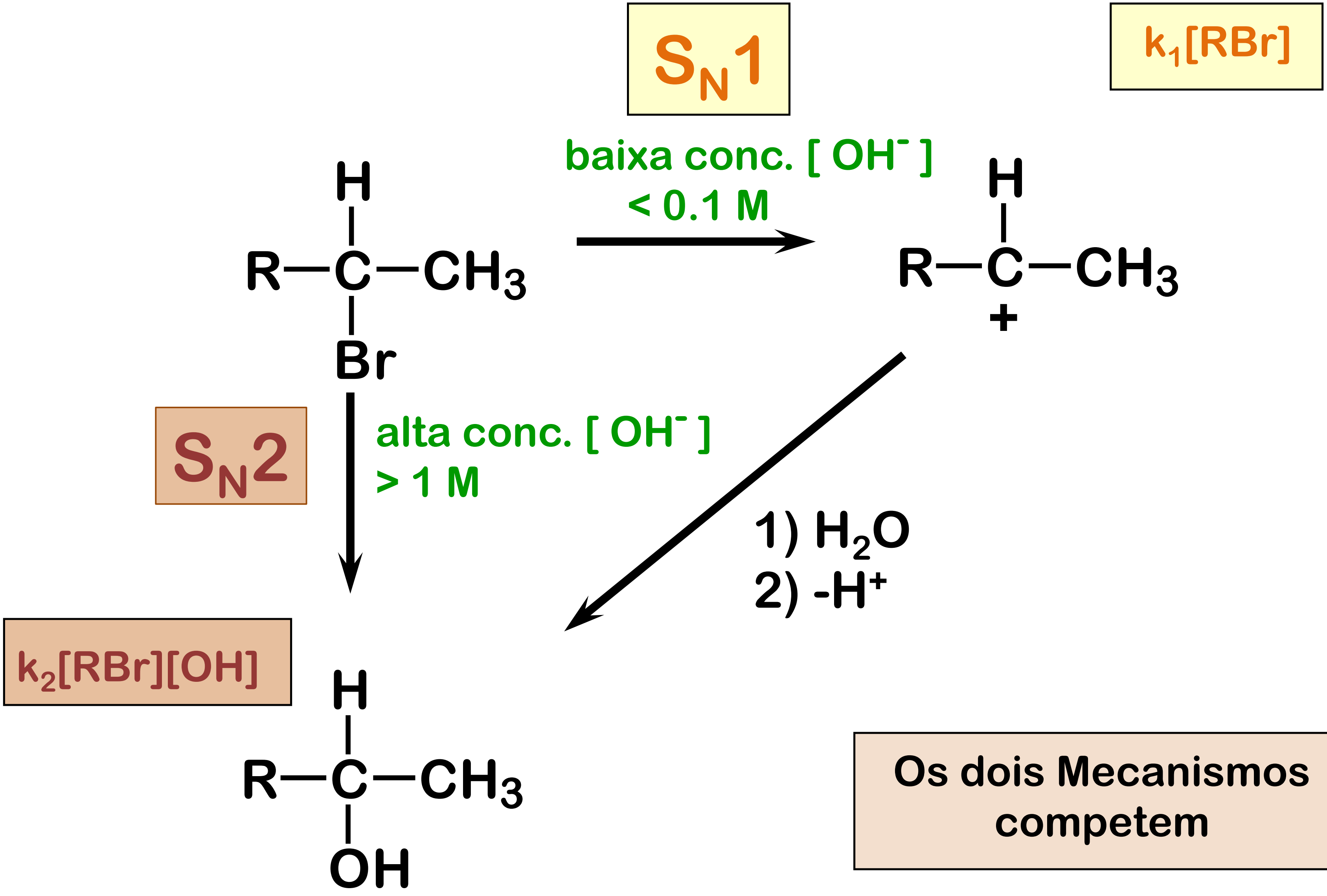
$$R-\underset{\displaystyle Br}{\overset{*}{C}H}-CH_3$$

Quiral

Pode reagir por S_N1 ou S_N2

secundário

CINÉTICA DIFERENTE EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE BASE



S_N1

$k_1[RBr]$

baixa conc. [OH^-] < 0.1 M

$$R-\overset{H}{\underset{Br}{C}}-CH_3 \longrightarrow R-\overset{H}{\underset{+}{C}}-CH_3$$

S_N2

alta conc. [OH^-] > 1 M

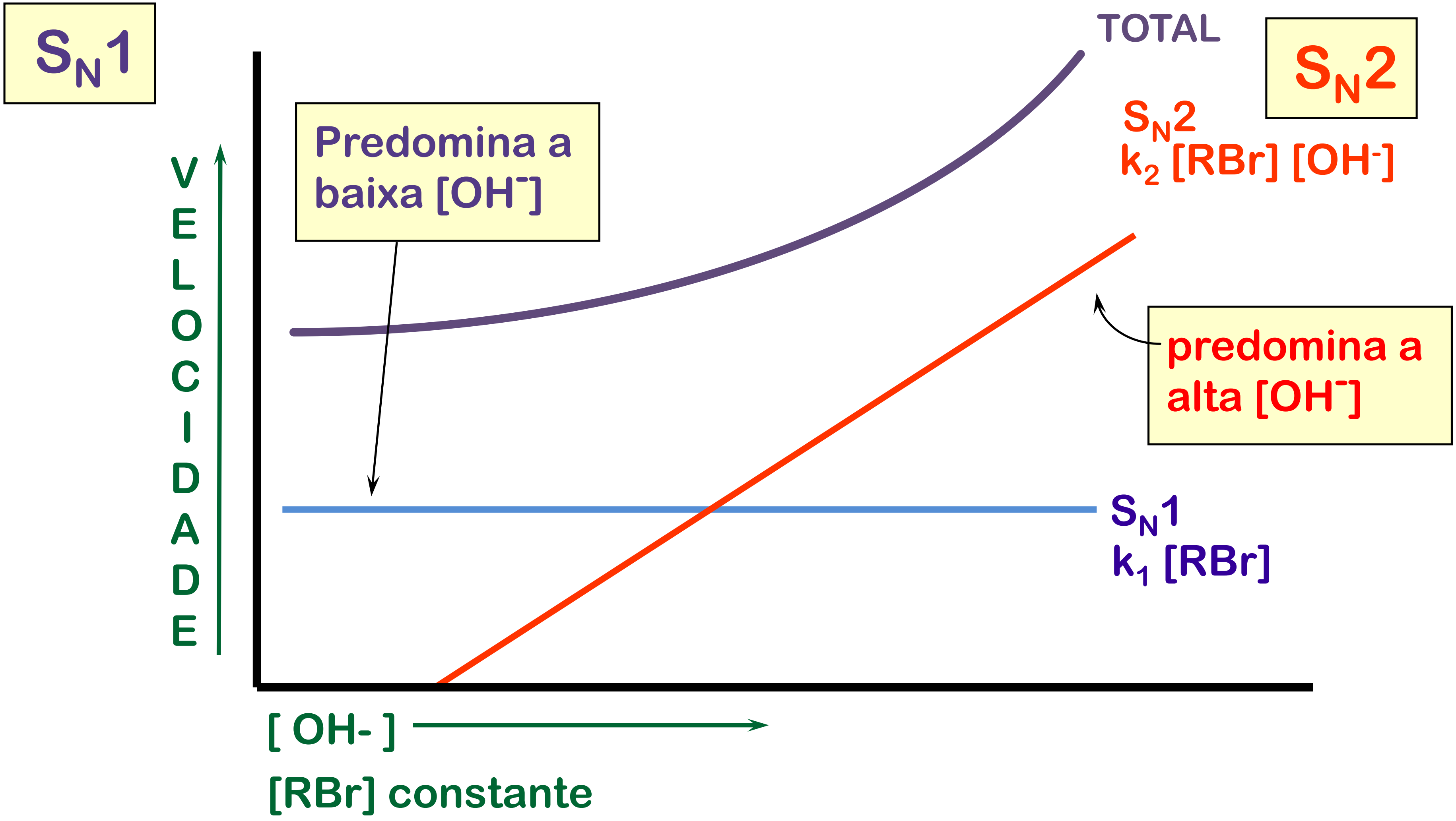
1) H_2O
2) $-H^+$

$k_2[RBr][OH]$

$$R-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-CH_3$$

Os dois Mecanismos competem

$$V_{total} = k_1 [RBr] + k_2 [RBr] [OH^-]$$



S_N1

S_N2

TOTAL

Predomina a baixa $[OH^-]$

S_N2
$k_2 [RBr] [OH^-]$

predomina a alta $[OH^-]$

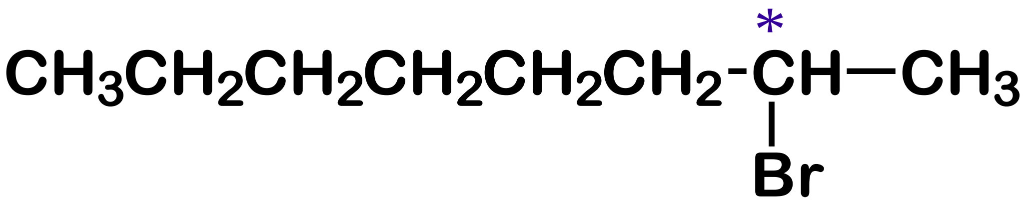
S_N1
$k_1 [RBr]$

VELOCIDADE

[OH-]

[RBr] constante

RESULTADOS ESTEREOQUIMICOS



$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-\underset{\underset{Br}{|}}{\overset{*}{C}}H-CH_3$$

2-Bromooctane é quiral.....

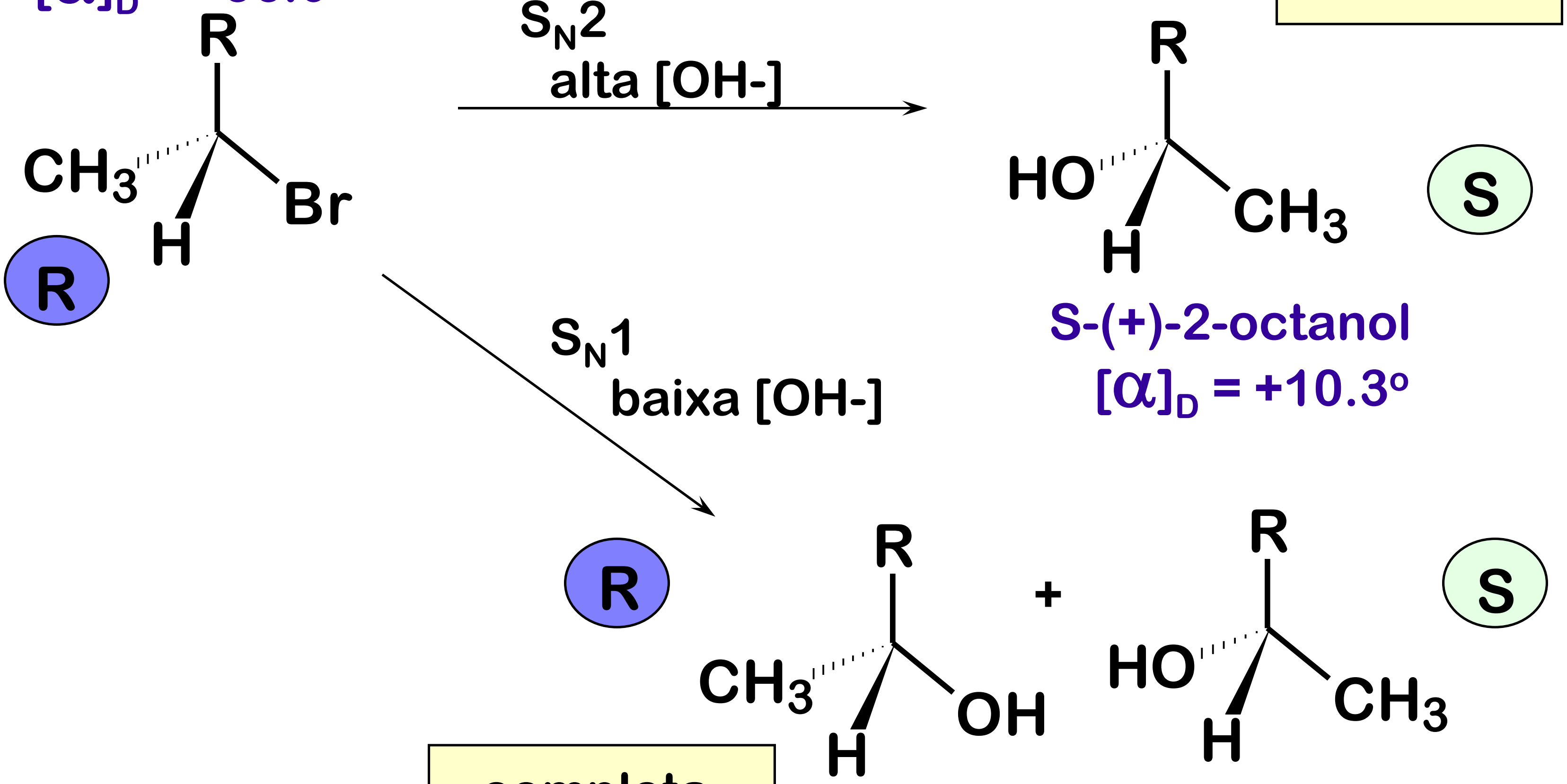
E se começarmos com um composto enantiomericamente puro (um enantiômero apenas)?

É o resultado estereoquímico o mesmo em:

S_N1 e S_N2 ?

TROCAS ESTEREOQUIMICA

R-(-)-2-bromooctane
$[\alpha]_D = -36.0^o$



inversão

S-(+)-2-octanol
$[\alpha]_D = +10.3^o$

completa racemização

enantiomeros

Mistura racemica $[\alpha]_D = 0^o$

MECANISMO

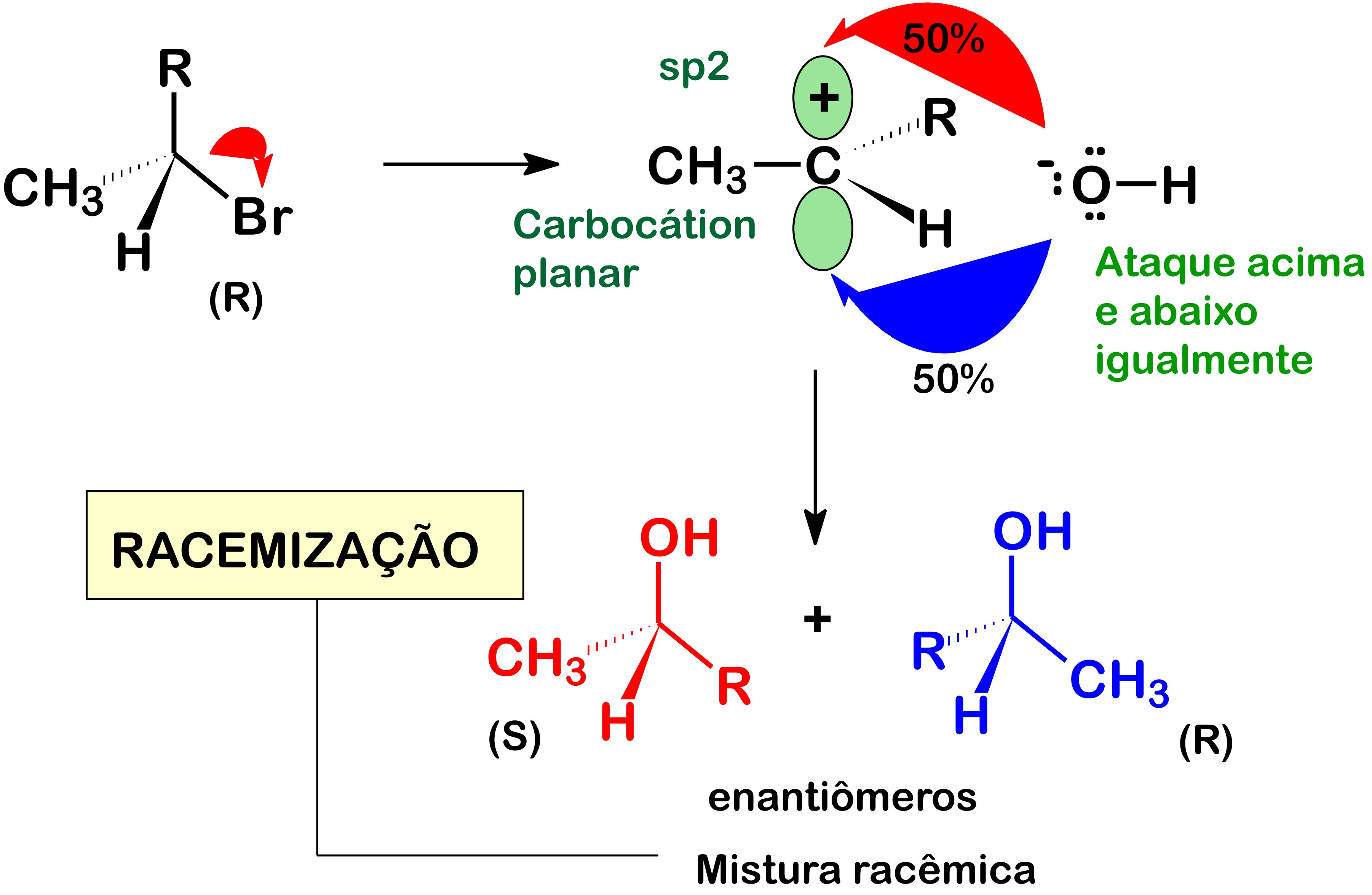
Can we explain the stereochemical results with our proposed mechanisms for SN1 and SN2 reactions?

Let’s Try ....

