

Elementos de Química Orgânica: Explorando aspectos da reação S_N2

Leonardo Claudio *

l239126@dac.unicamp.br

Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química

Informações sobre o artigo

Histórico

Submetido em 13 de março de 2023

Aceito em 18 de abril de 2023

Palavras-chave:

Química orgânica

 S_N2

Substituição nucleofílica

Cinética

Orbitais moleculares

Resumo

Parte expressiva da diversidade e complexidade das moléculas pode ser alcançada por meio de reações que envolvem substratos estruturalmente simples. Em Química Orgânica, um dos principais e mais fundamentais mecanismos introduzidos a iniciantes é o de Substituição Nucleofílica, processo que explora a reatividade de uma ligação química polarizada de um átomo de carbono através da troca de um de seus substituintes. Neste artigo, serão abordados os principais conceitos relacionados à reação S_N2 , mostrando como alterações nos constituintes do sistema modelam o perfil cinético, com o intuito de estimular o pensamento crítico do estudante sobre este tema, bem como na escolha das melhores condições para realização deste processo.



Introdução

As disciplinas introdutórias de Química Orgânica são fundamentais para que se tenha um bom entendimento acerca da estrutura e reatividade dos compostos de carbono. Após aprender sobre nomenclatura e principais características dos compostos orgânicos, as noções sobre reatividade desses compostos são inicialmente apresentadas aos estudantes por meio de reações simples. Neste artigo, serão introduzidos e explorados os principais conceitos sobre a reação de substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2). Também serão discutidas as escolhas que proporcionam as condições mais favoráveis para a reação S_N2 , baseando-se na avaliação da constante de velocidade de cada processo.

Orbitais de fronteira

Orbital é uma função de onda de 1-elétron e, portanto, uma aproximação para descrever sistemas contendo muitos elétrons. A maneira mais simples de definir um orbital é realizar uma combinação linear de orbitais atômicos. De maneira geral, em uma molécula, o número de orbitais formados é igual ao número de orbitais atômicos combinados, com preenchimento feito em ordem crescente de

energia, satisfazendo o princípio de exclusão de Pauli. Dentre os diferentes tipos de orbitais produzidos, têm-se alguns que recebem denominações especiais: *orbitais de fronteira*, *orbital ocupado de maior energia* (acrônimo do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital* – HOMO), *orbital desocupado de menor energia* (acrônimo do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* – LUMO), *orbitais ligantes*, *não ligantes* e *antiligantes*.

Dentro da perspectiva de utilização do modelo orbital para analisar mecanismos S_N2 , pode-se simplificar ainda mais ao se concentrar a atenção não em todo o sistema molecular, mas apenas na região de interesse onde ocorre o processo. Desta forma, é possível uma análise a partir de uma visão qualitativa dos orbitais de fronteira dos compostos envolvidos e, para se desenvolver esta perspectiva, pode-se levar em consideração os seguintes conceitos:

1. A eletronegatividade do átomo ligado ao carbono;
2. A natureza do orbital atômico a ser combinado (s, p, ...);
3. Os elétrons envolvidos na ligação.

Como os substratos mais reativos frente às reações de substituição nucleofílica apresentam ligações polarizadas, por exemplo, entre um átomo de carbono e um átomo de halogênio X, representamos cada orbital atômico combinado em um nível de energia associado com a eletronegatividade: *quanto mais eletronegativo X, menor a energia dos orbitais associados a essa ligação*.

* O autor agradece o Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, do Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pela revisão e contribuições neste artigo.

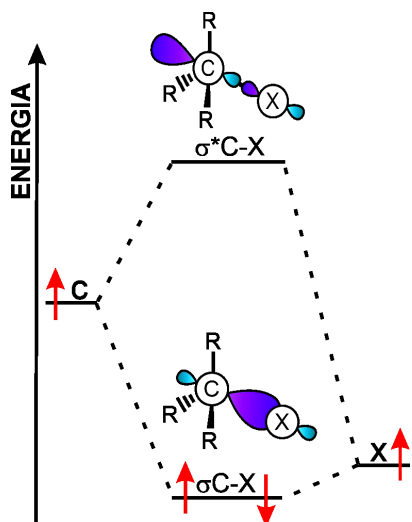


Figura 1. Representação de um diagrama de orbitais para uma ligação C-X.

Os coeficientes de combinação linear dos orbitais atômicos (representados pelo tamanho do lóbulo na Figura 1) dependerão do caráter predominante no orbital selecionado: no *orbital ligante* (σ_{C-X}), há uma maior contribuição da espécie mais eletronegativa X do que carbono. Logo, espera-se que a densidade eletrônica [1] se encontre deslocada em direção ao átomo X. Este orbital é designado como HOMO, visto que se encontra totalmente preenchido. No caso do *orbital anti-ligante* (σ^*_{C-X}), denotado como LUMO por estar desocupado, o maior coeficiente de combinação linear dos orbitais atômicos se encontra no átomo de carbono.

O diagrama mostrado (Figura 1) também é extremamente útil para entender a dinâmica de uma reação de substituição nucleofílica: a *polarização* da densidade eletrônica torna o átomo de carbono mais *pobre em elétrons*. Assim, uma espécie química com HOMO de alta energia e portanto, suficientemente reativa, deverá interagir favoravelmente com o orbital LUMO, preferencialmente por meio do átomo de carbono do eletrófilo.

Os orbitais mais relevantes em uma reação S_N2 são os orbitais HOMO do *nucleófilo* e LUMO do *eletrófilo*, denominados orbitais de fronteira, que deverão possuir energias próximas para que a interação se processe de maneira favorável, envolvendo a menor energia de ativação. Esse conceito é ilustrado na Figura 2, ao se comparar a proximidade energética de um orbital HOMO de um nucleófilo (representado pela sigla “Nu”) com os orbitais LUMO das ligações C-X e C-Y de duas espécies eletrofílicas A e B distintas.

