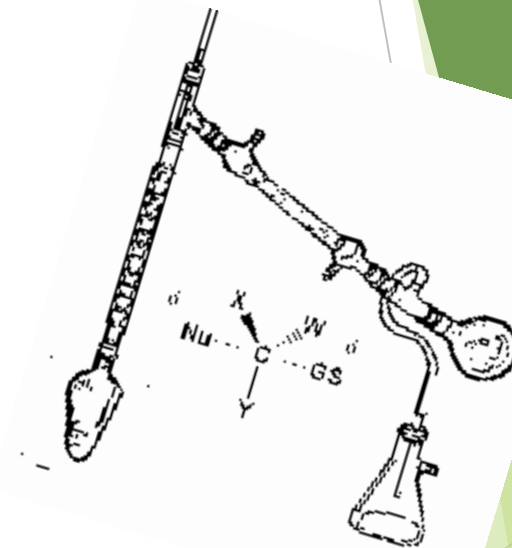




República Bolivariana de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Educación
U.E. Colegio "Santo Tomás de Villanueva"
Departamento de Ciencias
Cátedra: Química Orgánica
5° Año



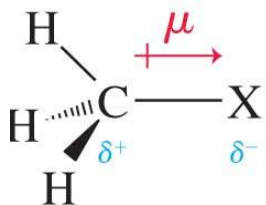
Tema X: Reacciones de Sustitución Nucleofílica Alifática



Prof. Luis E. Aguilar R.

Polarización del enlace en el haluro de alquilo

En un haluro de alquilo el átomo de halógeno está enlazado a un átomo de carbono con hibridación sp^3 . El halógeno es más electronegativo que el carbono, y el enlace C-X está polarizado con una carga parcial positiva en el carbono y una carga parcial negativa en el halógeno