S_N1

Reação de Substituição

S_N1



Carbocátion planar

Ataque acima e abaixo igualmente

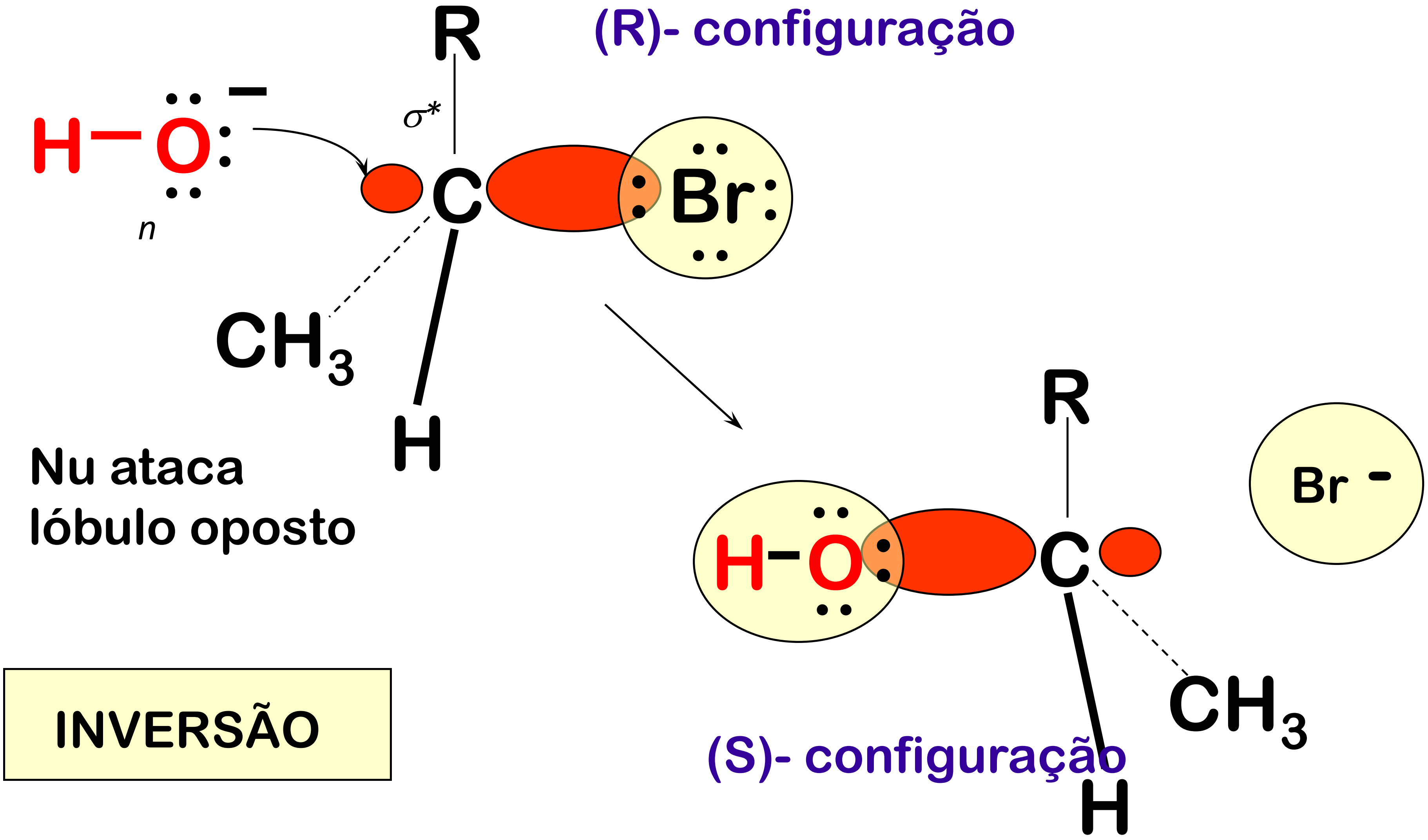
RACEMIZAÇÃO

enantiômeros

Mistura racêmica

S_N2

Ataque Nucleofílico



(R)- configuração

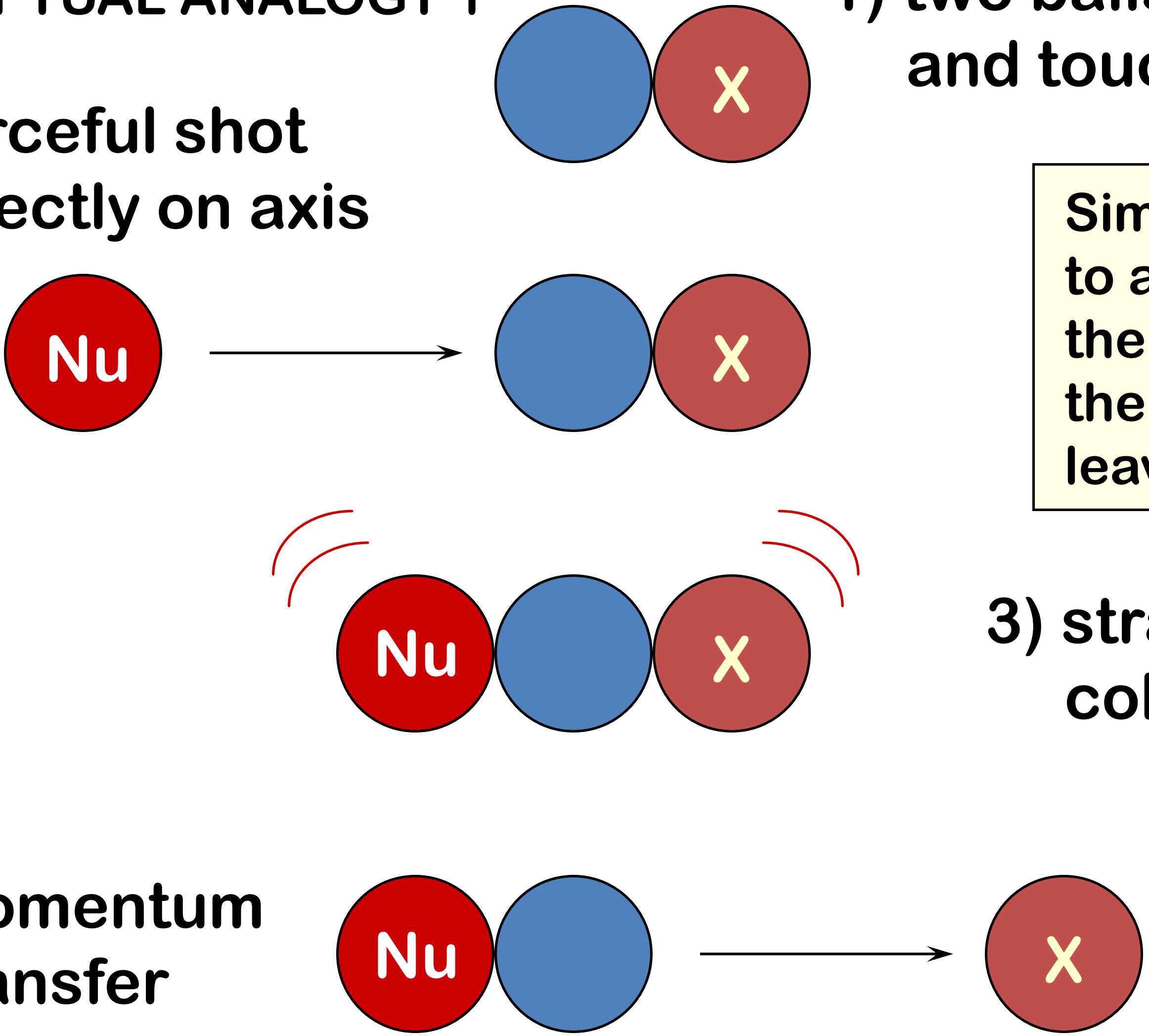
(S)- configuração

Nu ataca
lóbulo oposto

INVERSÃO

LIKE POOL OR BILLIARDS

CONCEPTUAL ANALOGY 1



1) two balls at rest and touching

2) forceful shot directly on axis

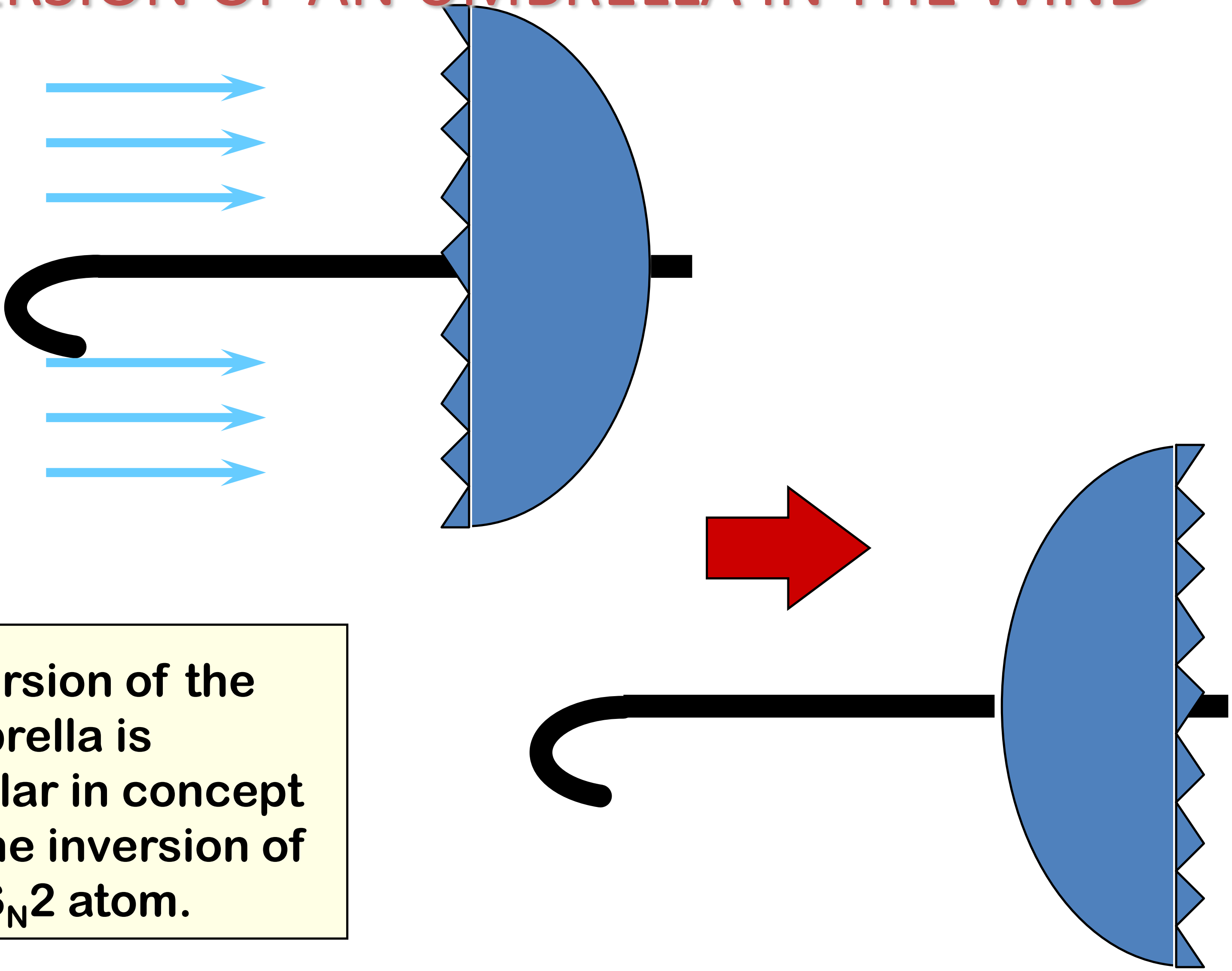
3) straight-on collision

4) momentum transfer

Similar in concept to an attack from the back forcing the nucleophile to leave.

CONCEPTUAL ANALOGY 2

INVERSION OF AN UMBRELLA IN THE WIND

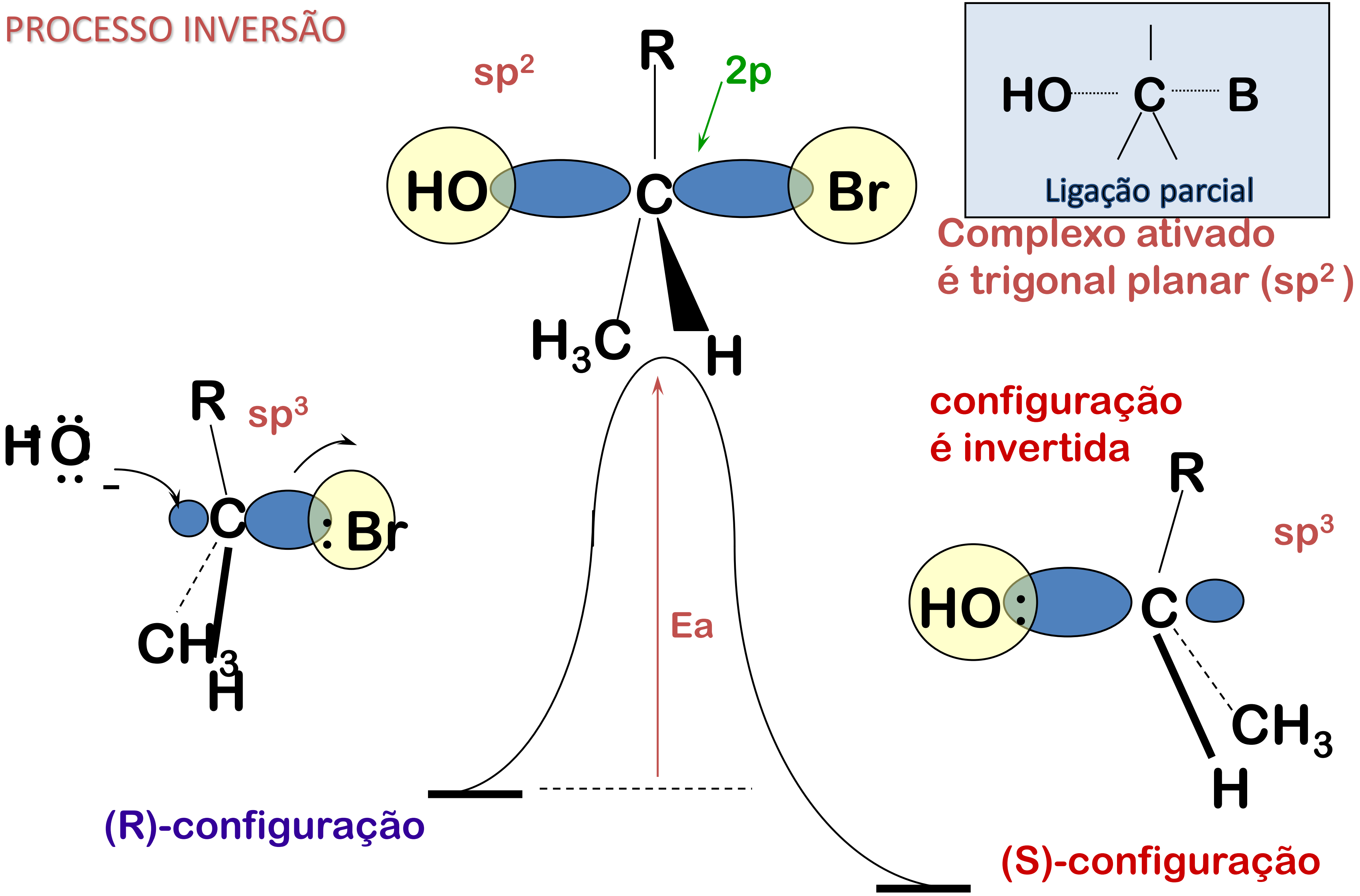


Inversion of the umbrella is similar in concept to the inversion of an S_N2 atom.

Reação de Substituição

S_N2

PROCESSO INVERSÃO



Complexo ativado é trigonal planar (sp²)

configuração é invertida

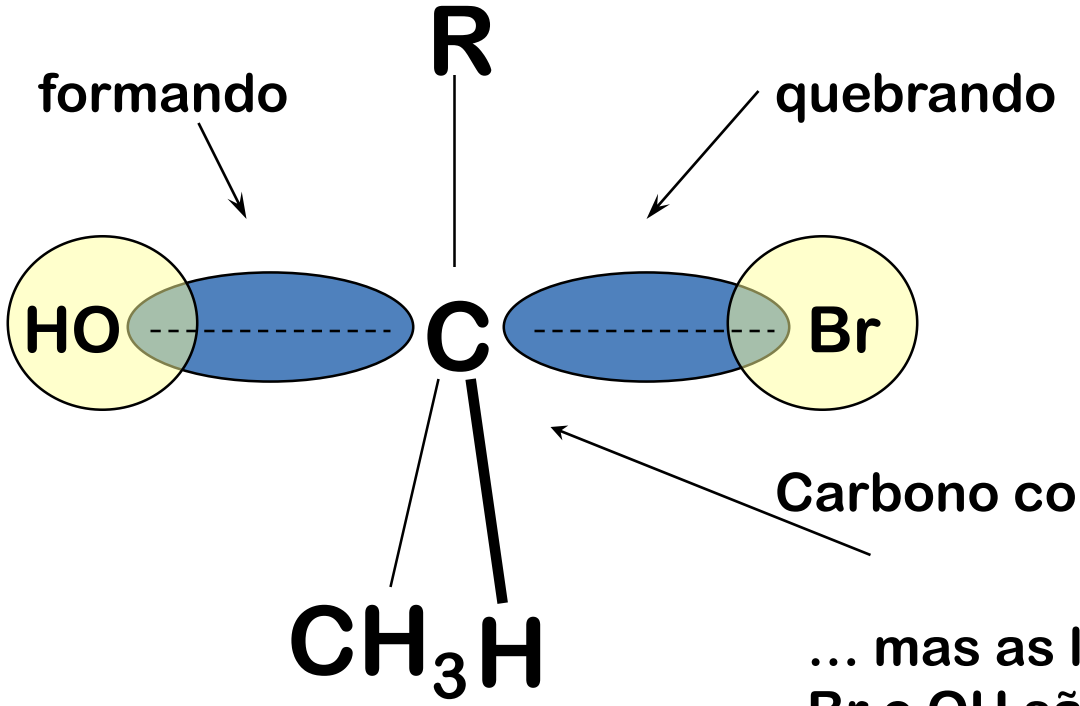
(R)-configuração

(S)-configuração

COMPLEXO ATIVADO - S_N2

Ponto médio da reação

trigonal planar (sp^2)



Carbono com 5 ligações?

… mas as ligações com Br e OH são apenas parciais.
(pequena interação)

NOT A STABLE SPECIES

NUCLEOFILICIDADE

Que é NUCLEÓFILO? E BASE ?

Que é “BOM NUCLEÓFILO “?