Nucleófilos e Eletrófilos

“Nucleófilo” é uma palavra cuja etimologia remete a “núcleo” e “filós”, significando, em tradução livre, “afinidade por núcleos”; em particular, por átomos de carbono, guardando certa semelhança com o conceito de *base de Lewis* (afinidade por prótons). São espécies químicas (íons ou moléculas, das mais variadas complexidades), que são atraídas por centros positivos (ou parcial-

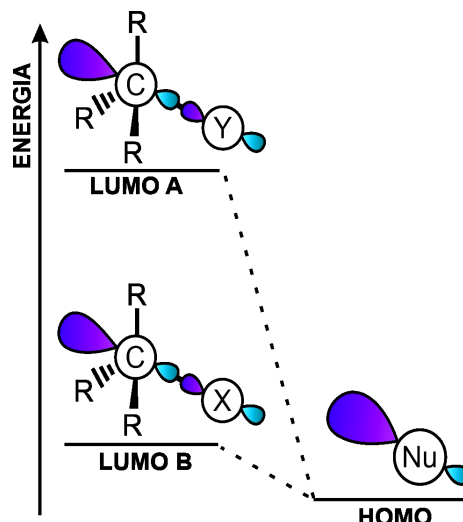


Figura 2. Comparação qualitativa entre as energias dos orbitais HOMO de um nucleófilo e LUMO de dois eletrófilos A e B.

mente positivos), podendo ou não possuir carga, mas que obrigatoriamente deverão possuir *pelo menos um par de elétrons* em um orbital HOMO disponível para ser compartilhado.

Tabela 1. Exemplos de nucleófilos.

Água	Amônia	Cloreto	Fenóxido

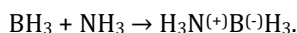
O eletrófilo, por sua vez, é uma espécie *deficiente de elétrons*, com uma ligação carbono-heteroátomo polarizada, que é atraída por centros ricos em densidade eletrônica do nucleófilo, também podendo ou não apresentar carga e deve possuir *pelo menos um orbital vazio* (LUMO) de energia suficientemente próxima à do HOMO do nucleófilo para acomodar os elétrons recebidos.

Tabela 2. Exemplos de eletrófilos.

Brometo de metila	Iodeto de etila	Mesilato de isopropila	Cloreto de alumínio

Uma vez identificados os pares nucleófilo/eletrófilo, indicamos a *movimentação de elétrons* por *flechas curvas* que saem do nucleófilo em sentido ao eletrófilo, de modo a propormos um *mecanismo* que explique as etapas de formação do produto da reação. O uso de seta para indicar o movimento dos elétrons do nucleófilo para o eletrófilo é uma notação histórica mantida até hoje, que facilita a compreensão do fluxo eletrônico: uma seta com *ponta simples* (como um anzol) é empregada para descrever o *movimento de um elétron* (mecanismo radicalar), enquanto que uma seta com *ponta dupla* é empregada para descrever o movimento de um *par de elétrons*, como na reação S_N2 .

Um caso interessante para se analisar é o da produção de borano de amônio, $\text{H}_3\text{N}^{(+)}\text{-B}^{(-)}\text{H}_3$. Essa molécula é gerada através da reação entre amônia (NH_3) e o borano (BH_3) e foi inicialmente sintetizada com o objetivo de atuar como uma forma alternativa de fonte de gás hidrogênio, com a vantagem de poder armazená-lo de maneira estável [4]. Esse processo pode ser descrito pela equação química



Analisando os reagentes, podemos caracterizá-los em termos de seus comportamentos nucleofílico e eletrofílico:

1. O átomo de nitrogênio possui cinco elétrons de valência ($[\text{He}] 2s^2 2p^3$), estando dois deles emparelhados ($2s^2$) e os outros três ($2p^3$) comprometidos cada qual com uma ligação com hidrogênio;

2. No átomo de boro ($[\text{He}] 2s^2 2p^1$), notamos que cada um dos seus três elétrons de valência está realizando uma ligação química, e seu orbital p encontra-se vazio.

Logo, a partir dessa análise, podemos facilmente identificar o NH_3 como o nucleófilo e o BH_3 , como o eletrófilo. O produto gerado também é chamado de *aduto de Lewis*.

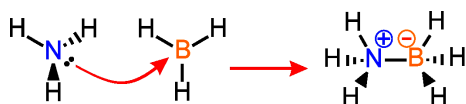


Figura 3. Representação do ataque nucleofílico do NH_3 ao BH_3 .

Pelo mecanismo indicado na Figura 3, identificamos uma *carga formal positiva* no átomo de nitrogênio como consequência do compartilhamento do par eletrônico isolado, e uma *carga formal negativa* no átomo de boro ao recebê-lo. Isso indica que o aduto gerado é *polar*.

Podemos estender os conceitos abordados para alguns compostos em que esse comportamento não é explícito, mas ditado por efeitos eletrônicos. Considerando a seguinte série de moléculas mostrada na Tabela 3:

Tabela 3. Outros exemplos de eletrófilos.

Acetona	Cloreto de Metila	2-Cloropropano

Para identificarmos os sítios eletrofílico e nucleofílico de uma molécula, devemos considerar a *deslocalização de densidade eletrônica* em ligações C-X polarizadas, isto é: aquelas em que há uma grande diferença de eletronegatividade entre C e X.

1. A molécula de acetona possui uma ligação dupla C=O em que há a possibilidade de ressonância.

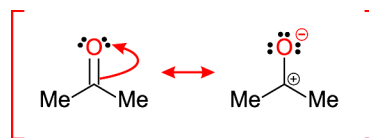


Figura 4. Ressonância na molécula de acetona.

O par de elétrons no orbital π da ligação C=O (Figura 4) se desloca para o átomo mais eletronegativo – no caso, o oxigênio – garantindo a ele um caráter *nucleofílico*. O átomo de carbono, que ficará com uma valência livre, apresentará um caráter *eletrofílico*.