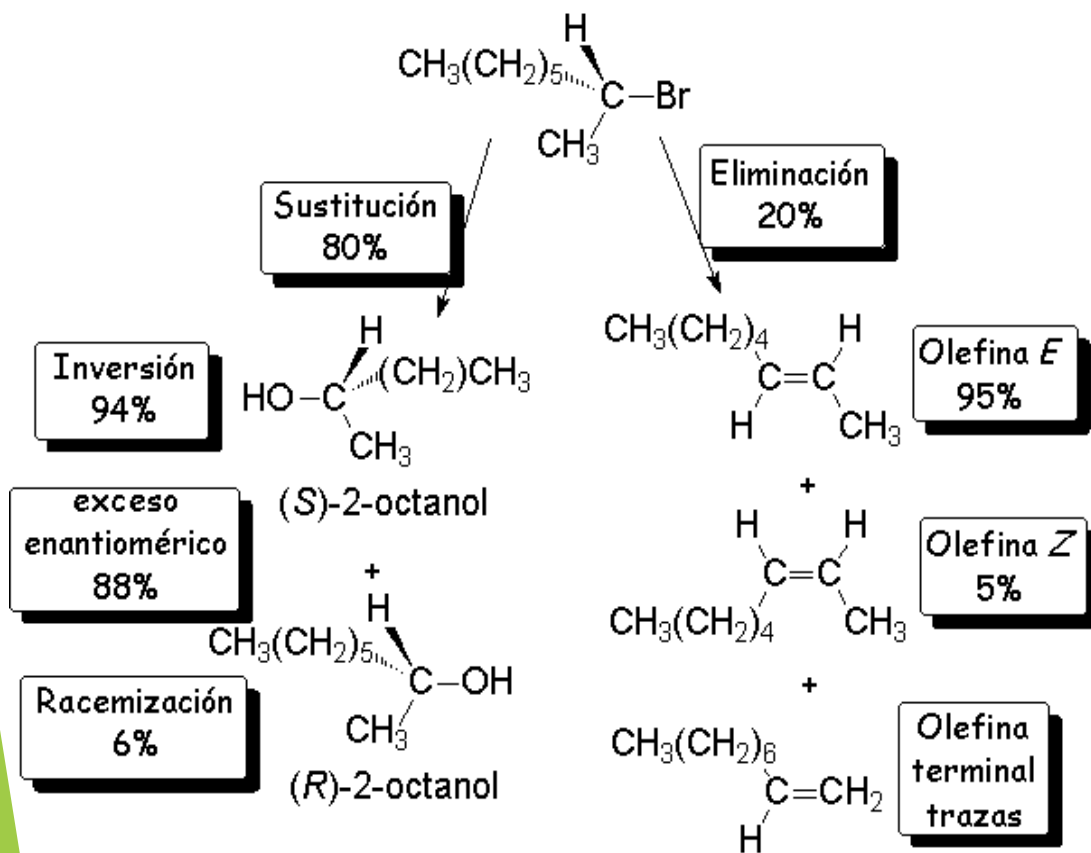
$$\mu = 4.8 \times \delta \times d$$

donde δ es la carga y d la longitud de enlace

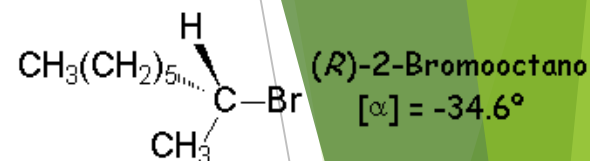
Cuanto más electronegativo es el átomo de halógeno, mayor es la polarización entre el enlace carbono-halógeno.

Introducción

Resultado del ataque con NaOH al (*R*)-2-Bromooctano puro



Experimento



Un alcohol + varios alquenos
80% + 20%
[α] = +9° [α] = 0°

Cuando se duplica la concentración de HO[⊖] de haluro de partida se dobla la velocidad a la que se produce el alcohol

Datos encontrados en un "Handbook" de Química Orgánica:

(*S*)-(+)-2-Octanol [α] = +9.5°

(*R*)-(-)-2-Octanol [α] = -9.5°

Interpretación del experimento

Introducción

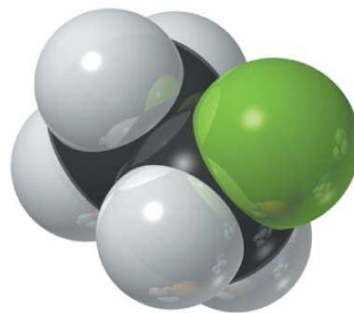
Estos resultados permiten hacer las siguientes deducciones:

- El halógeno se ha sustituido por un grupo OH en su mayor parte.
- El halógeno se ha eliminado en una pequeña parte. Este proceso parece complejo porque se forma una mezcla de varios alquenos u olefinas.
- La configuración del alcohol es mayoritariamente S, la contraria del haluro de alquilo de partida. Por tanto, la reacción de sustitución se ha producido mayoritariamente con **inversión** de la configuración.
- Se ha obtenido una pequeña cantidad de alcohol R, lo que sugiere que ha ocurrido un pequeño porcentaje de **racemización**.
- La velocidad de reacción depende de los dos reactivos, haluro de alquilo y nucleófilo. Ambos deben intervenir en la **etapa limitante de la velocidad**.

Representaciones con modelos CPK de los haluros de alquilo

Representaciones con modelos CPK de los haluros de alquilo. Los halógenos más pesados son más voluminosos, con áreas superficiales mucho más grandes

La electronegatividad aumenta hacia la derecha y hacia arriba en la tabla periódica. El tamaño aumenta hacia la derecha y hacia abajo, por lo que el tamaño de los halógenos incrementa en el orden de $F < Cl < Br < I$.