NUCLEÓFILOS & BASES

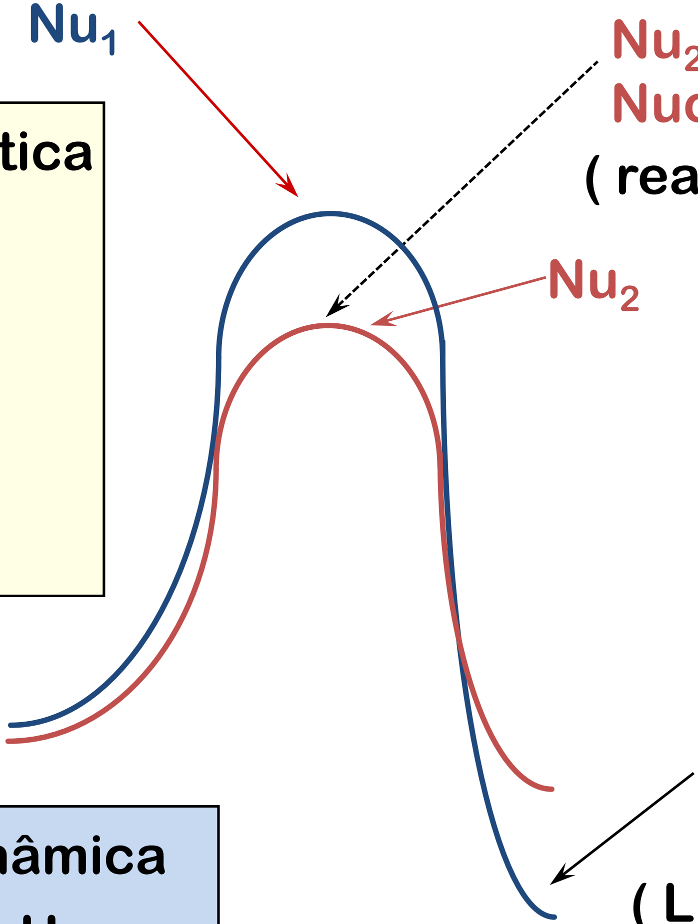
DIFERENÇAS

Nucleofilicidade	**Parâmetro cinético (velocidade)**
Basicidade	**Parâmetro termodinâmico (equilíbrio)**

Todos nucleófilos são bases ......
mas nem todas as bases são nucleófilos.

NO ENTANTO : **Uma boa base não é necessariamente um bom nucleófilo e vice-versa.**

NUCLEOÓFILO x BASE



Nu_1

Nu_2 é um melhor Nucleófilo
(reação rápida)

Nu_2

Nu_1 uma base mais forte
(LIGAÇÃO FORTE)

Nucleofilicidade = Cinética

Veloc. = k_2[RX][Nu]

Bom Nu
aumenta k_2
(i.e., a Veloc.)

Basicidade = Termodinâmica

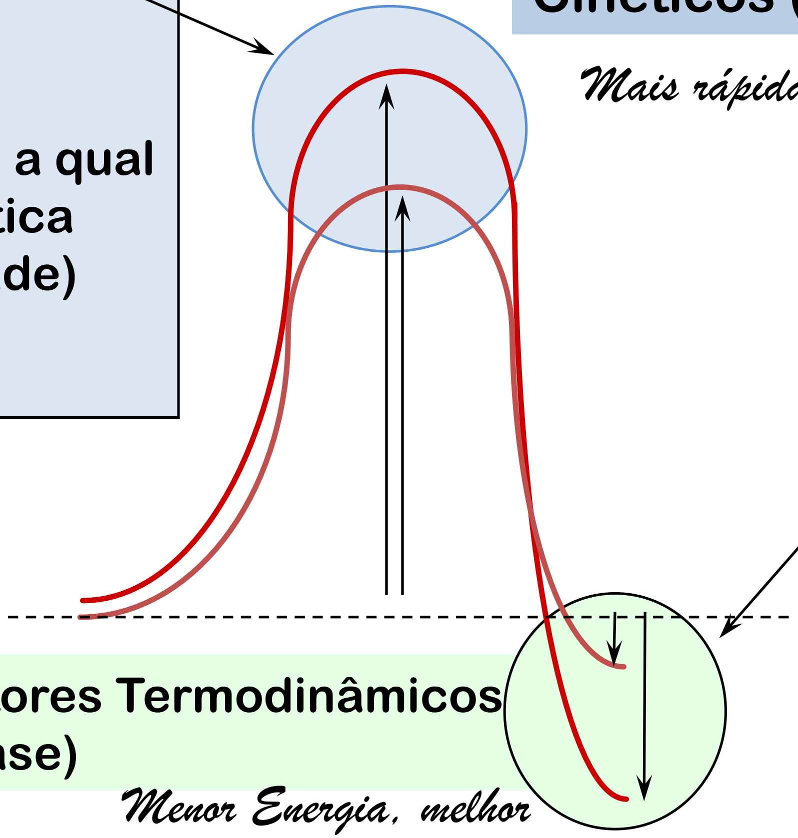
$$B:^{-} \;+\; H^{+} \rightleftharpoons B\text{-}H$$

Base forte →
desloca o equilib.

NUCLEOFILICIDADE E BASICIDADE SÃO DETERMINADAS EM REGIÕES DIFERENTES NO GRÁFICO DE ENERGIA

NUCLEÓFILOS

A Nucleofilicidade é determinada pela energia de ativação, a qual avaliamos pela cinética da reação. (velocidade) >veloc.; < $E_{[ET]}$



Fatores Cinéticos (Nu)

Mais rápida melhor **Nu**

BASES

Basicidade é Determinada aqui

Força da ligação e posição de equilíbrio

Fatores Termodinâmicos (Base)

Menor Energia, melhor

A NUCLEOFILICIDADE É IMPORTANTE EM REAÇÕES S_N1 E S_N2?

NUCLEÓFILOS
IMPORTÂNCIA EM REAÇÕES S_N1 E S_N2

A natureza de um Nucleófilo só é importante para reação SN2.

$$S_N2 \text{ velocidade } = K_2 [RX][Nu]$$

Nucleófilos são importantes em uma reação de SN1;
Não estão envolvidos na etapa determinante da velocidade.

$$S_N1 \text{ velocidade } = K_1 [RX]$$

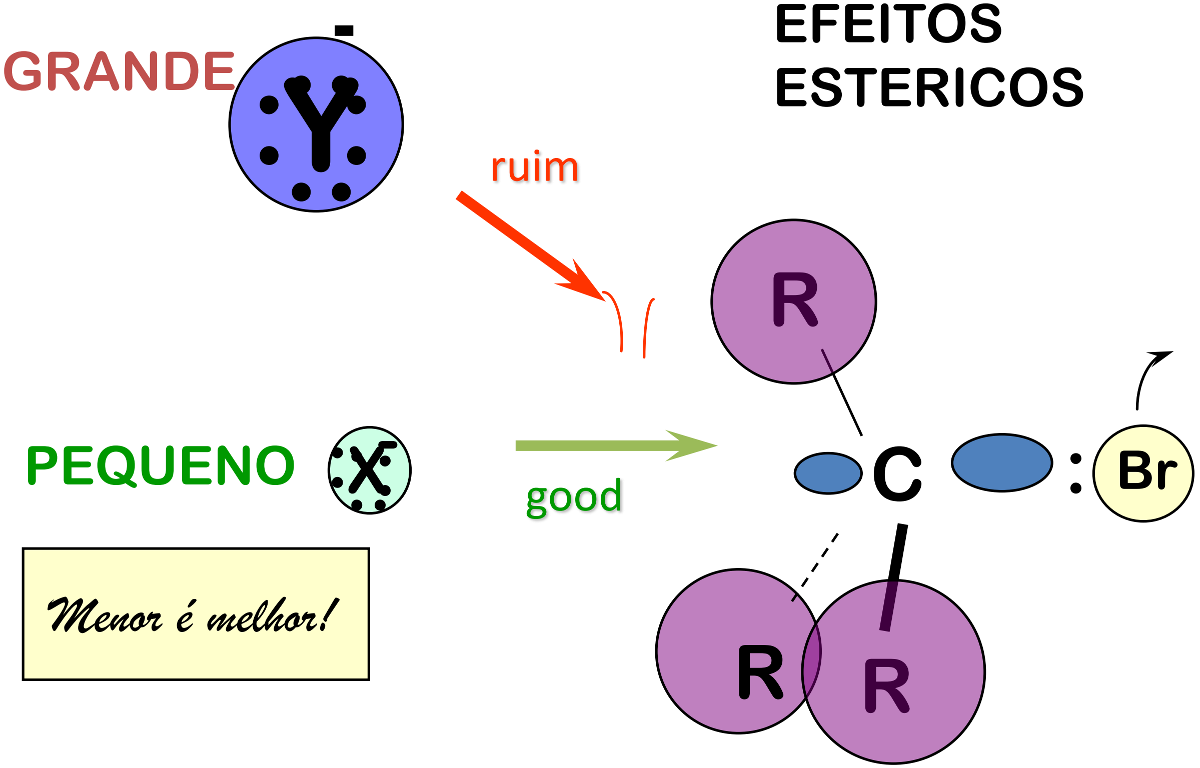
BOM NUCLEÓFILO?

REAÇÃO S_N2

QUAL É O NUCLEÓFILO IDEAL?

S_N2 REACTIONS

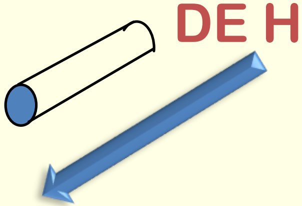
EFEITOS ESTERICOS



Menor é melhor!

Para uma reação S_N2 o Nucleófilo deve atacar o Orbital σ^* da ligação C-LG (leaving group)

NUCLEÓFILO "IDEAL"



EM FORMA DE HASTE OU SETA

$^{-}:C\equiv N:$ cianeto

$^{-}:N=\overset{+}{N}=N:^{-}$ azida

Estes tipos são Capazes de Atingir o alvo!

Pequenas esferas $:\overset{..}{\underset{..}{F}}:^{-}$ $:\overset{..}{\underset{..}{Cl}}:^{-}$ etc.

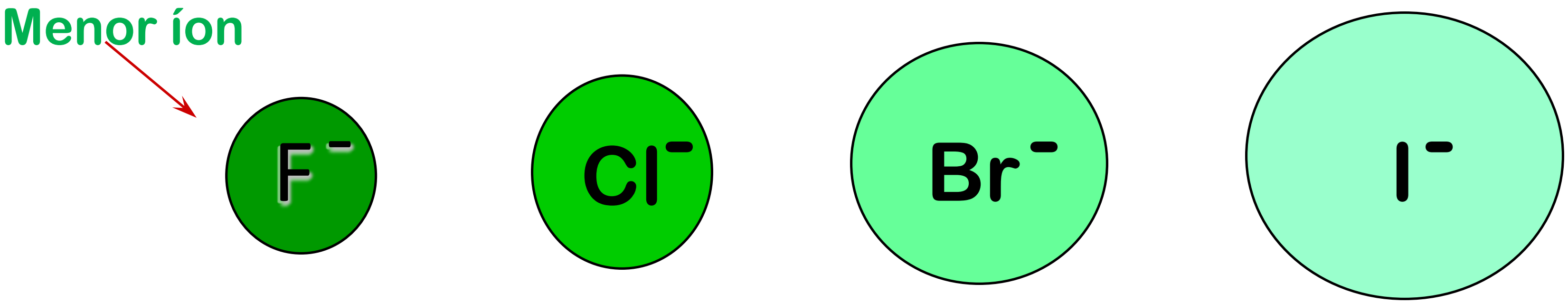
Geralmente este modelo é correto.

NOSSA EXPECTATIVA INGÊNUA

Esperamos que os haletos serão bons nucleófilos:

Raio iônico:

1.36 Å	1.81 Å	1.95 Å	2.16 Å



**e esperamos que o menor (fluoreto)
seja o melhor nucleófilo,**

….. no entanto, isso geralmente não é o caso.

REATIVIDADE DE HALETOS

$$CH_3\text{-I} + NaX \xrightarrow{MeOH} CH_3\text{-X} + NaI$$

$$\text{Velocidade} = k\,[CH_3I]\,[X^-]$$

S_N2

RESULTADOS EXPERIMENTAIS

	k	
F^-	5×10^2	Mais Lento
Cl^-	2.3×10^4	
Br^-	6×10^5	
I^-	2×10^7	Mais Rápido

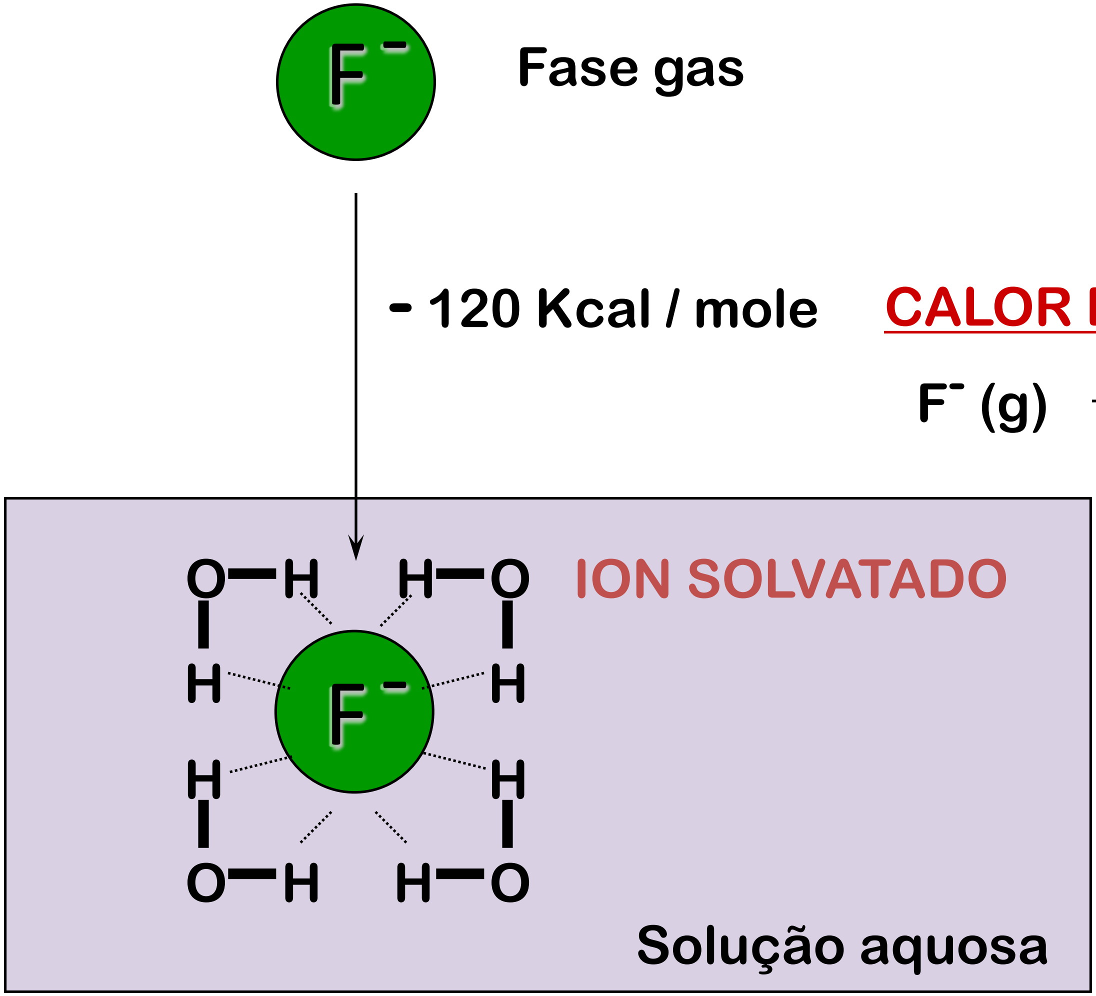
* MeOH solvata como a água, mas dissolve tudo melhor.

SOLVATAÇÃO

Solvatação inverte a tendência do efeito de tamanho.

CALOR DE SOLVATAÇÃO

A ENERGIA É LIBERADA QUANDO UM ÍON É COLOCADO NA ÁGUA



Fase gas

- 120 Kcal / mole

CALOR DE SOLVATAÇÃO

$$F^{-}\,(g) \longrightarrow F^{-}\,(aq)$$

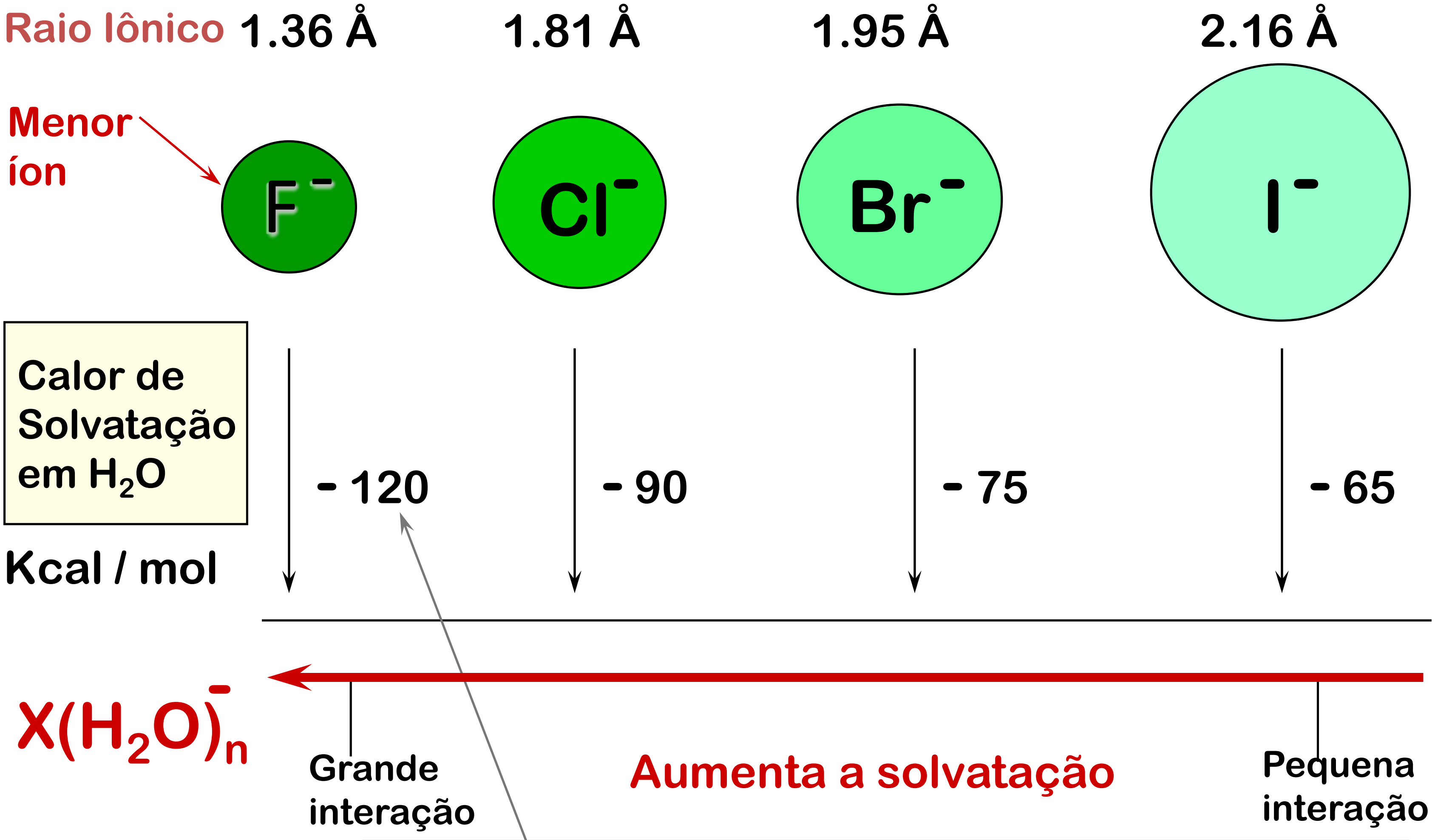
ION SOLVATADO

Solução aquosa

A interação entre o íon e o solvente é uma interação fraca, quando ocorre Libera energia.