2. O cloreto de metila apresenta uma polarização da $\sigma\text{C-Cl}$, devido a maior eletronegatividade do átomo de cloro em relação ao carbono, deslocando, por *efeito indutivo*, a densidade eletrônica para sua vizinhança e fazendo com o que o átomo de carbono nessa ligação apresente caráter *nucleofílico*.

3. O 2-cloropropano apresenta comportamento muito parecido com o descrito em 2, *exceto* pela presença dos substituintes no carbono ligado ao átomo de cloro. Além de apresentar um impedimento estérico devido à presença de dois grupos metilas ligados ao carbono eletrofílico, acarretando uma *redução* da eletrofilicidade do carbono, (que ainda será eletrofílico, mas menos do que cloreto de metila), os grupos alquila possuem a capacidade de doar densidade eletrônica por *hiperconjugação*.

Esse efeito ocorre quando elétrons localizados em orbitais de mais baixa energia são transferidos para outros de energias mais altas, através da sobreposição entre um orbital ligante e um não-ligante. Para o caso do 2-cloropropano, a hiperconjugação acontece quando o orbital $\sigma\text{C-H}$ se sobrepõe ao orbital $\sigma^*\text{C-Cl}$ (Figura 5), de forma que o carbono se torne menos eletrofílico com a deslocalização eletrônica para seu orbital.

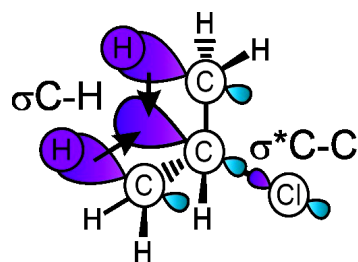


Figura 5. Hiperconjugação de orbitais $\sigma\text{C-H}$ e $\sigma^*\text{C-Cl}$ no 2-cloropropano.

Os três efeitos citados são boas ferramentas de análise no comportamento eletrofílico e nucleofílico das moléculas num geral. A polarização de ligações carbono-heteroátomo é bastante útil para a construção de compostos num geral, através da inserção ou remoção de átomos ou grupos de átomos.

O mecanismo de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$

O mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ é dito *concertado*. A ligação entre o nucleófilo e o carbono é formada enquanto a ligação C-X do

eletrófilo é rompida simultaneamente. Logo, o processo depende concomitantemente do nucleófilo e do eletrófilo. Como o ataque nucleofílico ocorre por trás do carbono numa ligação C-X, caso o átomo-alvo do eletrófilo seja um centro estereogênico, haverá uma inversão em sua configuração absoluta de *R* para *S*, ou de *S* para *R*, segundo as regras de Cahn-Ingold-Prelog [2], em um processo conhecido como *inversão de Walden*, sempre que a ordem de prioridade do nucleófilo for a mesma do grupo de saída.

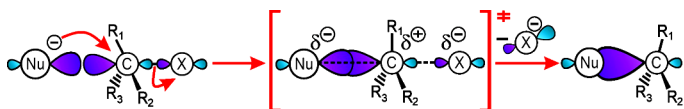


Figura 6. O mecanismo S_N2.

Este processo pode ser graficamente descrito levando-se em consideração a energia envolvida em cada etapa da reação.

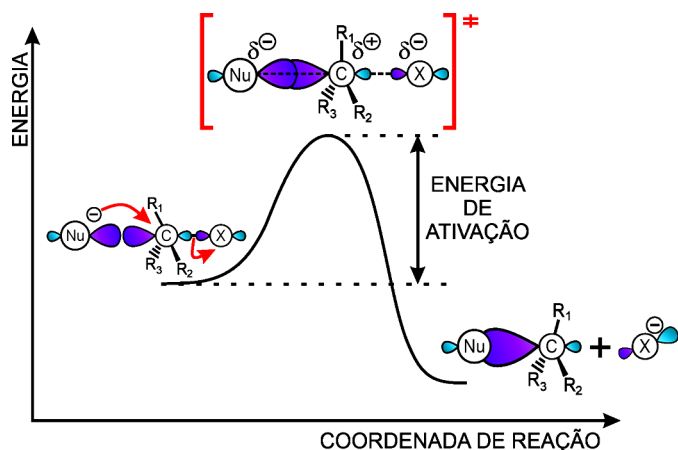


Figura 7. Representação gráfica de uma reação S_N2.

Visto que a interação entre um nucleófilo e uma ligação carbono-heteroátomo (C-X) ocorre em LUMO, diretamente no átomo que possui maior coeficiente de combinação linear de orbital atômico (ou seja, o carbono), para uma reação S_N2, em um determinado solvente, o ataque do nucleófilo a um substrato eletrofílico é realizado por trás do átomo de carbono, em uma direção oposta a X (etapa 1)[3], passando por um estado de transição em que é for-

mado um complexo dipolar de carbono pentacoordenado (etapa 2). A formação do intermediário é associada a uma elevada barreira energética, denominada energia de ativação da reação. Por fim, a transformação do intermediário reativo conduz à formação do produto, seguido da eliminação do grupo *abandonador* X (etapa 3).

Dependência múltipla entre nucleófilo e substrato

Reações S_N2 são processos descritos matematicamente por expressões em que a cinética da reação (descrita pela velocidade relativa, *veloc_{rel}*) depende simultaneamente da concentração do nucleófilo e do eletrófilo. A relação entre a velocidade de reação e as concentrações dos reagentes é dada por uma lei de velocidade, cuja constante de proporcionalidade é experimentalmente determinável (*K_{exp}*):

$$\text{veloc.}_{\text{rel}} = K_{\text{exp}} [\text{Nu}^{\ominus}] [\text{R}_3\text{CX}]$$

A equação (1) é uma expressão de segunda ordem – daí o nome da reação **S**ubstituição **N**ucleofílica de 2ª ordem (ou bimolecular) –, e mostra como as alterações na concentração do substrato e/ou do nucleófilo refletem em processos mais rápidos ou mais lentos.