fluoruro de etilo, $pe = -38^{\circ}C$



cloruro de etilo, $pe = 12^{\circ}C$

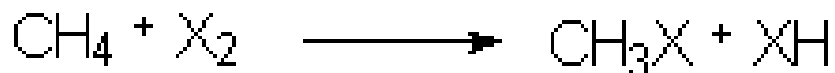


bromuro de etilo, $pe = 38^{\circ}C$



yoduro de etilo, $pe = 72^{\circ}C$

HALOGENACIÓN DE ALCANOS

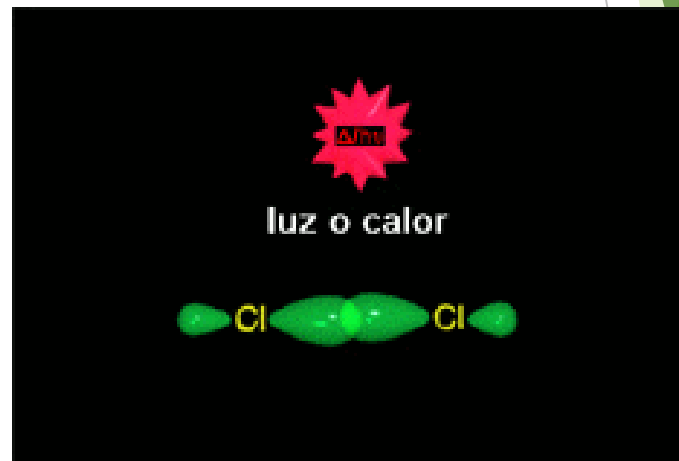


Entalpía de reacción de los diferentes halógenos

F	Cl	Br	I
-103	-25	-7	+13

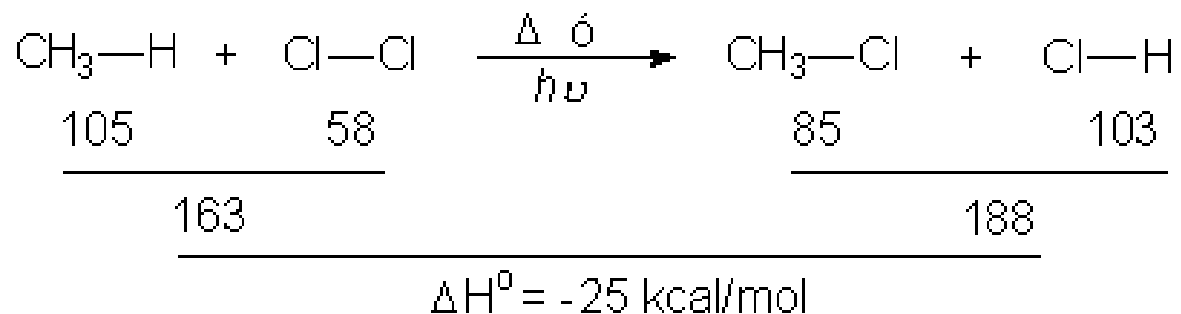
Las reacciones de alcanos con cloro y bromo transcurren a velocidades moderadas y son fáciles de controlar; las reacciones con flúor a menudo son demasiado rápidas y es difícil controlarlas. El yodo o no reacciona o lo hace lentamente.

Las reacciones del cloro y el bromo con los alcanos no ocurren en la oscuridad, son reacciones fotoquímicas, catalizadas por la luz ultravioleta