Solvatação reduz a energia potencial do Nucleófilo tornando-o menos reativo.

ÍONS HALETOS



	F^-	Cl^-	Br^-	I^-
Raio Iônico	1.36 Å	1.81 Å	1.95 Å	2.16 Å
Calor de Solvatação em H_2O Kcal / mol	- 120	- 90	- 75	- 65

Menor íon

$X(H_2O)_n^-$

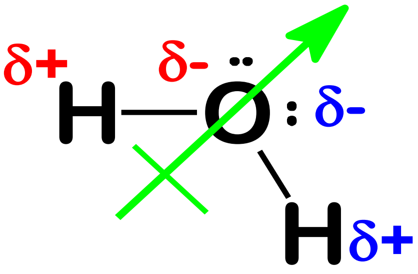
Grande interação

Aumenta a solvatação

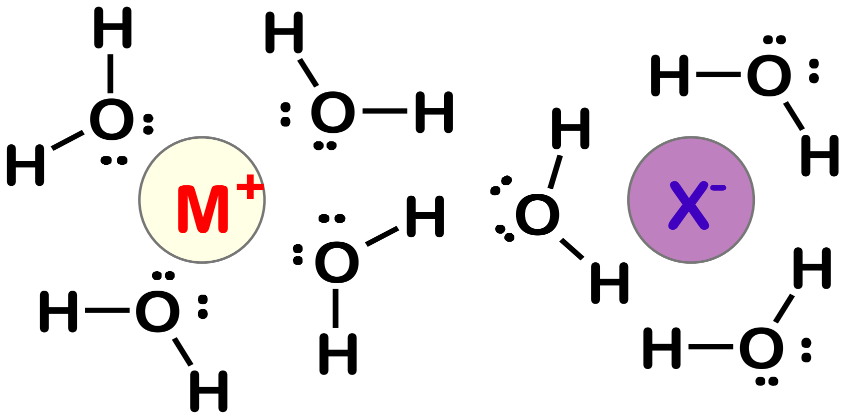
Pequena interação

Íons pequenos SOLVATAM mais que IONS maiores

Água como SOLVENTE

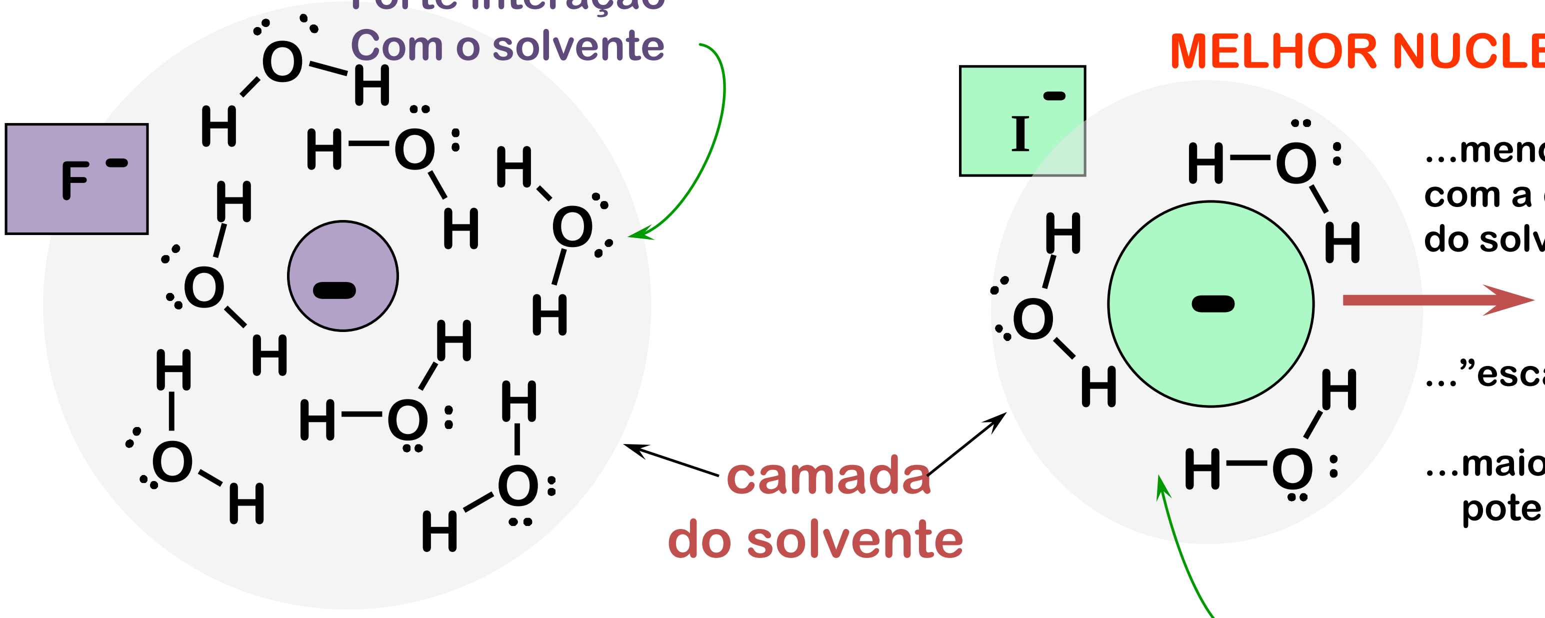


Ligação polar OH



A água é uma molécula polar, pela extremidade Negativa do oxigênio e positiva de hidrogênio. Podendo solvatar tanto cátions como ânions.

ÍONS PEQUENOS SÃO MAIS SOLVATADOS QUE OS GRANDES



Forte interação
Com o solvente

MELHOR NUCLEÓFILO

...menor interação
com a camada
do solvente

...”escapa” facilmente

...maior energia
potencial

camada
do solvente

Fraca interação
com o solvente

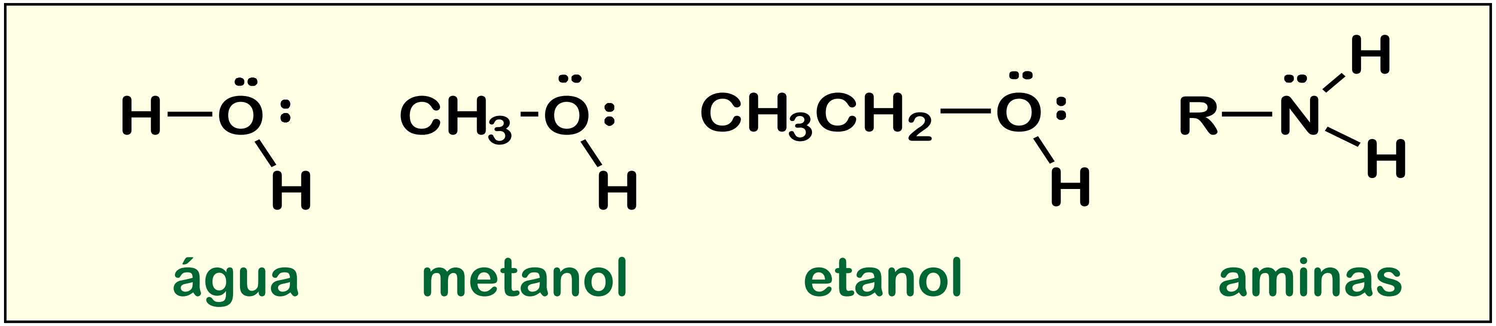
Maior "Tamanho efetivo"

A Solvatação reduz a energia potencial do nucleófilo.

Este ion é menos reativo.

É difícil para o nucleófilo ser solvatado e “escapa”
da camada do solvente.

SOLVENTES PROTICOS



água metanol etanol aminas

A água é um exemplo de um solvente "prótico".

solventes Proticos são aqueles que tem ligações O-H, N-H ou S-H.

solventes Proticos podem formar ligação hidrogênio e podem solvatar ambos, cátions e aníons.

ÍONS MAIORES SÃO NUCLEÓFILOS MELHORES EM SOLVENTES PRÓTICOS

3 FATORES:

1 **Em solventes prótico os íons maiores são menos solvatados (menor camada de solvente) portanto, tem maior energia potencial.**

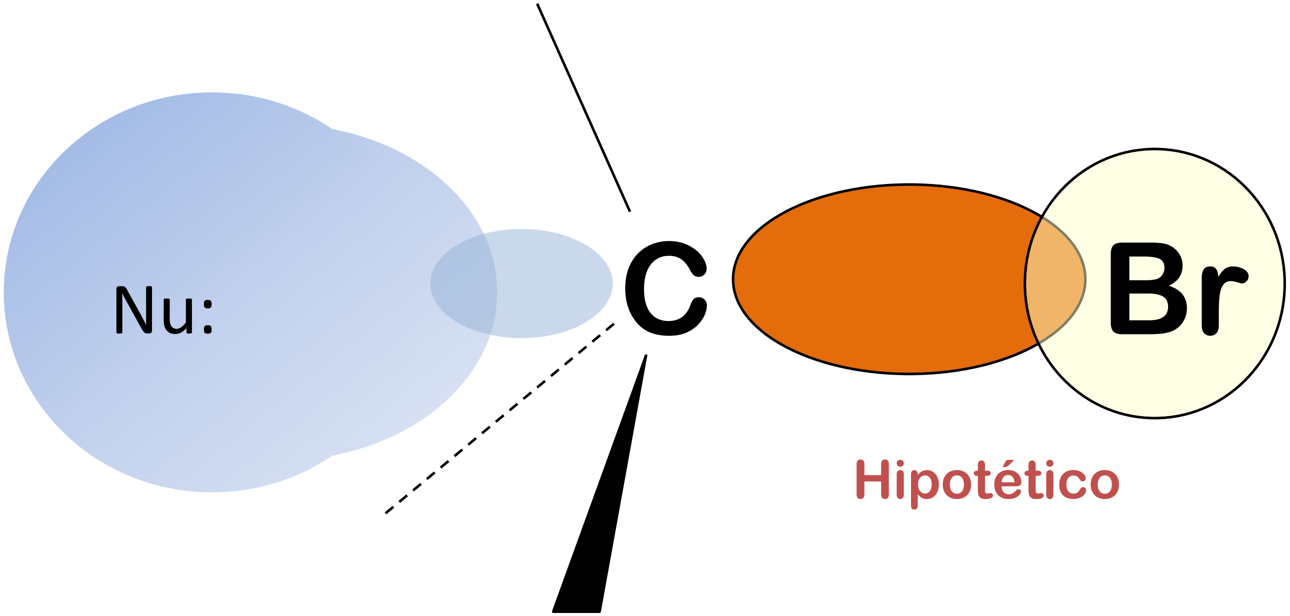
2 **Desde que a camada do solvente é menor para um íon maior, ele pode facilmente "escapar" das moléculas de solventes que o circundam durante a reação. Há maior energia potencial.**

3 **Os íons maiores são considerados mais "polarizáveis".**

Veja o próximo slide...

POLARIZABILIDADE

Polarização assume íons maiores são capazes de facilmente distorcer nuvem de elétrons em sua camada de valencia, e que íons menores não podem.



A distorção de íons grandes é mais fácil porque as nuvens dos orbitais são mais difusas.

BASICIDADE

**No mesmo período:
a base mais forte é o melhor Nucleófilo.**

**no mesmo período, onde os átomos não variam sensivelmente em tamanho
e solvatam para extensões semelhantes:**

OH^- é melhor Nucleófilo que o F-

NUCLEOFILICIDADE
EM SOLVENTES PRÓTICOS

NUCLEOFILICIDADE OBSERVADA
TENDÊNCIAS EM H_2O OU OUTROS SOLVENTES "PRÓTICOS"

GRUPO	IV	V	VI	VII
	CH_3^-	NH_2^-	OH^-	F^-
		PH_2^-	SH^-	Cl^-
				Br^-
				I^-

basicity

Aumenta a Nucleofilicidade (Período)

basicidade

aumenta
Nucleofilicidade

(COLUNA)

maior solvatação,
maior tamanho efetivo,
menor energia potencial

Velocidade relative de reações com Nu

$$CH_3\text{-}I + Nu: \xrightarrow{MeOH} CH_3\text{-}Nu + I^-$$

$$\text{Rate} = k\,[CH_3I]\,[X^-]$$

S_N2

F-	5×10^2
CH_3COO-	2×10^4
Cl-	2.3×10^2
C_6H_5O-	5.6×10^5
N_3-	6×10^5
Br-	6×10^5
CH_3O-	2×10^6
:CN	5×10^6
I^-	2×10^7
$C_6H_5S^-$	8×10^9

CH_3OH	1.0	(solvólise rápida)
NH_3	3.2×10^5	
$(CH_3)_2S$	3.5×10^5	
$C_6H_5NH_2$	5×10^5	
C_6H_5SH	5×10^5	

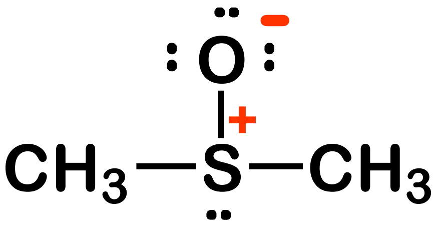
Estes são bons nucleófilos, mas cuidado, alguns são bases fortes

← CARREGADO →

← NEUTRO →

SOLVENTES APROTICOS

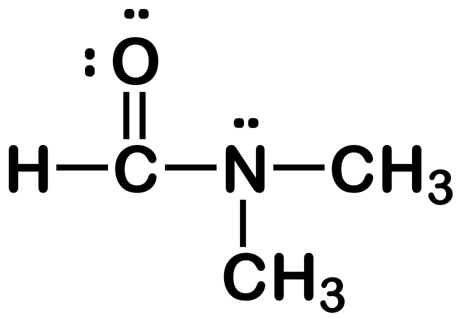
SOLVENTES APRÓTICOS



$CH_3-\overset{:\ddot{O}:^{-}}{\overset{|}{\underset{..}{S}^{+}}}-CH_3$

dimetilsulfóxido

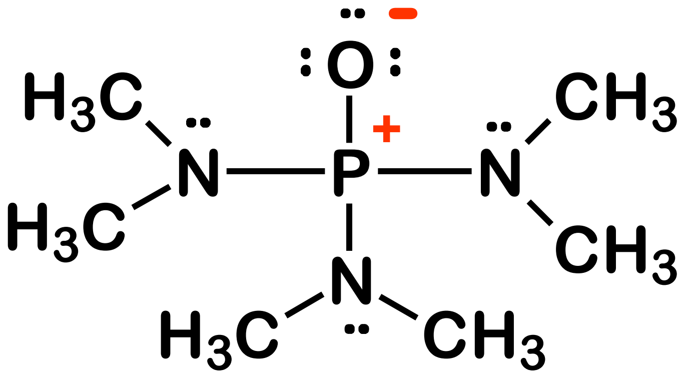
"DMSO"



$H-\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\underset{|}{\ddot{N}}}-CH_3$

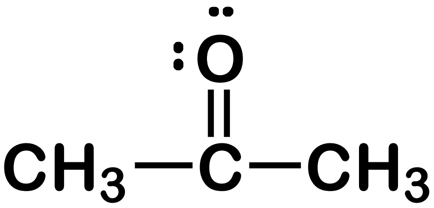
dimetilformamida

"DMF"



hexametilfosforamida

"HMPA"



$CH_3-\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}-CH_3$

acetona

se livre de água

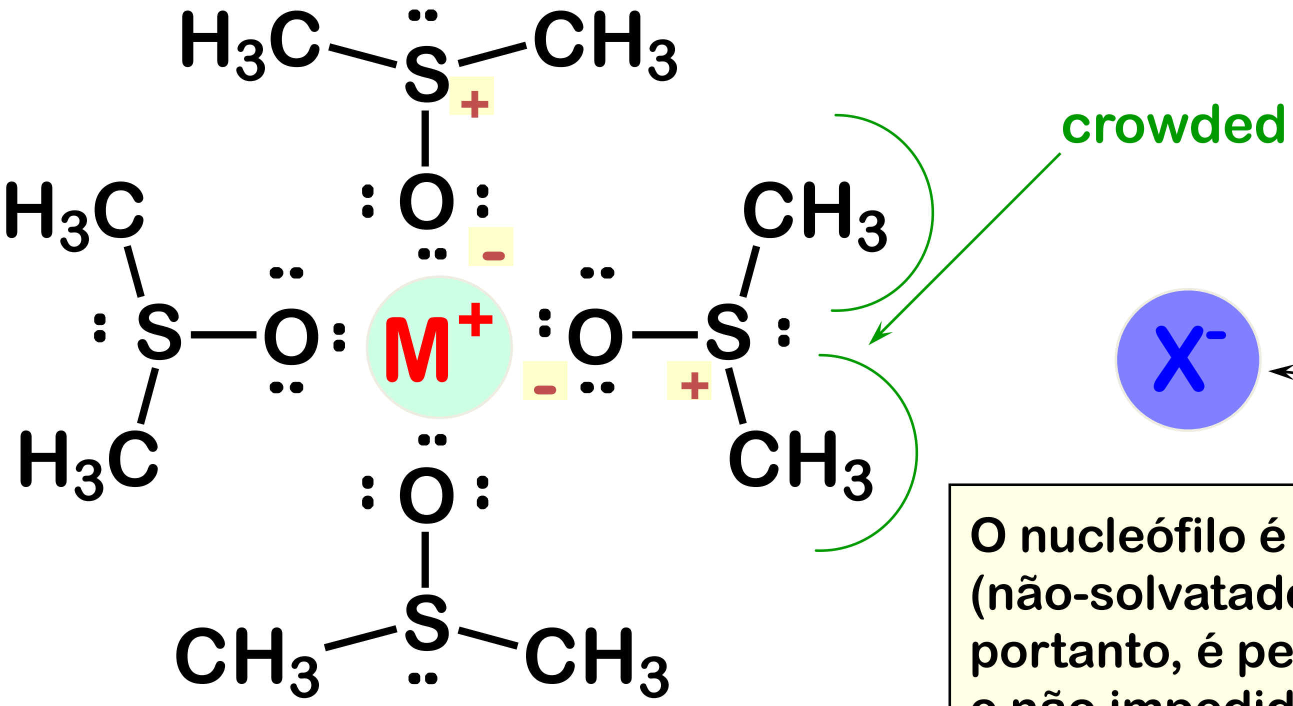
$CH_3\text{-}C\equiv N:$

acetonitrila

SOLVENTES APRÓTICOS NÃO TEM LIGAÇÕES OH, NH, OU SH

Eles não formam ligações hidrogênio.