Para melhor compreensão do mecanismo e da dependência entre a concentração das espécies com a velocidade relativa do processo, será explorada a síntese do (*S*)-2-butanol, realizada ao se empregar (*R*)-2-clorobutano – ou (*R*)-cloreto de isobutila, (*R*)-**i**Bu-Cl – e hidróxido de sódio. Nesta reação (Figura 8), o eletrófilo é o (*R*)-cloreto de isobutila, e o nucleófilo é o ânion *hidróxido*; o cátion *sódio*, por sua vez, não possui interferência significativa no processo reacional e é denominado íon espectador, presente, também, nos produtos da reação como contra-íon do cloreto.

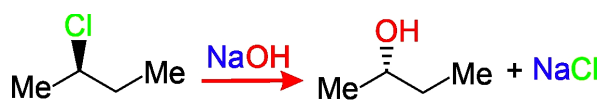


Figura 8. Equação de reação entre (*R*)-**i**BuCl e NaOH.

É possível verificar a **inversão de Walden** pela mudança na configuração absoluta do centro estereogênico do produto no mecanismo, como consequência da trajetória de ataque do nucleófilo ao substrato (Figura 9):

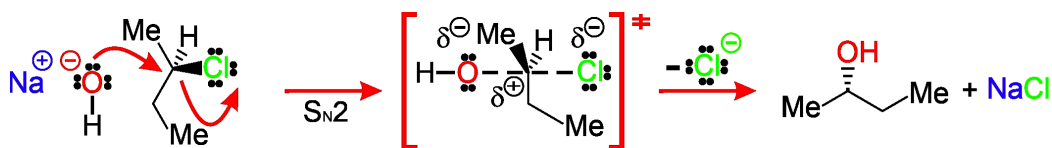


Figura 9. Mecanismo S_N2 para a síntese de (*S*)-2-butanol a partir de (*R*)-2-clorobutano.

As variações na cinética das reações S_N2 também podem ser exploradas com base nos valores da velocidade relativa ($veloc_{rel}$) mostrados na Tabela 4, obtidos através de alterações nas concentrações do substrato e/ou nucleófilo, considerando-se apenas a equação (1) como base para a análise.

Tabela 4. Dependência entre a velocidade relativa ($veloc_{rel}$) e as concentrações do eletrófilo e do nucleófilo.

(R)-iBu-Cl (mol L ⁻¹)	NaOH (mol L ⁻¹)	$veloc_{rel}$
1,00	1,00	1,00
2,00	1,00	2,00
2,00	4,00	8,00
6,00	0,50	3,00
0,25	4,00	1,00

Pode-se notar que um aumento na concentração do substrato e/ou do nucleófilo reflete numa alteração da taxa de formação do produto/ consumo do reagente: concentrações *mais elevadas* tornam o processo S_N2 *mais veloz*, enquanto concentrações *mais baixas* fazem com que a reação se processe de maneira *mais lenta*.

A estrutura do eletrófilo

O eletrófilo é a espécie química na qual está presente o átomo de carbono eletronicamente deficiente. Conforme discutido anteriormente, a velocidade da reação é sensível à natureza do eletrófilo e alterações em sua estrutura resultarão em mudanças significativas na dinâmica da reação. Para que a substituição nucleofílica aconteça, é necessário que o orbital antiligante (LUMO) envolvendo a ligação carbono-heteroátomo (σ^*_{C-X}) do eletrófilo seja suficientemente próximo energeticamente do orbital HOMO do nucleófilo.

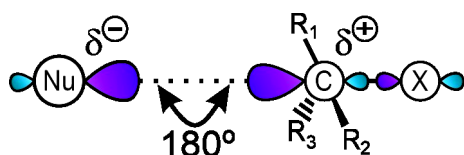


Figura 10. Representação de orbitais envolvidos em uma reação S_N2 .

A acessibilidade ao orbital LUMO depende do *impedimento estérico* causado pelos grupos substituintes (na Figura 10, representados pela sigla “R”) no átomo de carbono eletrofílico. Uma boa forma de analisar esse efeito é com base nos valores da velocidade relativa ($veloc_{rel}$) para um processo S_N2 entre o ânion cloreto (Cl^-) e diferentes brometos de alquila (Tabela 5), realizado por Karty e Melzer [5].

A partir dos valores obtidos [5], pode-se verificar a dependência entre a estrutura do substrato e a cinética da reação. A velocidade relativa do processo reduz significativa-

Tabela 5. Valores de $veloc_{rel}$ ao se variar o eletrófilo empregado na reação.

Substrato	Me-Br	Me-CH ₂ -Br	Me-CH(CH ₃)-Br	Me-C(CH ₃) ₂ -Br
	Brometo de Metila	Brometo de Etila	Brometo de Isopropila	Brometo de Terc-Butila
$veloc_{rel}$	4,0x10 ³	8,0x10	1,0	~0

Adaptado de Karty e Melzer [5].

mente ao se empregar substratos volumosos, como brometo de isopropila e brometo de terc-butila. Isso é decorrente do fato de que o acesso ao lóbulo do orbital antiligante localizado no átomo de carbono é dificultado conforme o impedimento estérico aumenta, o que aumenta a barreira de energia para o processo S_N2 e o torna mais lento. Além disso, uma quantidade maior de grupos alquila promove uma hiperconjugação mais intensa com o átomo de carbono eletrofílico, dificultando (ou até impedindo) a interação entre nucleófilo e eletrófilo.

Assim sendo, os melhores substratos a serem empregados em uma reação S_N2 são aqueles que apresentam os menores impedimentos estéricos, garantidos por grupos substituintes menores/menos volumosos ao entorno do átomo de carbono eletrofílico.

A natureza do nucleófilo

Boa parte da reatividade dos nucleófilos está relacionada à disponibilidade dos pares eletrônicos e à capacidade dessas espécies de estabilizarem a carga negativa. Experimentalmente, é possível verificar as mudanças provocadas na velocidade de uma reação S_N2 ao se reagir um substrato fixo com diferentes nucleófilos, como discutido por Clayden, Greeves e Warren [6] para a reação do brometo de metila processada em etanol anidro. A Tabela 6 mostra os valores de velocidade relativa do processo S_N2 ($veloc_{rel}$) para uma série de halogênios empregados como nucleófilos.