Son reacciones de sustitución que transcurren a través de radicales libres

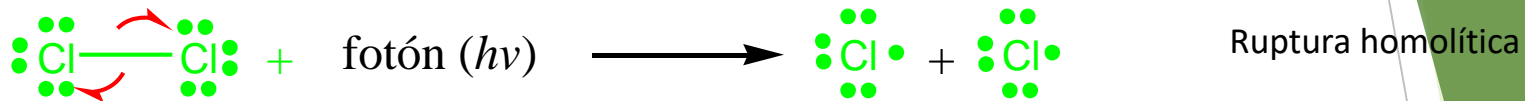
CLORACIÓN DEL METANO



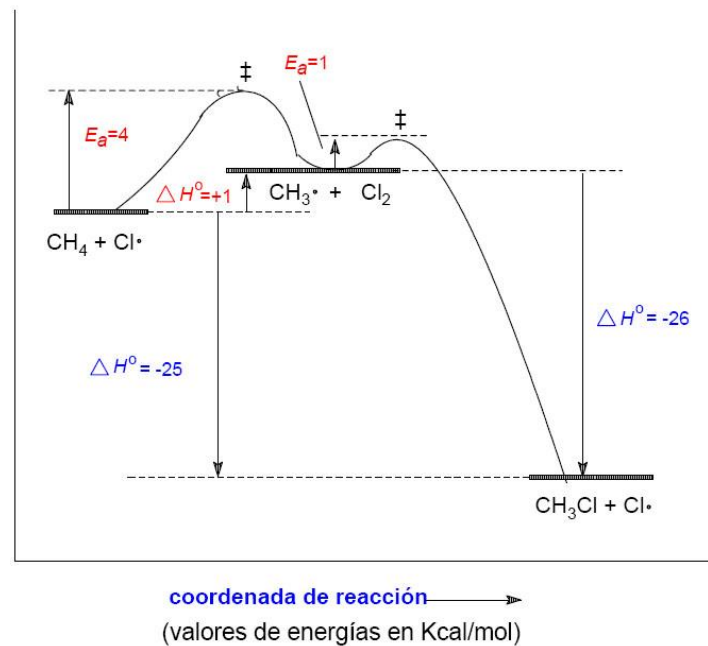
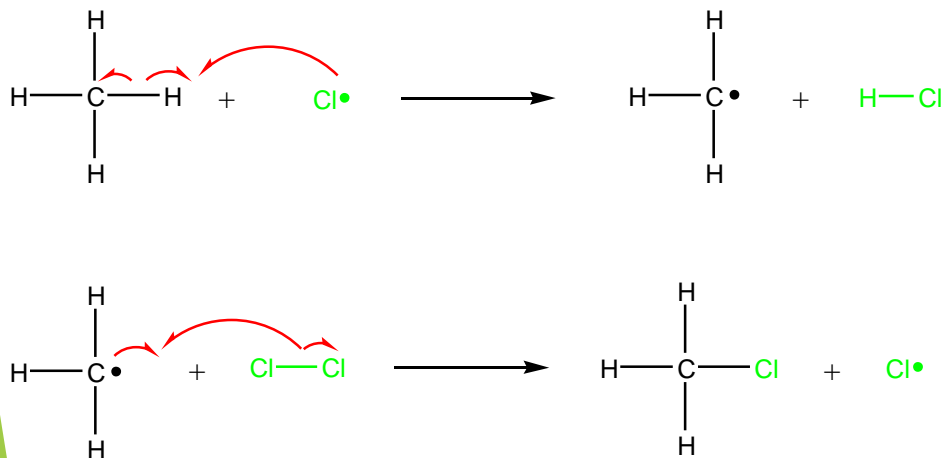
a pesar de ser **exotérmica**, la reacción no se produce espontáneamente: se necesita irradiar la mezcla de los gases con luz ultravioleta o “calentar” a 300°C. ¿Por qué?