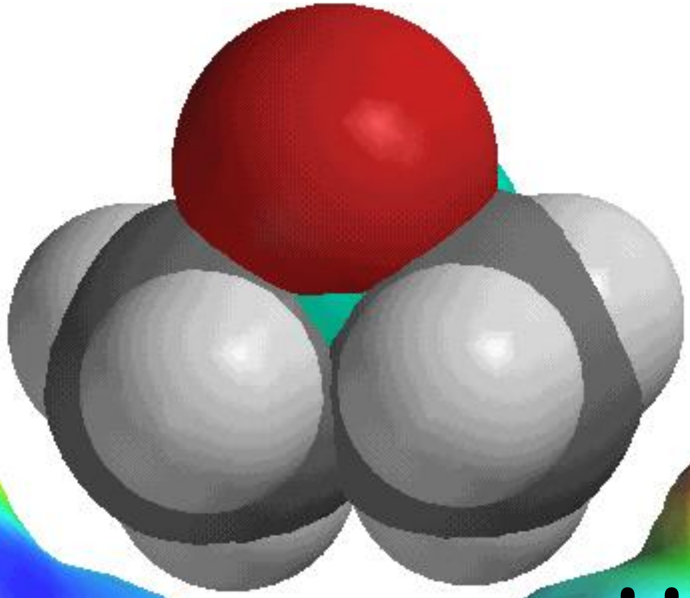
SOLVENTES APRÓTICOS SOLVATAM CÁTIONS, MAS NÃO ÂNIONS (NUCLEÓFILOS)

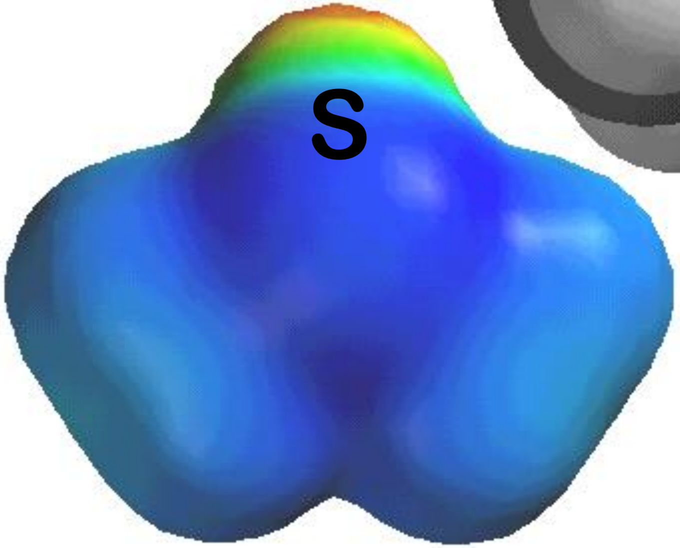


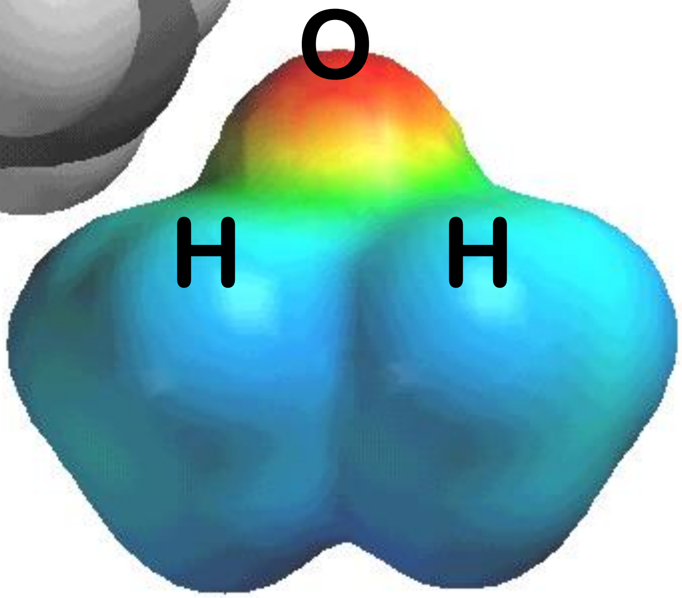
O nucleófilo é "livre" (não-solvatado) e, portanto, é pequeno e não impedido por uma camada de solvente.

DIMETILSULFÓXIDO

Modelo bolas

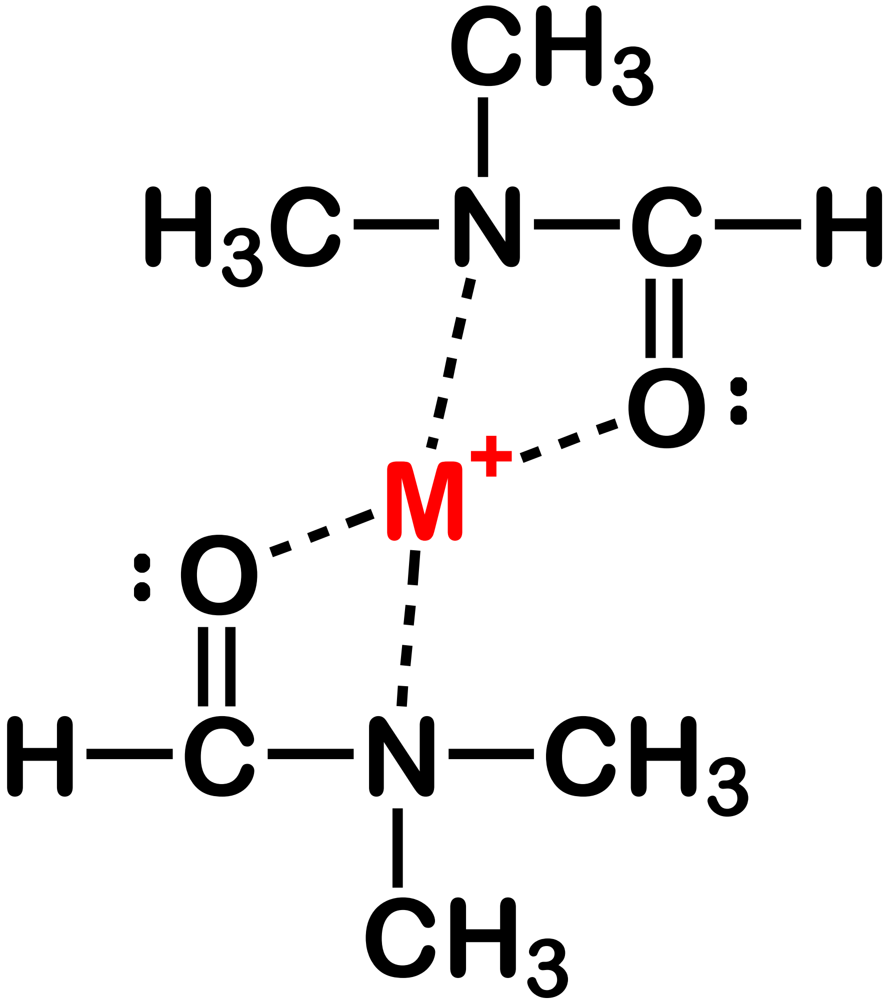






densidade – potencial eletrostático

DIMETILFORMAMIDA

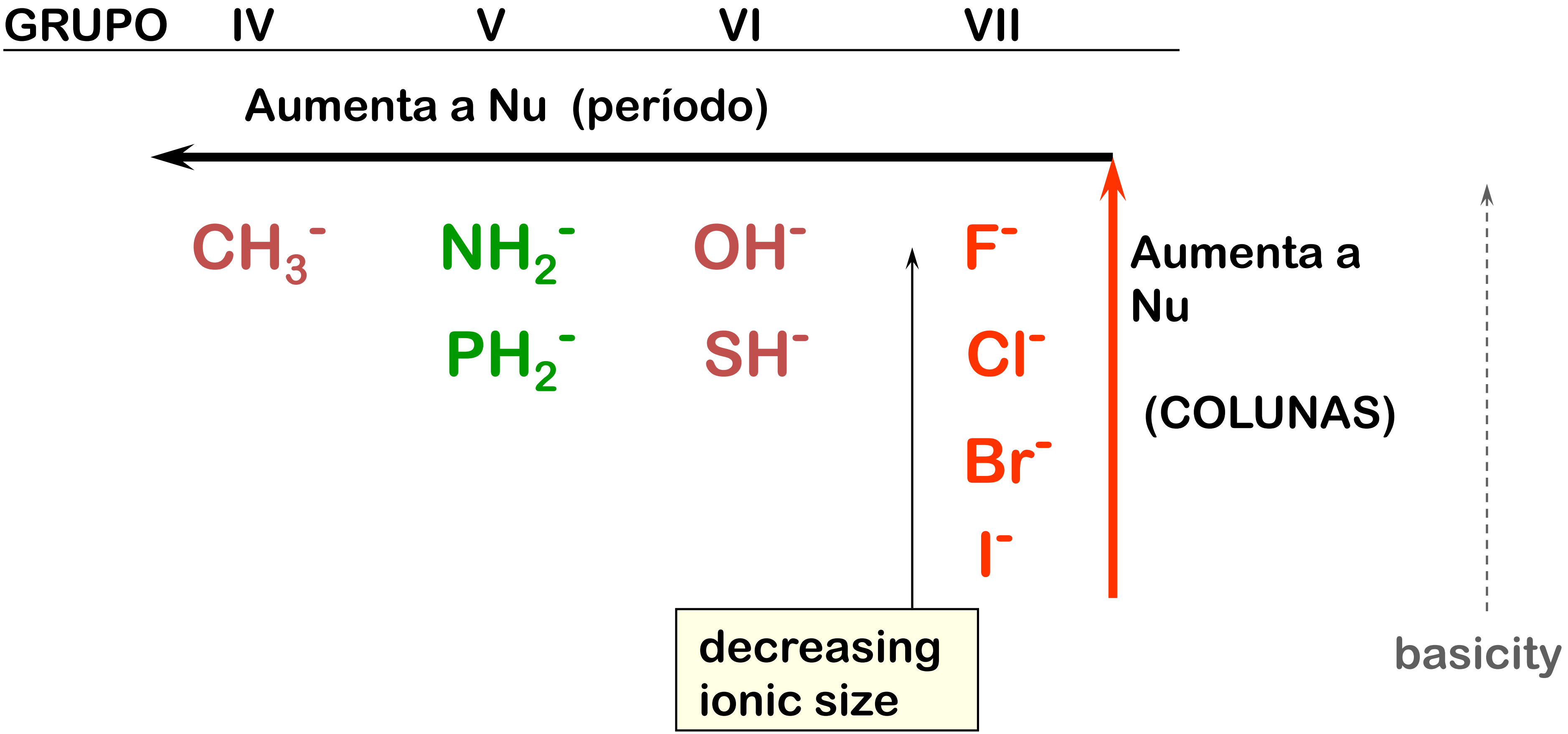


X^-

Nu “free”

(não solvatado)

OBSERVED NUCLEOPHILICITY
APROTIC SOLVENTS



GRUPO	IV	V	VI	VII
	CH_3^-	NH_2^-	OH^-	F^-
		PH_2^-	SH^-	Cl^-
				Br^-
				I^-

Aumenta a Nu (período)

Aumenta a Nu

(COLUNAS)

decreasing ionic size

basicity

The direction of the red arrow (COLUMNS) represents a different order than in protic solvents.

POR QUE NÃO, USAR SEMPRE SOLVENTES APRÓTICOS PARA S_N2?

Principalmente, pq é uma questão de custo.

Água, etanol, metanol e acetona são muito mais baratos, especialmente a água.

Água	**“free”**
Metanol	**$14.70 / L**
Etanol	**$15.35 / L**
Acetona	**$16.60 / L**

DMSO	**$47.50 / L**
DMF	**$33.75 / L**
HMPA	**$163.40 / L**

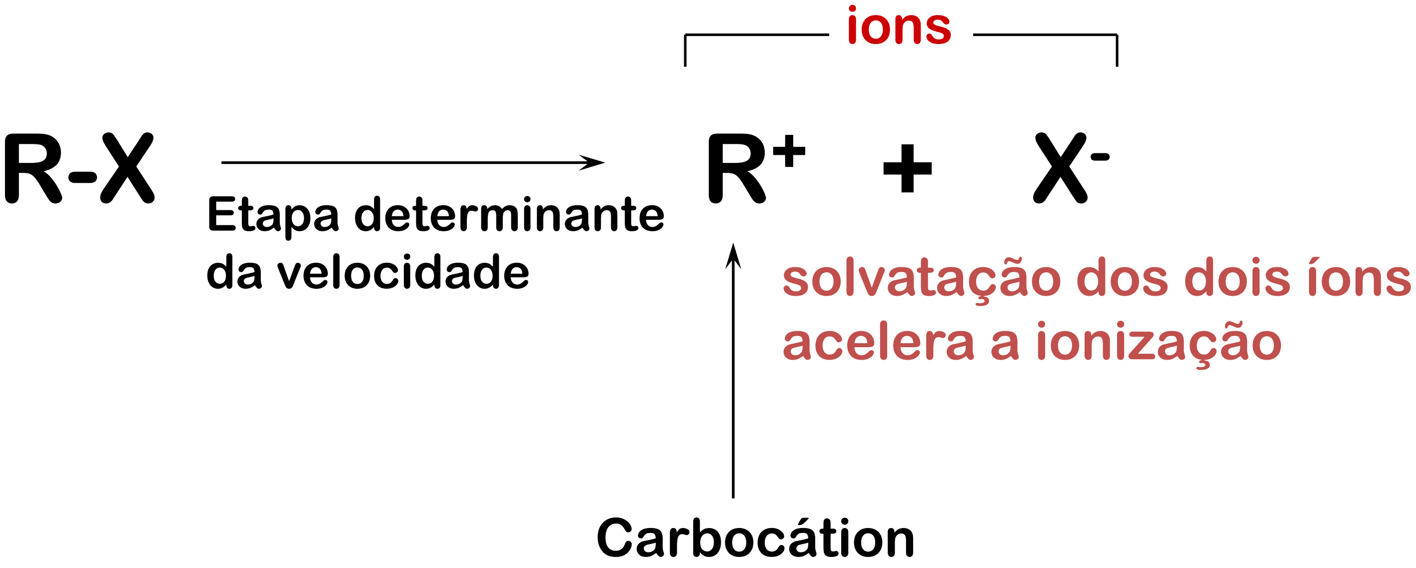
Menor preço disponível, Aldrich Chemical Co., 2000.

SOLVENTES

QUAIS SÃO *BONS SOLVENTES* PARA SN1 E SN2?

S_N1 SOLVENTES = POLAR

Reações SN1 preferem solventes próticos polares que podem solvatar o ânion e o cátion formados na etapa determinante da velocidade.



ions

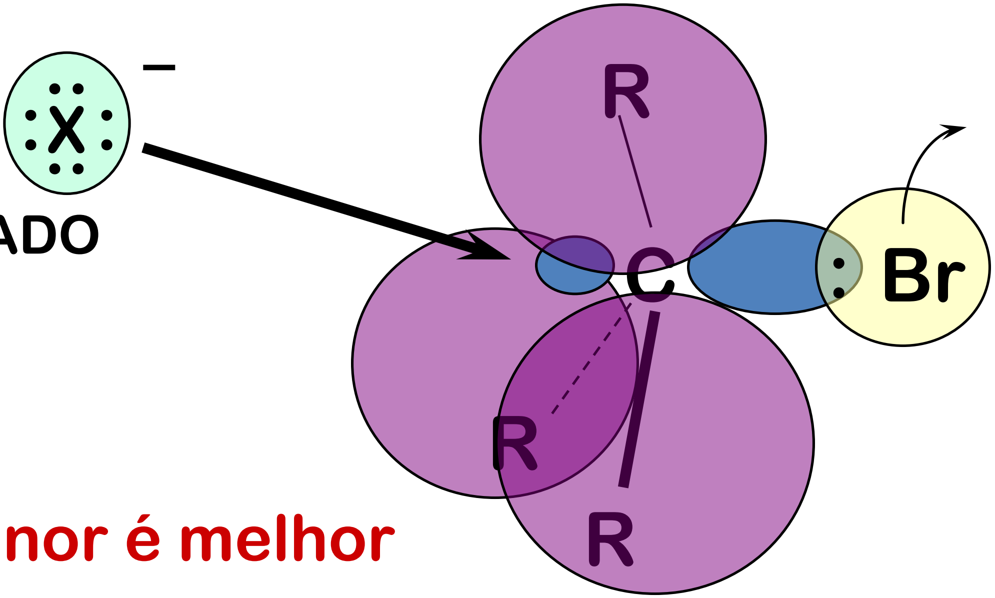
$$R\text{-}X \xrightarrow[\text{Etapa determinante da velocidade}]{} R^+ + X^-$$

solvatação dos dois íons acelera a ionização

Carbocátion

S_N2 SOLVENTES = APOLAR OU POLAR-APROTICO

Reações S_N2 preferem solventes "não polar", ou Solventes polar aprotico que não solvatam o Nu.



**PEQUENO,
Não SOLVATADO**

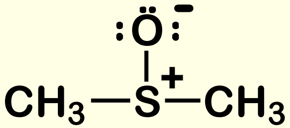
Menor é melhor

Reação de Substituição

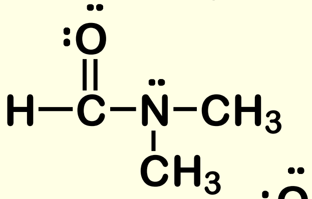
Solventes

S_N2

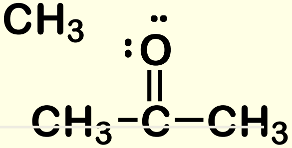
POLAR APROTICO



$CH_3-\overset{\overset{:\ddot{O}:^{-}}{|}}{\overset{+}{S}}-CH_3$



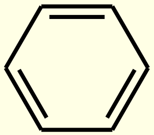
$H-\overset{\overset{:\ddot{O}}{\|}}{C}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\ddot{N}}-CH_3$



$CH_3-\overset{\overset{:\ddot{O}}{\|}}{C}-CH_3$

$CH_3CH_2-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-CH_2CH_3$

CCl_4



$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$

NÃO POLAR

S_N1

CF_3COOH

H_2O

CF_3CH_2OH

$HCOOH$

CH_3OH

CH_3CH_2OH

CH_3COOH

POLAR PROTICO

POLAR

polaridade

NÃO POLAR

SOLVENT MIXTURES

SOLVENT MIXTURES ARE VERY COMMON

RX Alkyl halides don’t dissolve in water, but dissolve in most organic solvents.