Tabela 6. Valores de $veloc_{rel}$ ao se empregar uma série de halogênios como nucleófilos.

Nucleófilo	$:F^-$	$:Cl^-$	$:Br^-$	$:I^-$
	Fluoreto	Cloreto	Brometo	Iodeto
$veloc_{rel}$	~0	1,1x10 ³	5,0x10 ³	1,2x10 ⁵

Adaptado de Clayden, Greeves e Warren [6].

Os resultados obtidos [6] mostram que a velocidade da reação S_N2 aumenta conforme são empregadas espécies que possuem camadas eletrônicas mais externas, sendo o fluoreto ($[He] 2s^2 2p^6$) o nucleófilo de *pior desempenho*, e o iodeto ($[Kr] 5s^2 5p^6$), o de *melhor desempenho*. Este comportamento está associado à polarizabilidade dos compostos utilizados, ou seja, à facilidade com que uma nuvem eletrônica é distorcida no espaço [7].

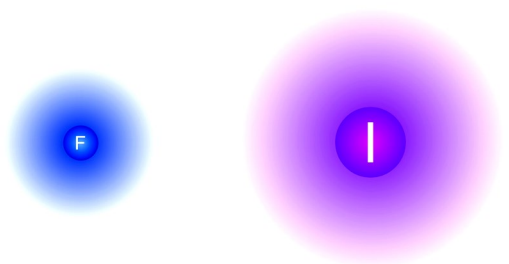


Figura 11. Representação comparativa dos raios iônicos dos íons Fluoreto e Iodeto.

Levando-se em consideração o tamanho dos haletos (raios iônicos de 1,33Å e 2,19Å para fluoreto e iodeto, respectivamente [8]), é possível observar que a dispersão espacial da nuvem eletrônica é maior no ânion iodeto (Figura 11), promovendo um acesso muito mais facilitado ao orbital antiligante da ligação carbono-bromo em uma reação S_N2 [6] do que ao se empregar fluoreto, que possui baixa polarizabilidade. Além disso, tendo em vista a eletronegatividade dos haletos utilizados, é importante destacar, também, que o favorecimento do processo depende da proximidade energética entre o orbital HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrófilo – neste caso, o orbital σ^*C-Br (Figura 12).

A nucleofilicidade de um composto também pode ser correlacionada com a capacidade de estabilização de carga, levando-se em consideração os efeitos estereoeletrônicos e seus respectivos valores de acidez e basicidade. A tabela 7 mostra as diferenças observadas na velocidade relativa do processo S_N2 para uma classe de nucleófilos oxigenados ao reagirem com o brometo de metila em etanol anidro.

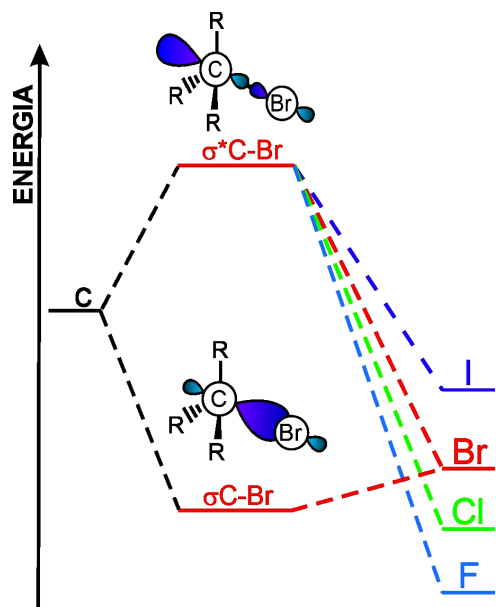


Figura 12. Representação da proximidade energética dos orbitais atômicos dos haletos nucleofílicos ao orbital antiligante de uma ligação C-Br.

Tabela 7. Valores de $veloc_{rel}$ ao se empregar uma série de compostos oxigenados como nucleófilos.

Nucleófilo	Água	Fenóxido	Etóxido
pKa (Nu-H)	-1,7	10,0	16,0
$veloc_{rel}$	1,0	$2,0 \times 10^3$	$6,0 \times 10^4$

Adaptado de Clayden, Greeves e Warren [6].

Baseando-se nessas informações, é possível notar uma variação significativa de velocidade da reação S_N2 ao se empregar água e fenóxido como nucleófilos. Isso decorre do fato de que, além do íon fenóxido ser um nucleófilo carregado (isto é: há uma disponibilidade maior de pares eletrônicos nucleofílicos), a dispersão de carga é dada através da **conjugação** entre os elétrons da estrutura alquílica e os do oxigênio, conforme mostrada na Figura 13.

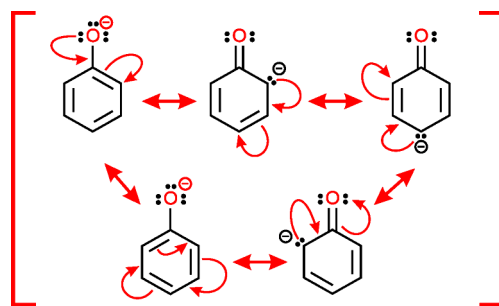


Figura 13. Ressonância no íon fenóxido.

Com a deslocalização de carga ao entorno da estrutura, a polarizabilidade do fenol se eleva, tornando-o um melhor nucleófilo. Este efeito pode ser facilmente avaliado com o auxílio de métodos computacionais que traçam um Mapa de Potencial Eletrostático (EPM, em inglês) na molécula analisada [9].

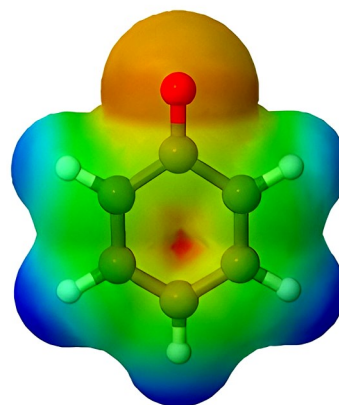


Figura 14. Mapa de potencial eletrostático no íon fenóxido [10].