Mecanismo de la reacción de halogenación

1º etapa: Iniciación



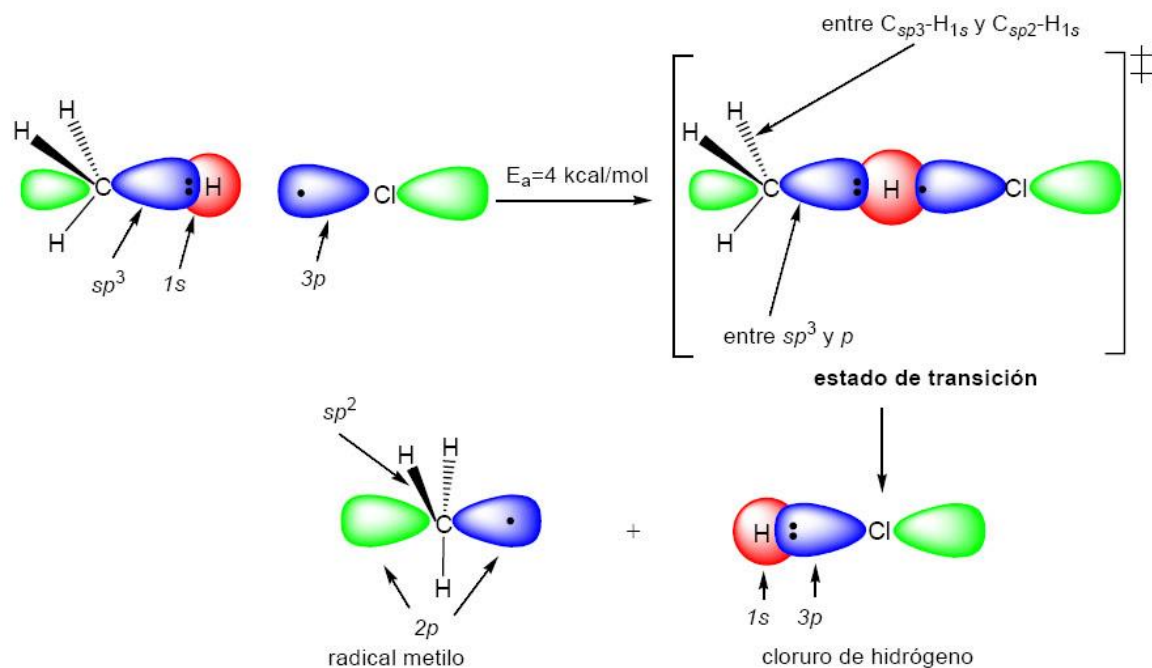
2º etapa: Propagación



Descripción del estado de transición de la reacción de halogenación.

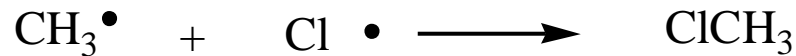
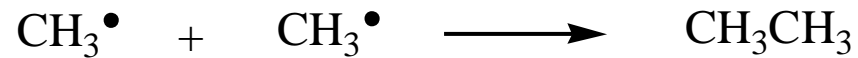