NaX Nucleophile salts don’t dissolve in most organic solvents, but dissolve in water.

Both dissolve in a mixed solvent.

miscible solvents

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\text{-}Cl + NaBr \xrightarrow[{}_{50}\%\ H_2O]{{}_{50}\%\ EtOH}$$

soluble in EtOH

soluble in H_2O

EXCEPTIONS

NaX

Dissolve in polar-aprotic organic solvents: DMF, DMSO, HMPA.

NaI and NaCN dissolve in acetone, but NaCl and NaBr do not

THE BOTTOM LINE

S_N1

CARBOCATIONS REACT WITH ALL NUCLEOPHILES EQUALLY

The nucleophile is not involved in the rate-determining step.

S_N2

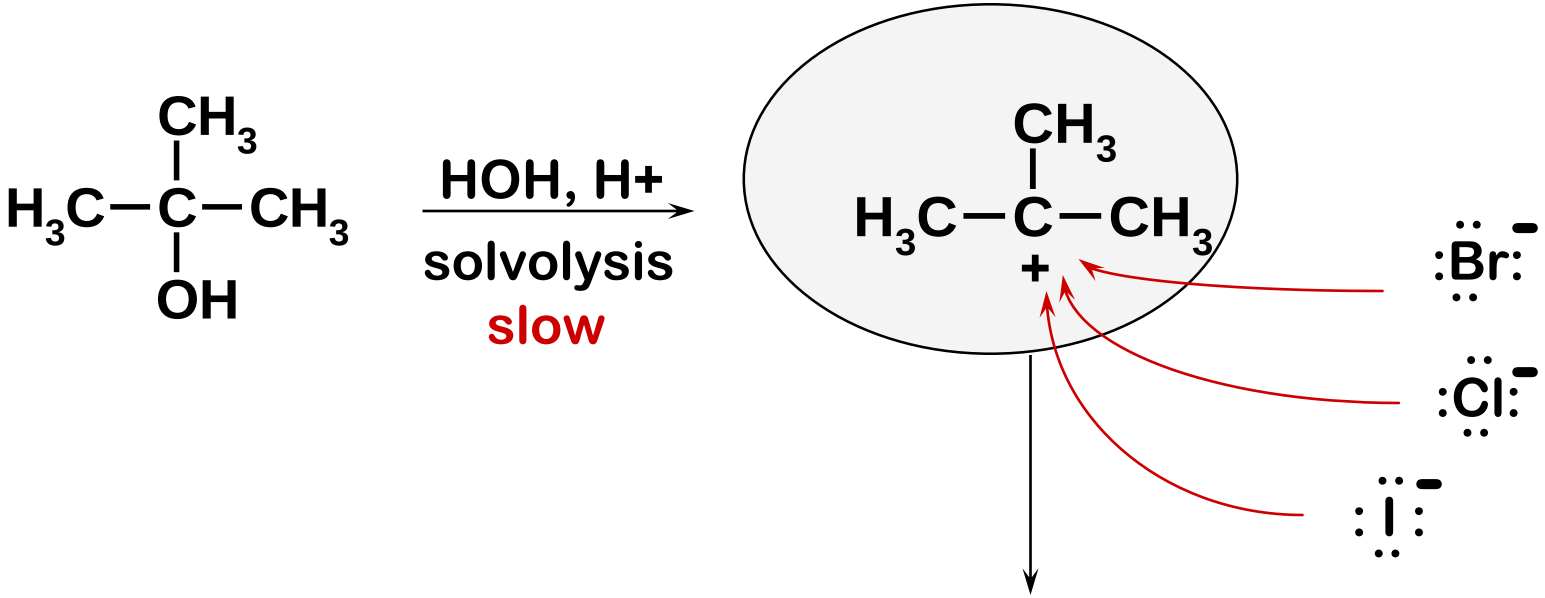
BETTER NUCLEOPHILES REACT FASTER GIVING MORE PRODUCT

The nucleophile is involved in the rate-determining step.

COMPETITIVE NUCLEOPHILES

S_N1 REACTIONS

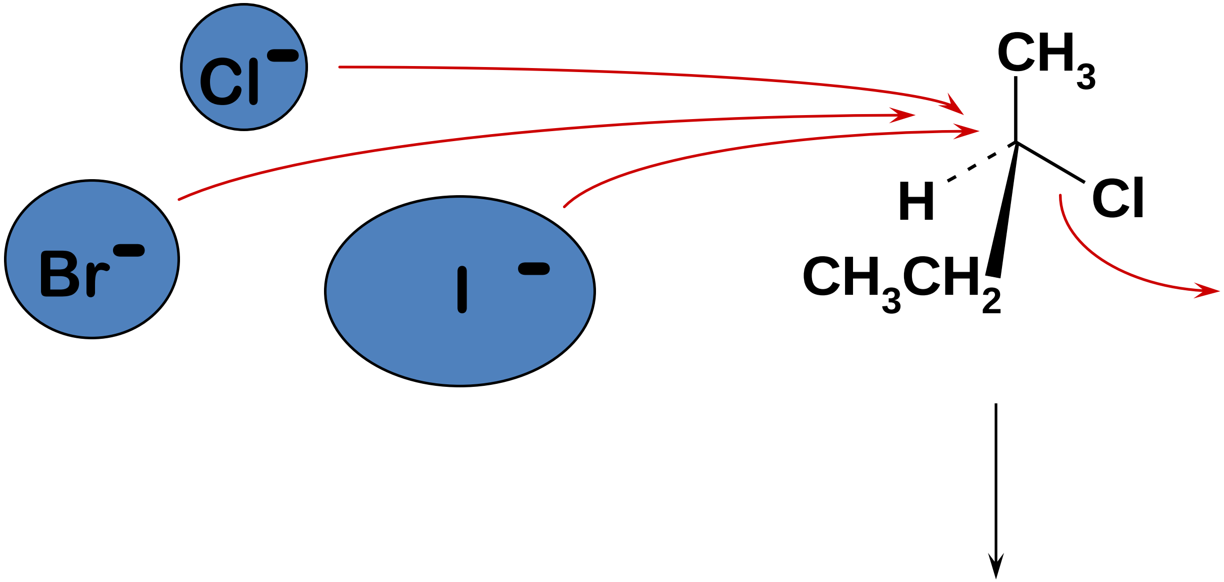
IN S_N1 REACTIONS ALL NUCLEOPHILES REACT EQUALLY WELL



All react equally with the carbocation. The amounts of RCl, RBr and RI reflect their starting concentrations in the solution.

S_N2 REACTIONS

FOR S_N2 REACTIONS, THE SIZE AND NATURE OF THE NUCLEOPHILE IS IMPORTANT



Different amounts of RCl, RBr, and RI are found even when they are equimolar in the original solution.

EXPERIMENT 1

S_N2

Acid-assisted but primary substrate = S_N2

$$CH_3CH_2CH_2-CH_2-OH \xrightarrow[\substack{NH_4+\ Cl^-\ (3.5M)\\ NH_4+\ Br^-\ (3.5M)}]{H_2SO_4\quad (8M)} \begin{matrix} CH_3CH_2CH_2-CH_2-Br \\ + \\ CH_3CH_2CH_2-CH_2-Cl \end{matrix}$$

equimolar

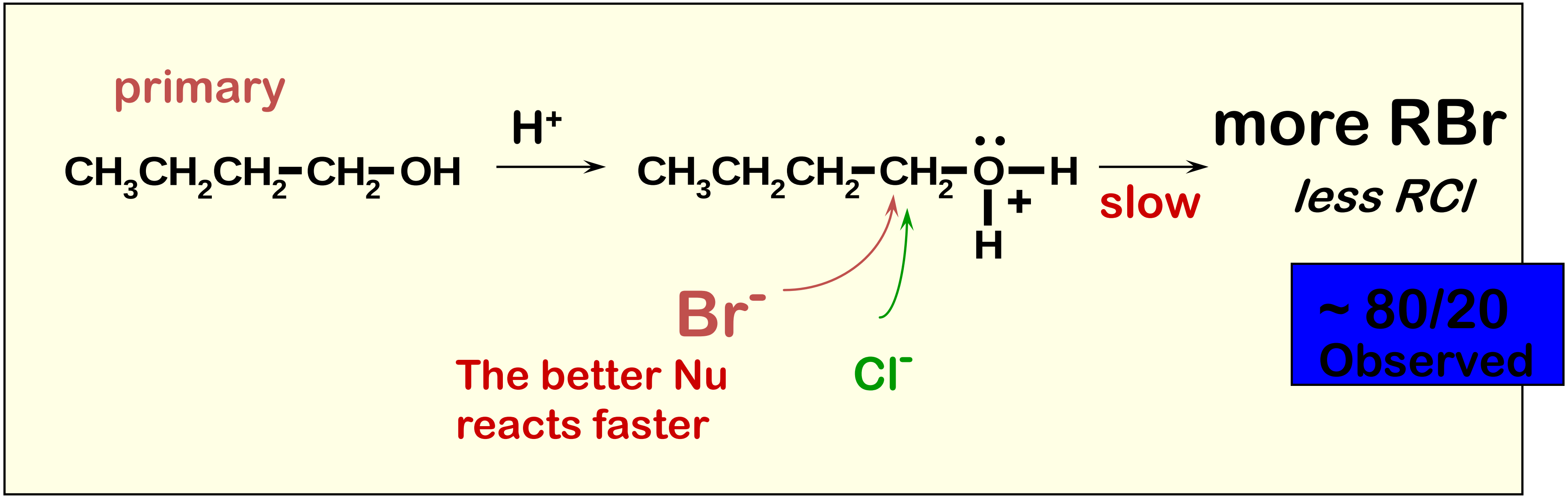
Ammonium salts are more soluble than Na salts, NaX

WHAT HAPPENS ?

Under these conditions secondary and tertiary alcohols would give predominantly S_N1

S_N2 RESULT

NUCLEOPHILES PARTICIPATE IN THE RATE CONTROLING STEP



primary

$$CH_3CH_2CH_2{-}CH_2{-}OH \xrightarrow{H^+} CH_3CH_2CH_2{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle H}{\overset{\cdot\cdot}{O}}{}^{+}{-}H \xrightarrow[\text{slow}]{} \text{more RBr}$$

less RCl

~ 80/20 Observed

Br^-

The better Nu reacts faster

Cl^-

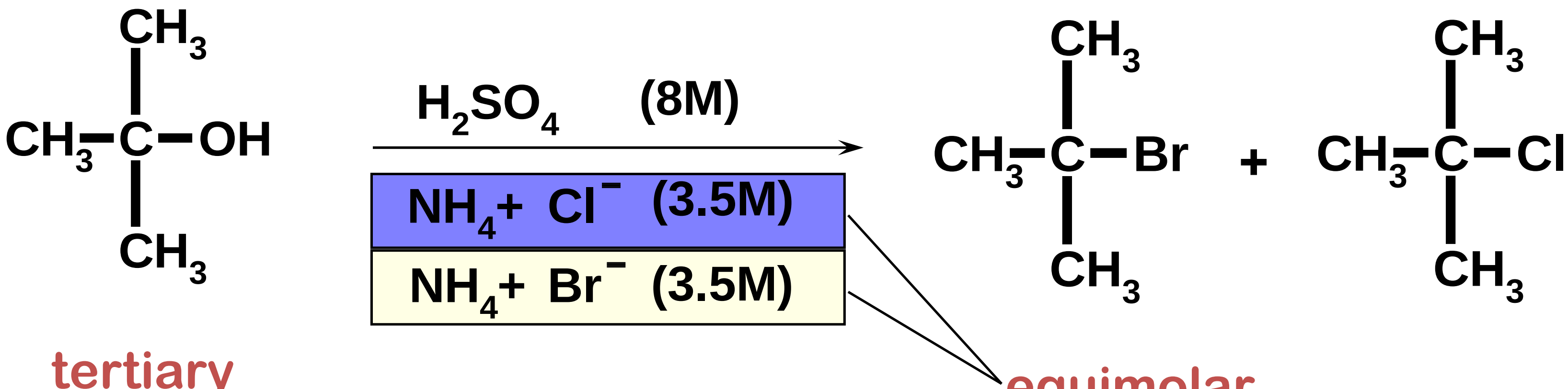
In this experiment we get more RBr than RCl.

Rate = k [ROH] [X-]

EXPERIMENT 2

S_N1

**Same conditions,
tertiary substrate = S_N1**



$$CH_3-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}-OH \xrightarrow[\substack{NH_4{+}\ Cl^-\ (3.5M)\\ NH_4{+}\ Br^-\ (3.5M)}]{H_2SO_4\quad (8M)} CH_3-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}-Br \;+\; CH_3-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}-Cl$$

tertiary

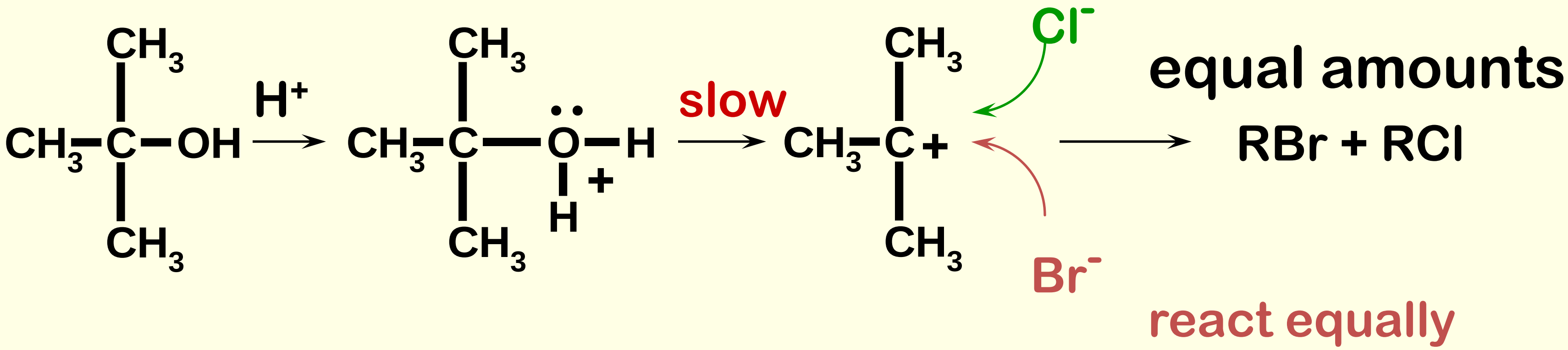
equimolar

WHAT HAPPENS ?

S_N1 RESULT

NUCLEOPHILES DO NOT PARTICIPATE IN THE RATE-CONTROLLING STEP

50/50 Observed



equal amounts

RBr + RCl

react equally

In this experiment we get nearly the same amounts of RBr and RCl.

Rate = k [ROH]

THE BOTTOM LINE

S_N1

CARBOCATIONS REACT WITH ALL NUCLEOPHILES EQUALLY

The nucleophile is not involved in the rate-determining step.

S_N2

BETTER NUCLEOPHILES REACT FASTER GIVING MORE PRODUCT

The nucleophile is involved in the rate-determining step.

SUBSTITUTION
VERSUS
ELIMINATION

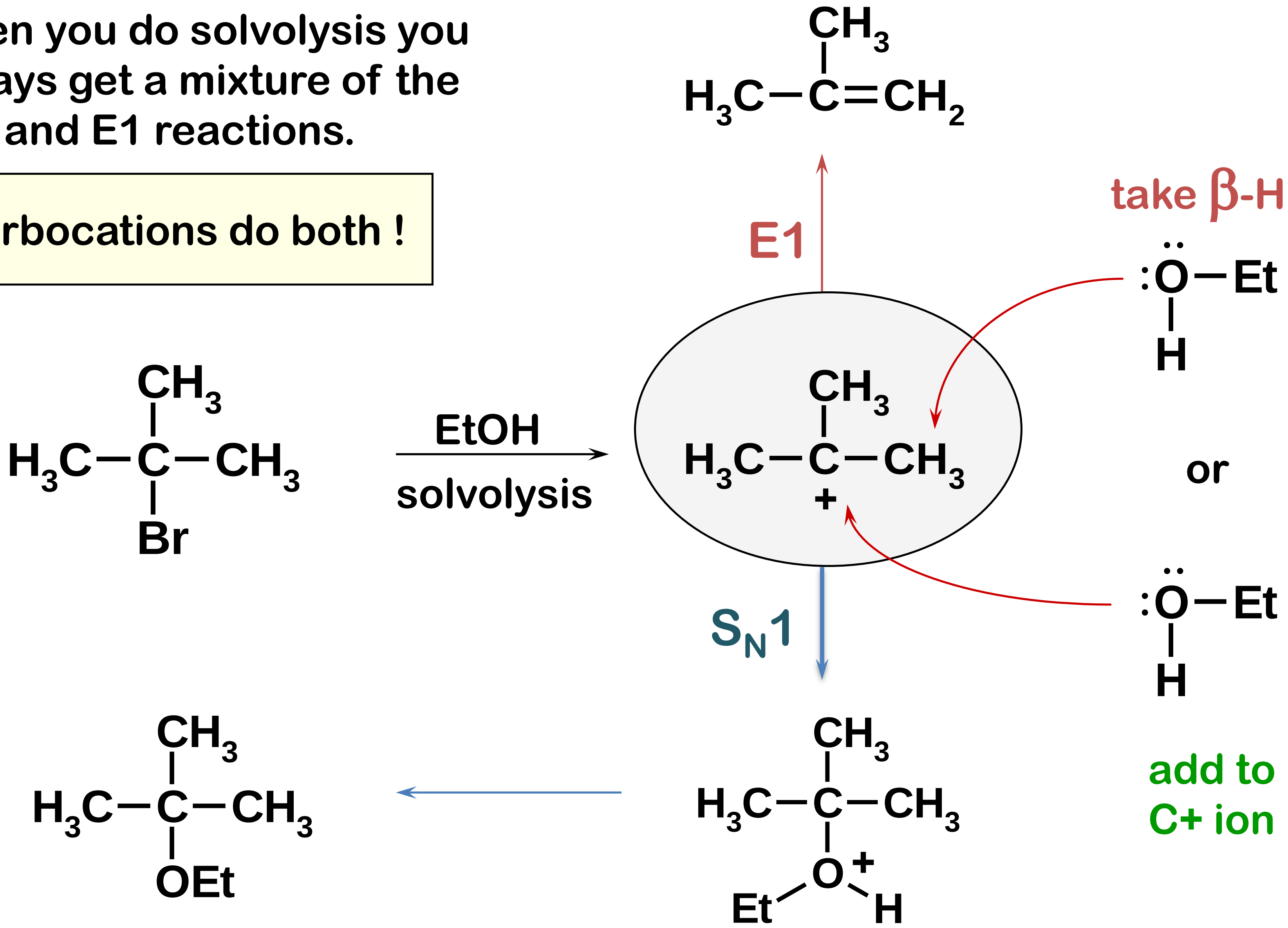
In S_N1 and S_N2 reactions, you always get elimination too!