As regiões com cores mais avermelhadas indicam maiores densidades eletrônicas, enquanto que, as cores mais azul-esverdeadas, indicam densidades menores (Figura 14). É possível observar que o centro do anel aromático apresenta uma coloração avermelhada – o que indica que há dispersão de carga proveniente do átomo de oxigênio.

Ao se utilizar etóxido como nucleófilo, observamos que a velocidade do processo S_N2 é ainda mais elevada, também justificável com base nos efeitos eletrônicos da estrutura empregada: a *hiperconjugação* provocada pelo grupo etila faz com que a densidade eletrônica se torne muito mais localizada no átomo de oxigênio – em conjunto com a elevada eletroafinidade do mesmo – o que faz com que os pares eletrônicos sejam atraídos por eletrófilos no meio, tornando o etóxido um forte nucleófilo. Seguindo esse mesmo raciocínio, também é possível concluir que, para uma classe de nucleófilos de mesmo átomo, a nucleofilicidade aumenta conforme a basicidade também se eleva, mostrado na Tabela 7 com os valores de pKa dos nucleófilos oxigenados.

Com isso, para que uma reação S_N2 se processe de maneira adequada, é necessário que sejam empregados nucleófilos fortes, tal que:

1. Bases conjugadas (espécies com carga negativa) serão nucleófilos melhores que os respectivos ácidos (espécies neutras).
2. Para uma série de compostos com centros nucleofílicos distintos, o melhor nucleófilo será aquele que possuir o átomo mais polarizável como centro nucleofílico (maior polarizabilidade, maior densidade eletrônica).
3. Para uma série de compostos cujo centro nucleofílico é o mesmo, o melhor nucleófilo será aquele que possuir uma maior basicidade.

O grupo abandonador

Também chamado de *grupo de saída* ou *nucleófilo*, o grupo abandonador constitui uma classe de átomos ou grupo de átomos que deixarão o substrato através da clivagem de uma ligação química com o carbono eletrofílico (normalmente, uma *clivagem heterolítica*) promovida por um nucleófilo. Usualmente, são formados por espécies de elevada eletronegatividade, que retém o par eletrônico da ligação C-X clivada para si; portanto, para que um grupo abandonador seja considerado adequado, é necessário que haja uma boa estabilização de carga negativa. Como todo grupo de saída também pode ser considerado uma base conjugada de um ácido de Brønsted, os valores associados ao pKa de cada composto também fornecem um parâmetro de avaliação da estabilidade relativa do ânion correspondente [6], tal que, quanto maior o valor de pKa do ácido correspondente, menor a capacidade de sua base conjugada atuar como bom grupo abandonador.

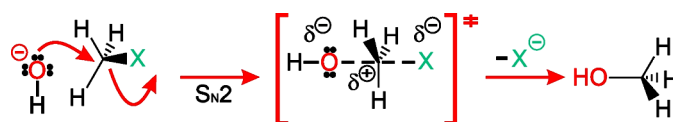


Figura 15. Mecanismo de substituição nucleofílica via S_N2 em um substrato. Adaptado de Karty e Melzer [5].

Na reação mostrada na Figura 15, adaptada de Karty e Melzer [5], emprega-se um hidróxido como nucleófilo e um substrato alquílico simples como eletrófilo, para se avaliar somente os efeitos do grupo abandonador (X) na velocidade do processo S_N2 , como indicado na Tabela 8.

Tabela 8. Valores de $veloc_{rel}$ ao se variar o grupo abandonador.

Grupo Abandonador (X)	$veloc_{rel}$	pKa(X-H)
 Amideto	~0	~16
 Cloreto	1	-7
 Iodeto	150	-10
 Tosilato	300	-2,8

Adaptado de Karty e Melzer [5].

Com base nos dados obtidos [5], é possível estabelecer uma relação entre a cinética S_N2 e o grupo abandonador, levando-se em consideração algumas constatações já realizadas anteriormente neste artigo.

No caso dos haletos, espécies com maior raio atômico apresentam ligações mais longas e, portanto, mais fracas. Com o orbital LUMO do átomo de carbono mais difuso, permitem uma melhor dispersão de carga no espaço, reduzindo a repulsão e facilitando a clivagem heterolítica, além de melhor estabilização do grupo de saída (bases de Brønsted mais fracas).

Analogamente, compostos que apresentam *efeitos eletrônicos estabilizantes* – como elevada conjugação, no caso dos íons Tosilato – permitem uma melhor dispersão de carga e atuam como melhores grupos abandonadores.

Já para o caso de *bases conjugadas muito fortes*, como os íons amideto ($pK_{aNH_2} \sim 38$), a estabilização da carga é pouco eficaz, promovendo um aumento na barreira energética da reação e tornando-a menos favorável de ocorrer, refletindo em valores de $veloc_{rel}$ muito baixos, ou seja, o processo S_N2 é *desfavorecido*.

Por fim, também é importante destacar a *não-reversibilidade* desse processo. Neste caso, como se emprega o íon hidróxido como nucleófilo, devido ao elevado valor do $pK_{aH_2O} = 15,7$, a eliminação dos íons HO^- é *inviável*, devido à baixa estabilização da espécie como grupo abandonador, caracterizada como uma base forte.

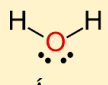
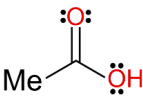
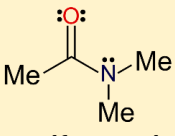
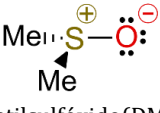
Assim, para favorecer a reação S_N2 , é necessário que o grupo abandonador seja uma *base fraca*, de modo que *estabilize satisfatoriamente sua carga negativa*.