El grupo metilo empieza a aplanarse



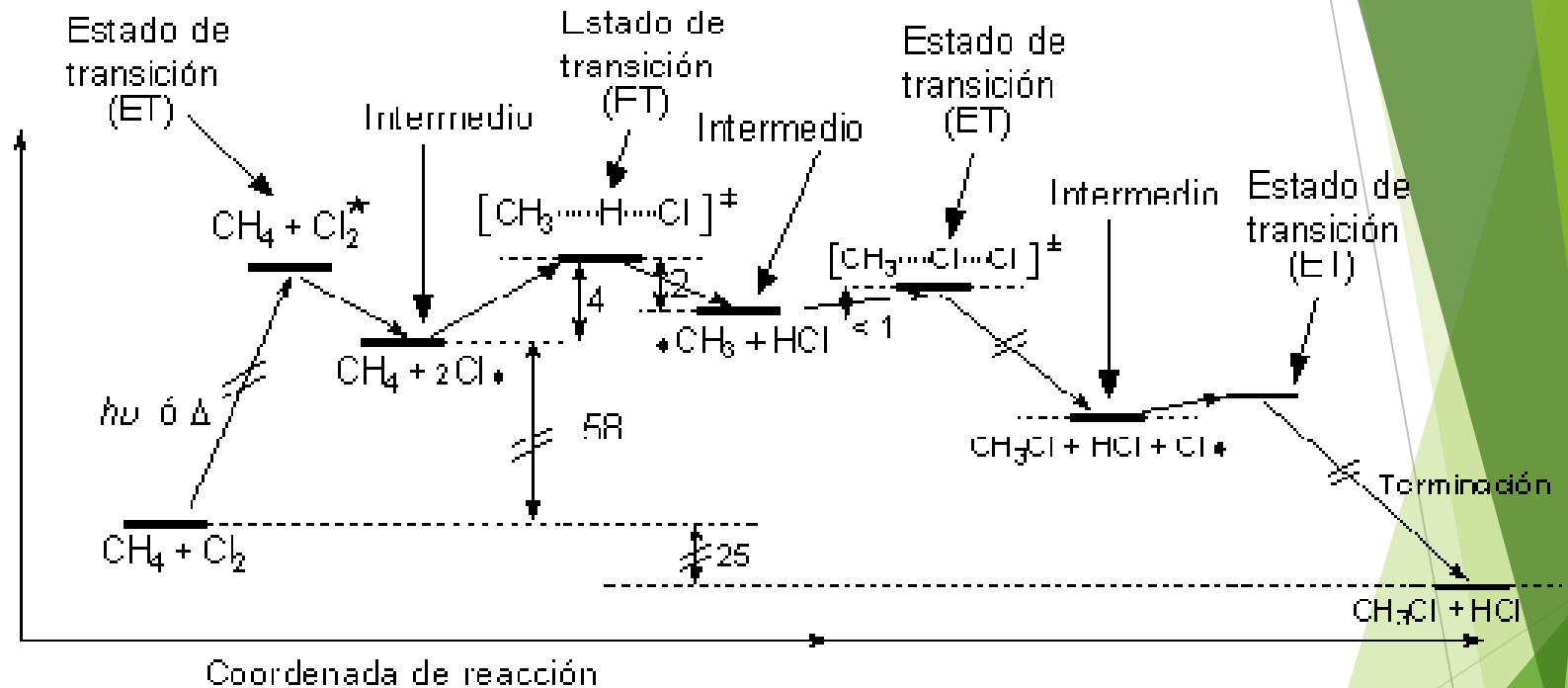
El orbital del cloro solapa con el orbital $1s$ del hidrógeno y la repulsión electrónica provoca una disminución del solapamiento entre el orbital $1s$ del hidrógeno y el orbital sp^3 del carbono. El enlace comienza a alargarse, el átomo de carbono va teniendo menos demanda de carácter s y utiliza este orbital en el enlace con los otros átomos de hidrógeno. Se produce la **rehibridación progresiva de sp^3 a sp^2** .

3º etapa: Terminación



Los radicales pueden colapsar entre sí con lo que evitan la deficiencia electrónica. Pero, como son especies que están en muy baja concentración por ser difíciles de producir y muy reactivas, la probabilidad de que colapsen es muy baja. Sin embargo, la obtención de trazas de etano prueba la formación del radical $\cdot\text{CH}_3$ y apoya el mecanismo propuesto.

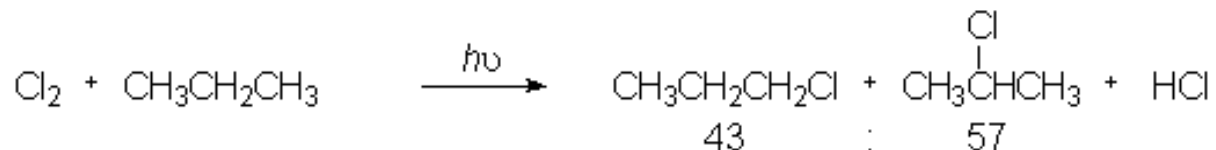
Mecanismo completo de la cloración del metano



HALOGENACIÓN DE ALCANOS SUPERIORES

Cloración del Propano

En el caso del propano hay dos tipos de hidrógenos: 6 primarios y 2 secundarios. ¿Qué ocurre al hacerlo reaccionar con cloro?