S_N1

COMPETING REACTIONS

When you do solvolysis you always get a mixture of the S_N1 and E1 reactions.

Carbocations do both !



$H_3C-C(CH_3)(Br)-CH_3 \xrightarrow[\text{solvolysis}]{\text{EtOH}} H_3C-\overset{+}{C}(CH_3)-CH_3$

E1: $H_3C-C(CH_3)=CH_2$

take β-H: $:\ddot{O}(H)-Et$

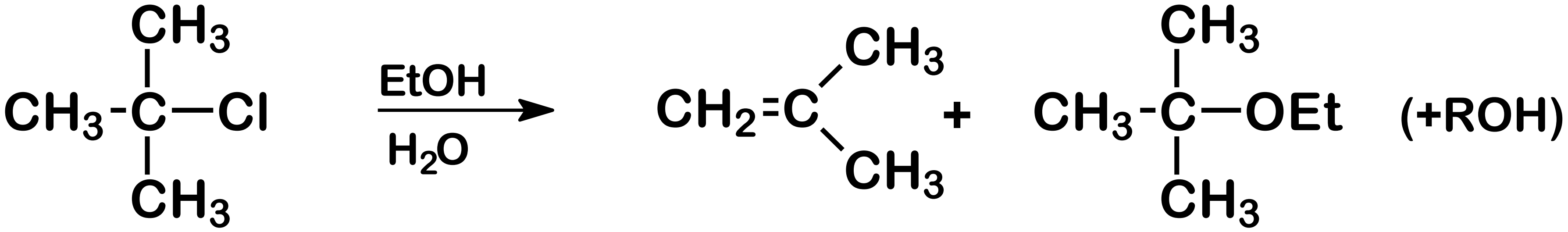
or

add to C+ ion: $:\ddot{O}(H)-Et$

S_N1: $H_3C-C(CH_3)(\overset{+}{O}(Et)H)-CH_3 \rightarrow H_3C-C(CH_3)(OEt)-CH_3$

SUBSTITUTION VERSUS ELIMINATION

HIGHER TEMPERATURE FAVORS MORE ELIMINATION



$$CH_3C(CH_3)_2Cl \xrightarrow[H_2O]{EtOH} CH_2{=}C(CH_3)_2 + CH_3C(CH_3)_2OEt \quad (+ROH)$$

25°C	17%	83%
60°C	36%	64%

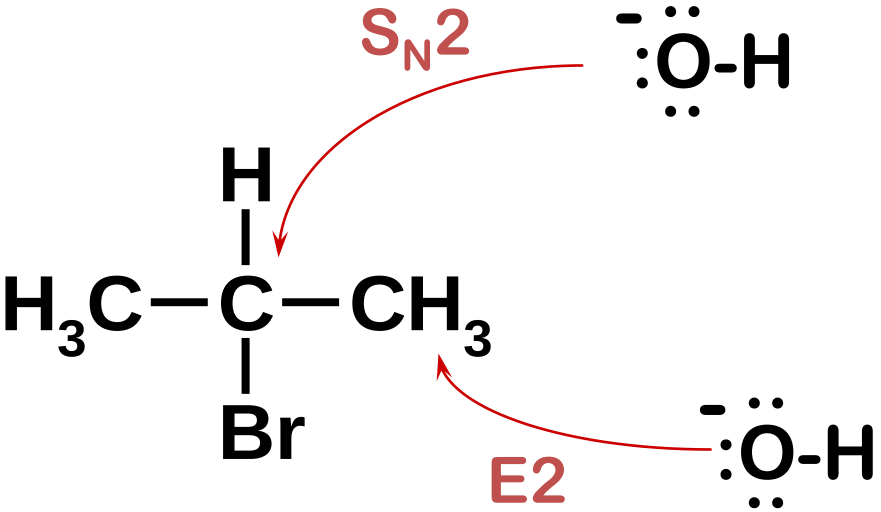
You get the same ratios for both R-Br and R-I !

Both RCl and RBr give the same C+ ion !

E1 / S_N1

S_N2

SUBSTITUTION VERSUS ELIMINATION



Better nucleophiles give more substitution.

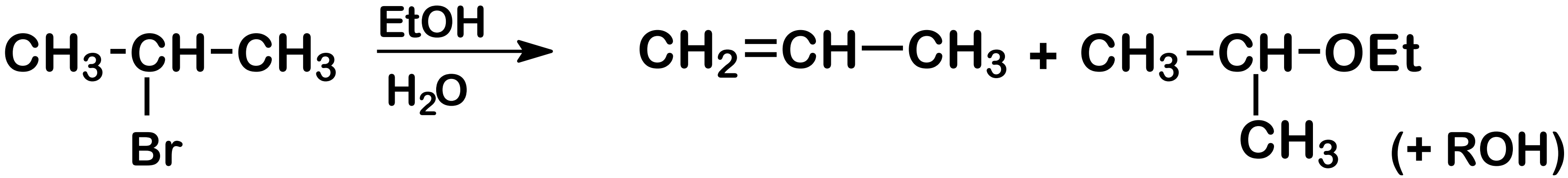
Stronger bases give more elimination

(break the C-H bond)

Both S_N2 and E2 occur simultaneously.

SUBSTITUTION VERSUS ELIMINATION

HIGHER TEMPERATURE FAVORS MORE ELIMINATION



$$CH_3\underset{\displaystyle Br}{CH}CH_3 \xrightarrow[H_2O]{EtOH} CH_2{=}CH{-}CH_3 + CH_3{-}\underset{\displaystyle CH_3}{CH}{-}OEt \quad (+\ ROH)$$

+ NaOH

45ºC	53%	47%
100ºC	64%	36%

E2 / S_N2

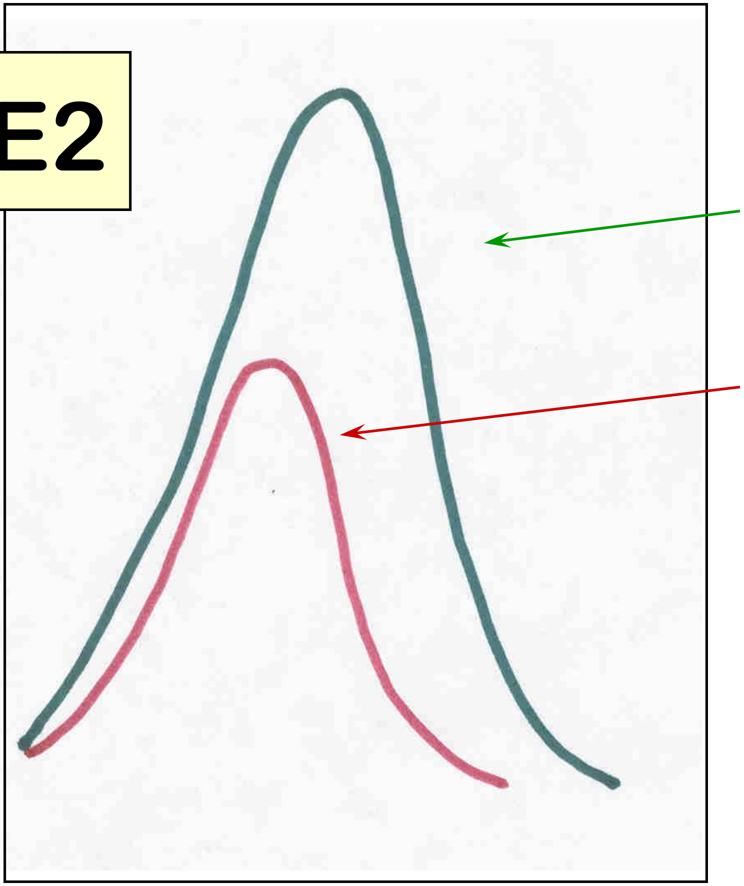
TEMPERATURE

ACTIVATION ENERGIES

SUBSTITUTION vs ELIMINATION

Elimination reactions generally have a higher ACTIVATION ENERGY (are more difficult) than substitution

S_N2 / E2



elimination E2

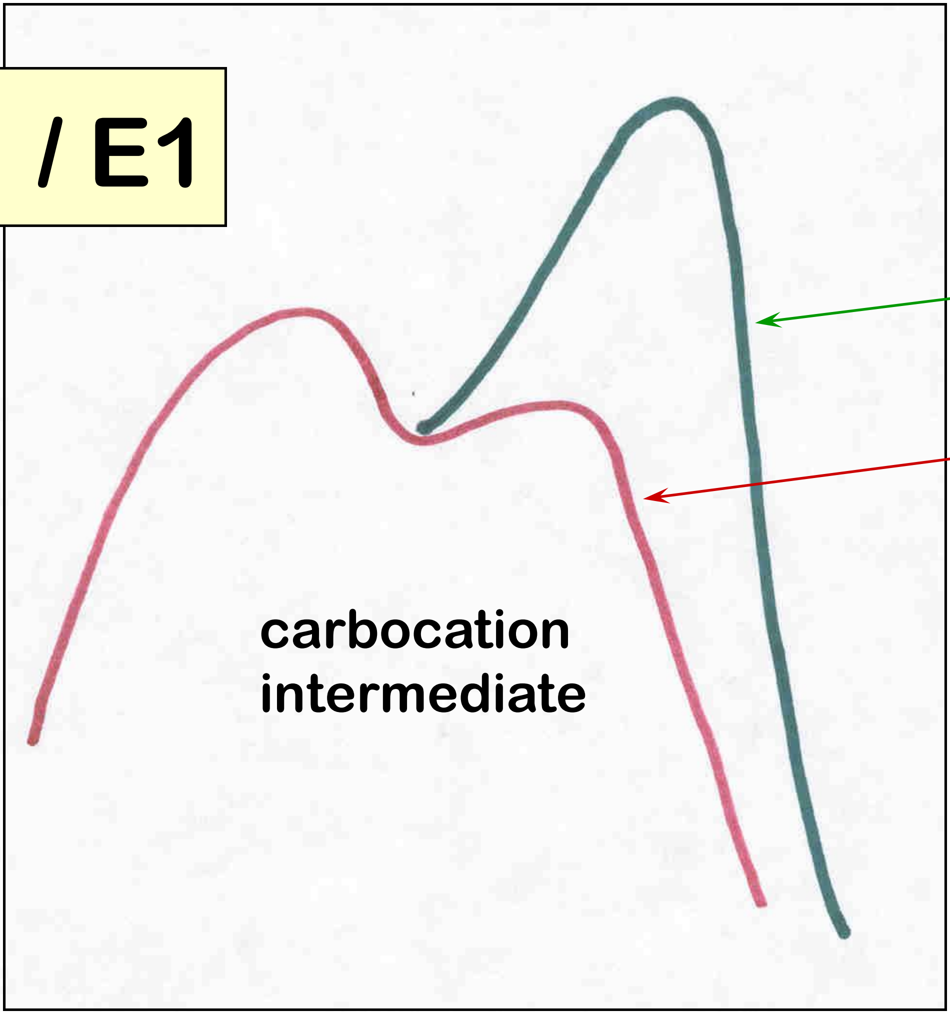
substitution S_N2

HIGHER TEMPERATURE GENERALLY INCREASES THE AMOUNT OF ELIMINATION

SUBSTITUTION vs ELIMINATION

Elimination reactions generally have a higher ACTIVATION ENERGY (are more difficult) than substitution

S_N1 / E1



HIGHER TEMPERATURE GENERALLY INCREASES THE AMOUNT OF ELIMINATION

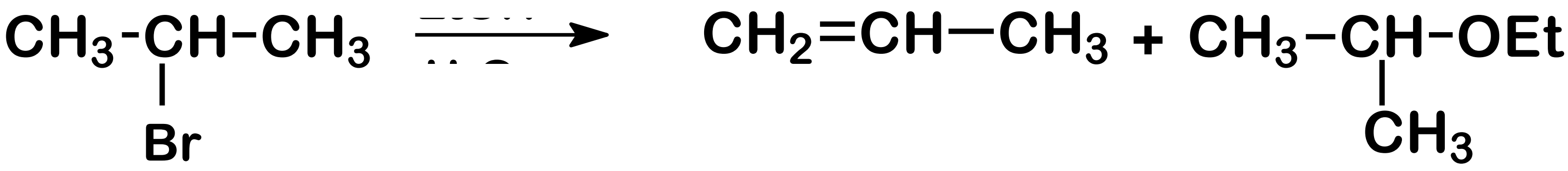
BASICITY vs. NUCLEOPHILICITY

E2 / E1

Strong Bases Give Mostly E2 (+ some S_N2)

Weak Bases Give Mostly S_N1 (+ some E1)

secondary



$CH_3-\underset{Br}{CH}-CH_3 \longrightarrow CH_2=CH-CH_3 + CH_3-\underset{CH_3}{CH}-OEt$

reactants (20° C)	E1	S_N1
(solvolysis) CH_3CH_2OH	3%	97%
$NaOCH_2CH_3$ / CH_3CH_2OH	79%	21%
	E2	S_N2

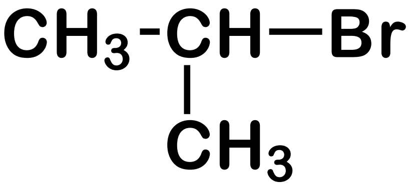
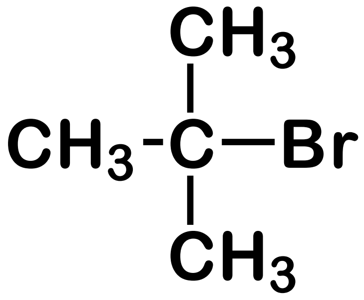
weak base
good nucleophile

strong base
good nucleophile

STRONG BASES FAVOR E2, ESP. IF 2º or 3º SUBSTRATE

strong base **S_N2** **E2**

$$R-Br + NaOEt \xrightarrow[50^{o}\,C]{EtOH} ether + alkene$$

	Substitution	Elimination
$CH_3CH_2CH_2\text{-}Br$	91 % *	9 %
 $CH_3\text{-}CH(CH_3)\text{-}Br$	25 %	75 %
 $CH_3\text{-}C(CH_3)_2\text{-}Br$	0 %	100 % #

*You can obtain S_N2 reaction with a 1º substrate even with a strong base (use heat to get E2).

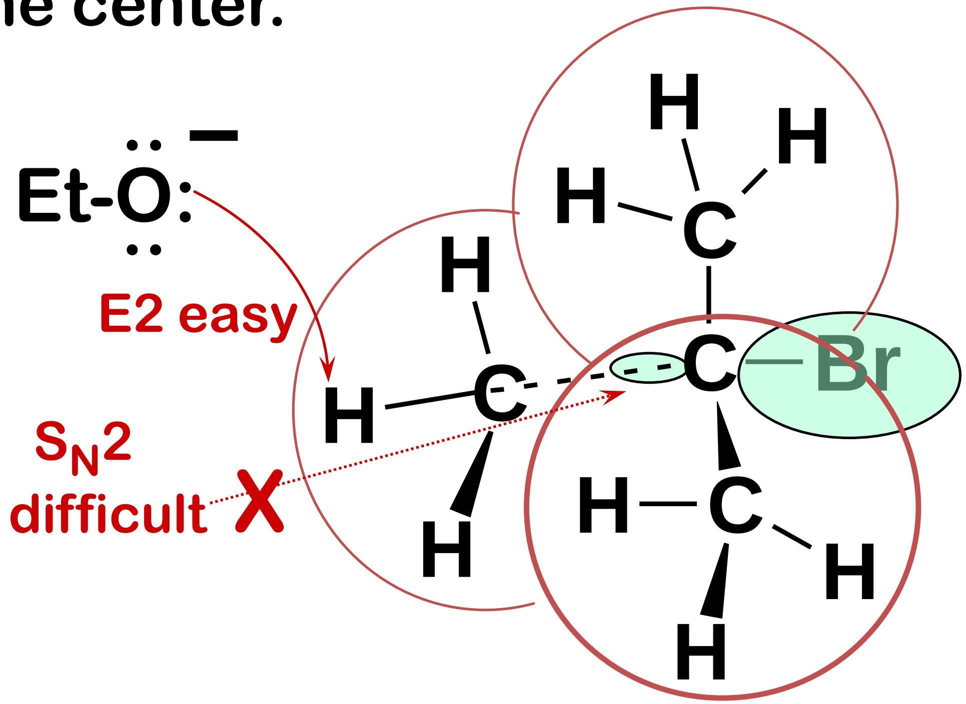
#Tertiary with a strong base will give mostly E2.

TERTIARY SUBSTRATES FAVOR E2 WITH STRONG BASE

Hydrogens are on the surface of the molecule, but the sp^3 orbital is buried in the center.

TERTIARY SUBSTRATES

Lots of β-hydrogens for elimination ….. but the back lobe of sp^3 orbital is difficult to reach (steric hinderance) for substitution by S_N2.



Thus, the substrate preference for E2 reactions is reversed from that for S_N2.

E2 : tertiary >> secondary > primary
S_N2 : primary > secondary >>> tertiary

SUMMARY

ALL OF THESE REACTIONS COMPETE !

weak Nu

solvolysis

3° >> 2° > 1°

S_N1

E1

weak base
weak Nu

3° >> 2° > 1°

YOU GET BOTH
(S_N1 & E1) inseparable

increased temp
favors E1 / E2

good Nu

S_N2

E2

if Nu is a
strong base

- strong bases can be used
and avoid E2 if 1° substr. used

1° > 2° >> 3°

must have
anti coplanar
beta H

3° >> 2° > 1°

HOW CAN YOU TELL WHICH REACTION WILL PREDOMINATE?

HOW CAN YOU TELL IF IT IS S_N1 OR S_N2 ?

1) LOOK FIRST AT THE NUCLEOPHILE

You cannot do a reasonable S_N2 reaction without a good Nu.

If your “good” nucleophile is a strong base, E2 will be a problem.

If you have a poor nucleophile, (SN1 + E1) is probable.