O solvente

Levando-se em consideração que uma reação S_N2 se processa, em sua maioria, em meios contendo espécies polares, o solvente empregado no sistema deve ser tal que apresente, também, uma polaridade adequada.

Os solventes, além de serem classificados como *polares* e *apolares*, também podem ser separados entre *próticos* (apresentam ligações X-H ionizáveis, em que X é um heteroátomo, como oxigênio, enxofre ou nitrogênio) e *apróticos* (não apresentam ligações X-H ionizáveis).

Tabela 9. Exemplos de solventes.

Solvente	Tipo de solvente
 Água	Polar Prótico
 Ácido Acético	Polar Prótico
 N,N-Dimetilformamida(DMF)	Polar Aprótico
 Dimetilsulfóxido(DMSO)	Polar Aprótico

A escolha de um solvente adequado deve ser cautelosa para que não comprometa a reatividade das espécies no sistema, uma vez que os efeitos de solvatação dos reagentes e dos produtos envolvem interações intermoleculares [5] com os orbitais de fronteira das espécies no meio reacional, podendo alterar drasticamente a dinâmica do processo S_N2 . Esses comportamentos podem ser avaliados ao se processar uma reação química em diferentes tipos de solvente.

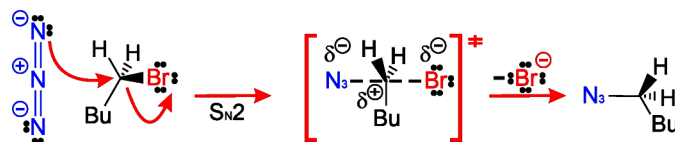


Figura 16. Reação S_N2 entre o ânion azoteto e 1-bromobutano [5].

A reação mostrada na Figura 16 é discutida por Karty e Melzer [5] e emprega o ânion azoteto como nucleófilo e 1-bromobutano como eletrófilo, sendo realizada em diferentes solventes, com o intuito de avaliar as mudanças na velocidade relativa do processo, mostradas na tabela a seguir.

Tabela 10. Valores de $veloc_{rel}$ em diferentes solventes.

Solvente	$veloc_{rel}$
Metanol (polar prótico)	1
Água (polar prótico)	7
DMSO (polar aprótico)	1300
DMF (polar aprótico)	2800

Adaptado de Karty e Melzer [5].

A solvatação de um íon ocorre de modos diferentes a depender do solvente empregado. Como a interação entre nucleófilo e substrato é de extrema importância para o progresso de uma reação S_N2 , em meios *polares próticos*, os orbitais HOMO do nucleófilo podem interagir com o orbital antiligante de uma ligação X-H do solvente através de uma intensa interação intermolecular – a *ligação de hidrogênio* – resultando, em alguns casos, em um *prototropismo* entre a espécie e o solvente. Isso pode ser observado na presença de metanol e água, o que justifica o baixo valor registrado para a constante cinética relativa de reação nesses solventes.

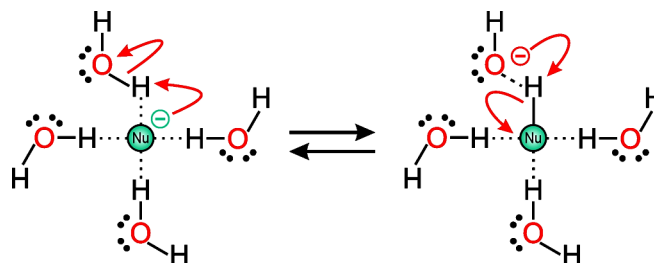


Figura 17. Esquema de prototropismo entre nucleófilo e solvente polar prótico.

Quando isso acontece, a nucleofilicidade da espécie é reduzida devido à elevada estabilização de carga [5] pela protonação do nucleófilo, prejudicando a interação com o substrato e reduzindo a eficiência do processo S_N2 .

Por outro lado, em solventes polares apróticos, a solvatação mantém o contra-íon do nucleófilo em uma rede dipolar de moléculas através de interações do tipo íon-dipolo, liberando o nucleófilo para interação com o eletrófilo, permitindo que a reação S_N2 se processe. Esse comportamento é refletido nos elevados valores velocidade relativa ($veloc_{rel}$) observados ao serem empregados DMSO e DMF como solventes. Logo, para um processo S_N2 , o solvente empregado deve ser preferencialmente polar aprótico.

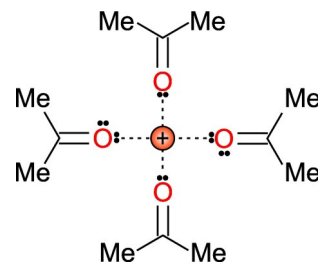


Figura 18. Solvatação de cátion em solvente polar aprótico.

A reação S_N2 em processos biológicos

O aminoácido L-metionina participa da transferência enzimática de um grupo metila em processos biossintéticos de adição C1 (Figura 19), proporcionada através da ativação do composto em um forte agente de metilação, S-adenosilmetionina (SAM ou AdoMet, em inglês), com gasto de ATP [11]. Este processo ocorre via reação S_N2 , através de um ataque nucleofílico do átomo de enxofre presente no aminoácido L-metionina (Figura 19.1) no C5 na estrutura da ribose (Figura 19.2). Na presença da enzima metionina-adenosil-transferase (MAT, 19.3), a reação é catalisada, resultando na expulsão de trifosfato inorgânico (iPPP, Figura 19.4) – que é enzimaticamente hidrolisado para pirofosfato (iPP) e ortofosfato (iP) (Figura 19.5) [11] – e geração de S-adenosilmetionina (Figura 19.6).