2) NEXT CHECK THE SUBSTRATE

Primary is bad for S_N1 / E1….. Tertiary is bad for S_N2

3) FINALLY LOOK AT THE SOLVENT

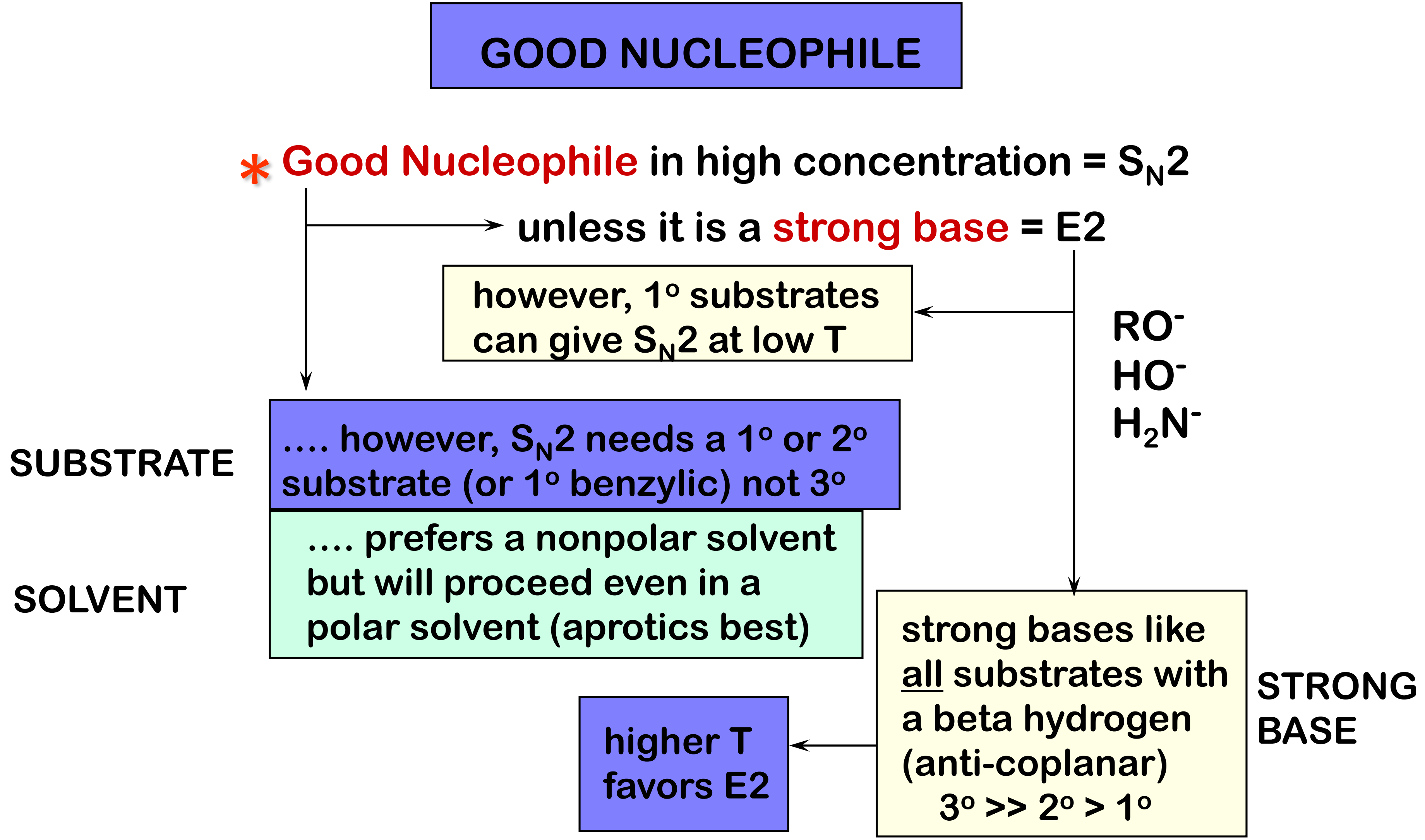
S_N2 is best in nonpolar and polar aprotic solvents, but can also happen in water or EtOH.

S_N1 needs a polar solvent.

see next slide …..

SOME HELPFUL HINTS !

LOOK FIRST AT THE NUCLEOPHILE, THEN THE SUBSTRATE



GOOD NUCLEOPHILE

* **Good Nucleophile in high concentration = S_N2**

unless it is a strong base = E2

however, 1° substrates can give S_N2 at low T

RO^-
HO^-
H_2N^-

SUBSTRATE

…. however, S_N2 needs a 1° or 2° substrate (or 1° benzylic) not 3°

SOLVENT

…. prefers a nonpolar solvent but will proceed even in a polar solvent (aprotics best)

strong bases like <u>all</u> substrates with a beta hydrogen (anti-coplanar)
3° >> 2° > 1°

STRONG BASE

higher T favors E2

SOME HELPFUL HINTS !

DECISION CHART

LOOK FIRST AT THE NUCLEOPHILE, THEN THE SUBSTRATE

POOR NUCLEOPHILE

* Poor nucleophile (solvolysis) = S_N1 + E1 (always occur together)
or low concentration

higher T gives more E1

SUBSTRATE

…. however, the substrate needs to be 3° or benzylic or allylic (or 2°)

SOLVENT

…. also, in S_N1 the carbocation needs a reasonably polar solvent

REARRANGEMENT

watch for rearrangements

STUDY THESE !

THE KEY IS IN THE TABLES IN THE TEXT

Table 10-6 (p. 911)
Factors Which Influence Nucleophilicity

Table 10-10 (p. 936)
A Comparison of S_N1 and S_N2 Reactions

Table 10-16 (p. 963)
Comparison of Substitution and Elimination Reactions

Table 10-18 (p. 982)
Summary of Reactions of Alkyl Halides

Table 10-19 (p. 984)
Rules to Predict Nucleophilic Substitution Mechanisms (S_N1 or S_N2)

SOME PROBLEMS

STUDY THESE !

THE KEY IS IN THE TABLES IN THE TEXT

Table 10-6 (p. 911)
Factors Which Influence Nucleophilicity

Table 10-10 (p. 936)
A Comparison of S_N1 and S_N2 Reactions

Table 10-16 (p. 963)
Comparison of Substitution and Elimination Reactions

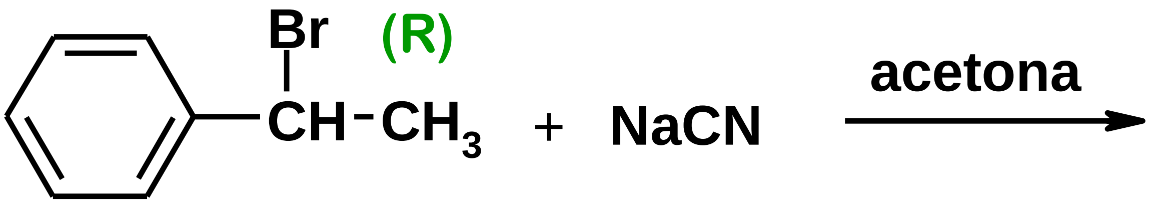
Table 10-18 (p. 982)
Summary of Reactions of Alkyl Halides

Table 10-19 (p. 984)
Rules to Predict Nucleophilic Substitution Mechanisms (S_N1 or S_N2)

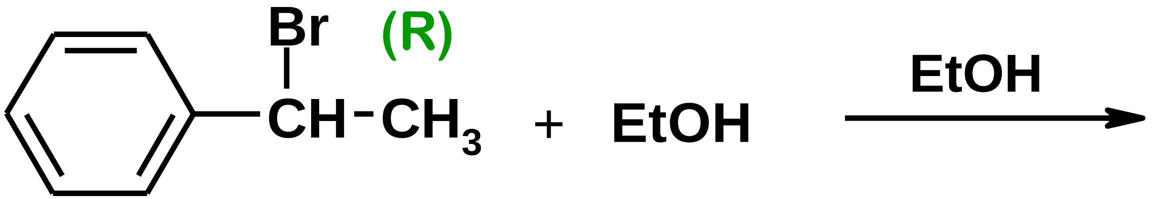
SOME PROBLEMS

PRODUCT AND MECHANISM ?

1)

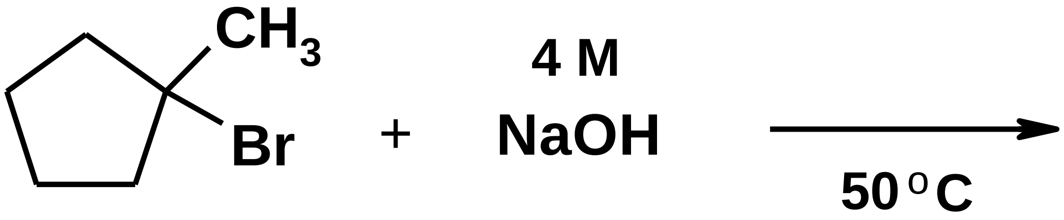


2)

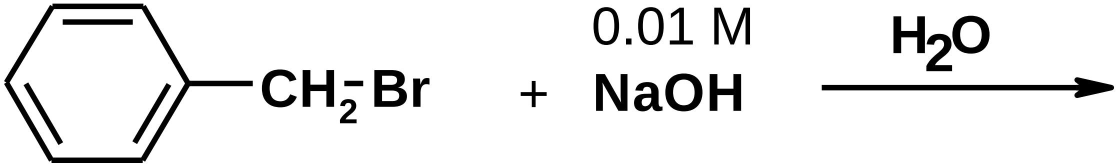


3) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br + NaCl \xrightarrow{DMSO}$

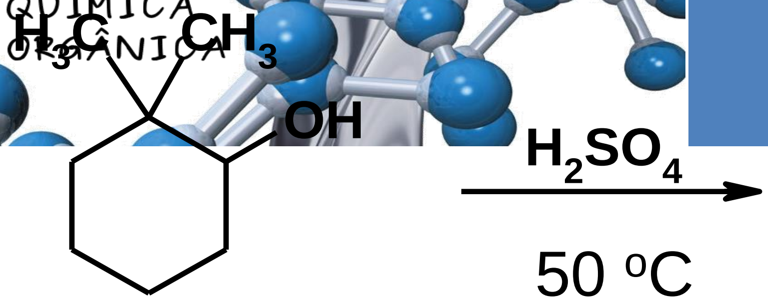
4)



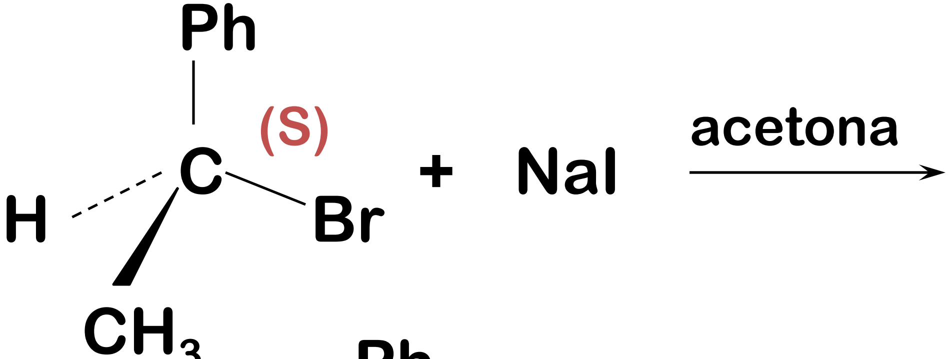
5)



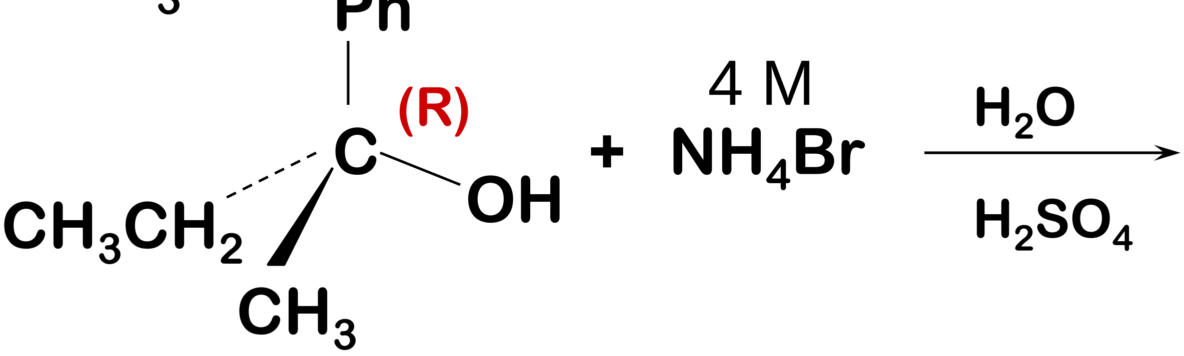
6)



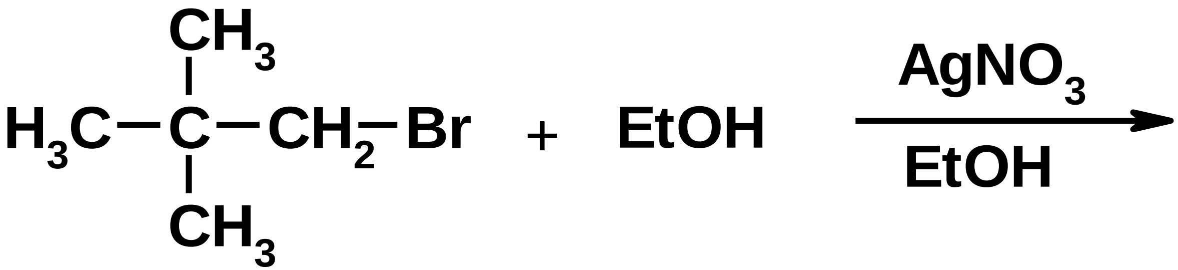
7)



8)



9)



$$H_3C-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-CH_2-Br + EtOH \xrightarrow[EtOH]{AgNO_3}$$

ACCELERATING THE S_N1 REACTION

TESTS FOR “LABILE” HALIDES

easily displaced,
very reactive

SILVER HALIDES ARE NOT SOLUBLE IN WATER (or alcohols)

Recall from general chemistry :

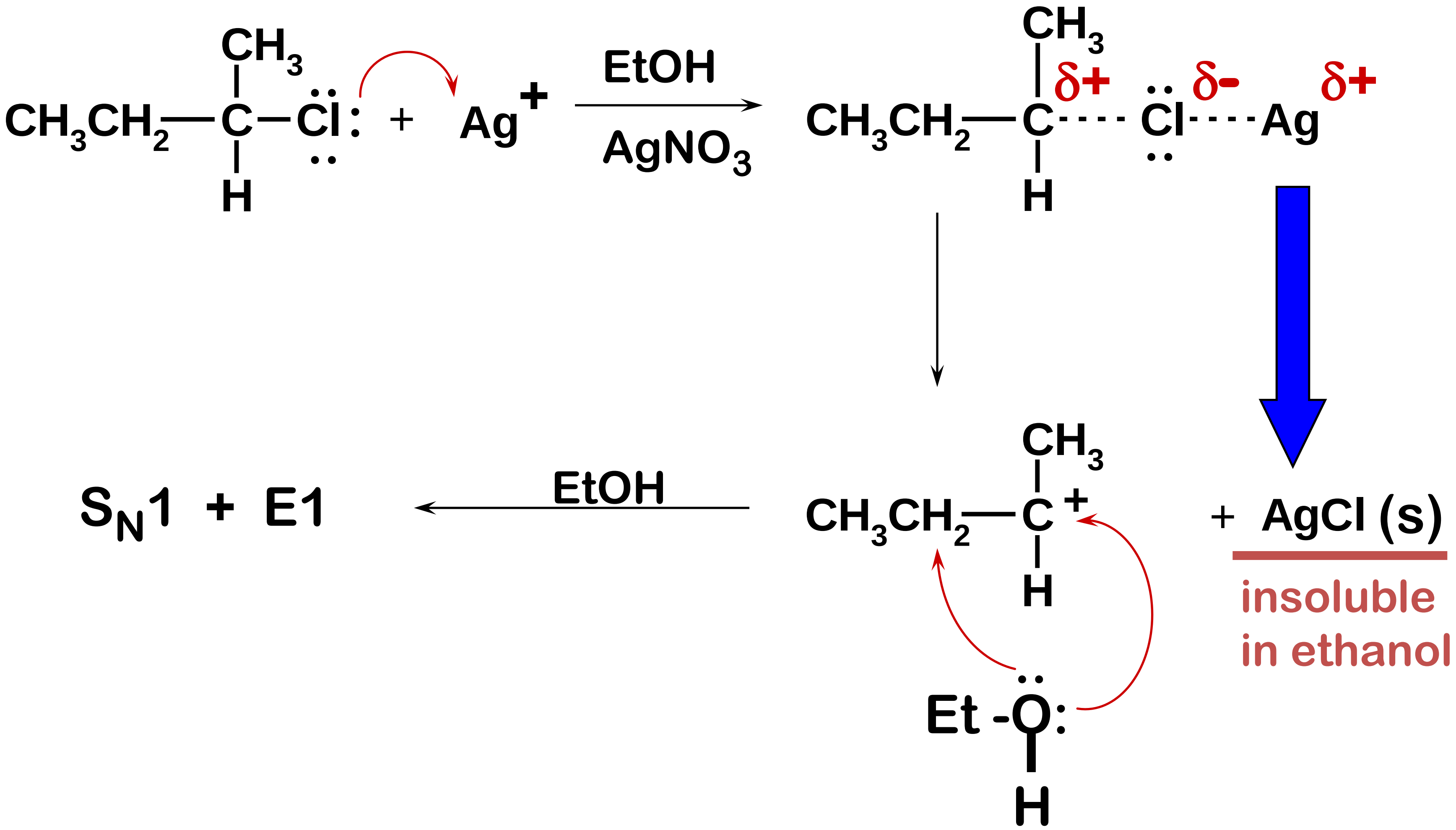
$$NaCl\,(aq) + AgNO_3\,(aq) \longrightarrow NaNO_3\,(aq) + \underbrace{AgCl\,(s)}_{\text{precipitate}} \downarrow$$

The other silver halides (AgBr, AgI) are insoluble also.

Silver ion (Ag+) has a strong affinity for halide ions.

This fact can be use to help the ionization of S_N1 substrates. Ag+ helps the ionization.

SILVER CATION AIDS IONIZATION



insoluble in ethanol

THE SILVER NITRATE-ETHANOL TEST

$$R\text{-}Cl + AgNO_3 \xrightarrow{EtOH} R\text{-}OEt + AgCl\ (s)$$

appearance of a ppt. indicates a reactive halide

	benzylic allylic tertiary		secondary		primary		aromatic
RATE	fast	>	slower	>	slowest	>	unreactive

This is an S_N1 reaction and those substrates that make good carbocations react fastest.

If the precipitate appears quickly (immediately), it implies a tertiary or benzylic compound is reacting.

SODIUM IODIDE IN ACETONE

THIS TEST MEASURES REACTIVITY IN AN S_N2 REACTION

Recall : Although NaI is soluble in acetone,
NaCl and NaBr are not.

$$\text{R-Cl} + \text{NaI} \xrightarrow{\text{acetone}} \text{R-I} + \text{NaCl (s)}$$

$$\text{R-Br} + \text{NaI} \xrightarrow{\text{acetone}} \text{R-I} + \text{NaBr (s)}$$

Once again we watch the rate of precipitate formation.

	primary		secondary		neopentyl tertiary		aromatic
RATE	fast	>	slower	>	slowest	>	unreactive