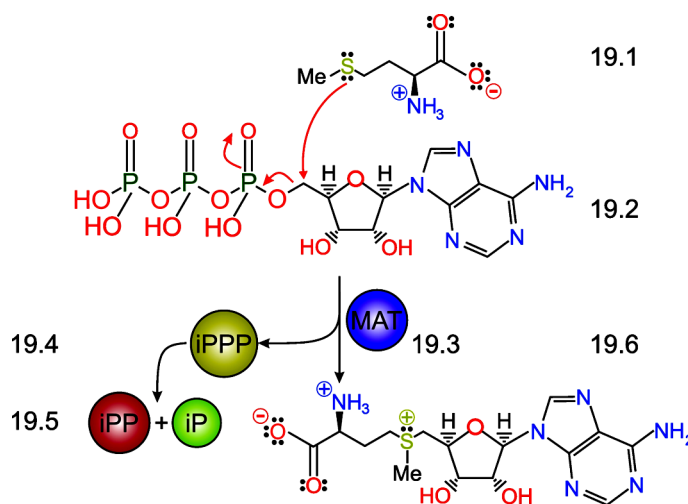


Figura 19. Síntese de SAM. Fonte. Adaptado de Lin [11].

A geração do íon sulfônio faz com que o átomo de carbono da metila se torne ainda mais eletrofílico, aumentando as chances de uma reação de metilação ocorrer (Figura 20) – especialmente na presença de nucleófilos oxigenados ou nitrogenados – e neutralizando o íon sulfônio, indicando que o processo é termodinamicamente favorecido [11]. Nessa reação, a S-adenosilmetionina (Figura 20.1) é convertida em S-Adenosil-homo-cisteína (Figura 20.2) havendo, também, a geração de um composto metilado (20.3).

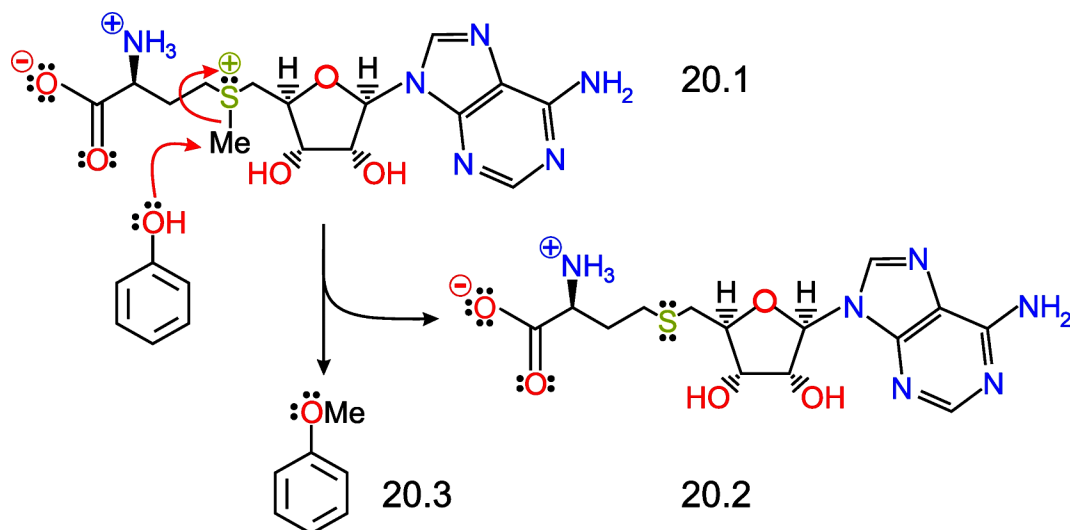


Figura 20. Reação de metilação a partir de AdoMet. Adaptado de Lin [11].

Considerações finais

Neste artigo, foram exploradas como as variações no nucleófilo, grupo abandonador, substrato e solvente afetam a velocidade das reações S_N2 , auxiliando o estudante a compreender melhor como esse mecanismo ocorre através de associações entre a teoria aprendida em sala de aula e a interpretação de dados experimentalmente obtidos, para que a compreensão dos fatores que influenciam as reações S_N2 se torne mais claro.

Os tópicos abordados no decorrer do artigo não se limitam somente às considerações e reflexões propostas, mas servem como base para que o estudante desenvolva uma linha de pensamento crítico ao se deparar com uma situação que envolva um dos primeiros e mais fundamentais mecanismos na Química Orgânica.

Referências

- 1- **Fukui K, Yonezawa T, Nagata C, Shingu H.** Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *J. Chem Phys.*, 1954, 22:1433-1442.
- 2- **Cahn RS, Ingold C, Prelog V.** Specification of molecular chirality. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1966, 5: 385-415.
- 3- **Mikosch J, Trippel S, Eichhorn C, Otto R, Lourderaj U, Zhang JX, Hase WL, Weidemüller M, Wester R.** Imaging nucleophilic substitution dynamics. *Science*, 2008, 319 (5860): 83-186.
- 4- **Gutowski, MS, Autrey, T.** Hydrogen gets onboard. *Chem. World*, 2006. Disponível em: <https://www.chemistryworld.com/features/hydrogen-gets-on-board/3004633.article>. Acesso em 16 de janeiro de 2023.
- 5- **Karty J, Melzer M.** Organic chemistry: Principles and mechanisms, 2nd ed., W.W Norton Company, New York, NY, 2014, Caps. 8 e 9.
- 6- **Clayden J, Greeves N, Warren S.** Organic chemistry, 2nd ed., Oxford University Press, New York, NY, 2012, Cap. 15.
- 7- **Ebnesajjad S.** Introduction and adhesion theories. In: *Handbook of Adhesives and Surface Preparation*, 2011: 3-13.
- 8- **Lide DR, Frederikse FPR.** CRC Handbook of Chemistry and Physics, 1966.
- 9- **Lamoureux G, Árias-Alvarez C.** Grids to illustrate induction and resonance effects: electrophilic aromatic substitution. *ChemRxiv*. 2020. Disponível em: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74816337d6c924fe274a0>. Acesso em 10 de fevereiro de 2023.
- 10- **Kennepohl D, Clark J, Farmer S.** Properties of Alcohols and Phenols, Disponível em: <https://chem.libretexts.org/@go/page/337963>. Licensed [CC BY-SA 4.0](#). Acesso em 28 de fevereiro de 2023.
- 11- **Lin, H.** *Bioorg. Chem*, 2011, 39:161-170.