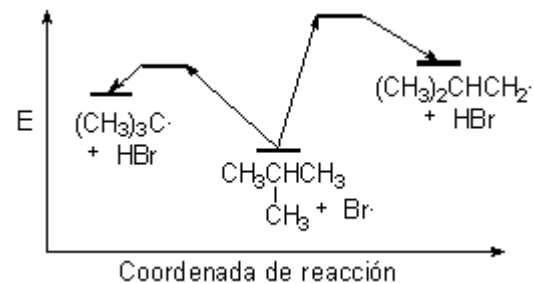
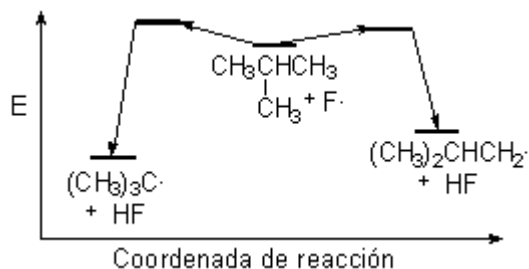
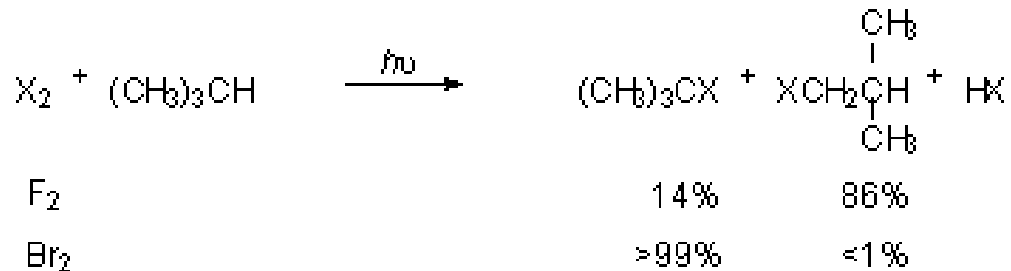


¡ el cloruro de isopropilo se produce en mayor proporción a pesar de que el número de hidrógenos primarios es mayor que el de secundarios !

Explicación:

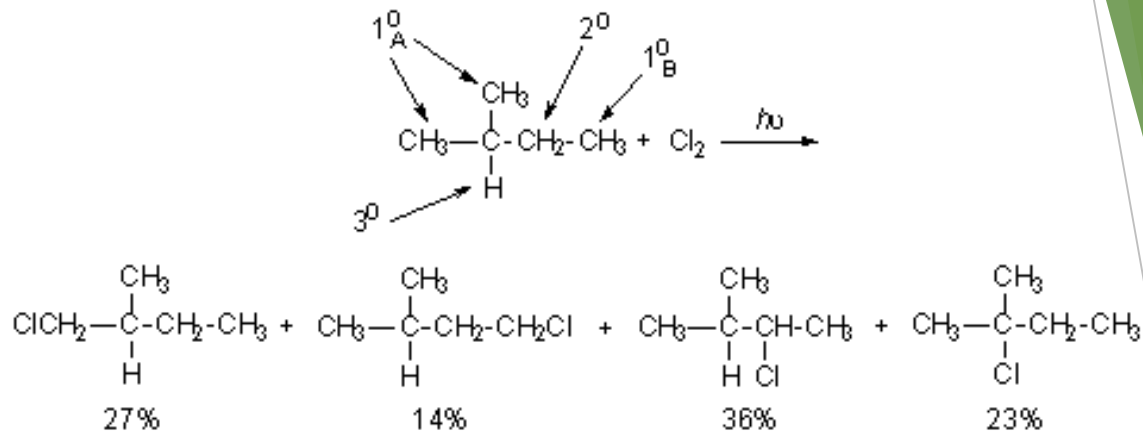
Los radicales secundarios son más estables que los primarios

Fluoración y Bromación del 2-metilpropano



La reacción de fluoración es exotérmica y por tanto el estado de transición está más próximo a los reactivos en energía y estructura por lo que la reacción es poco selectiva.

Cloración del 2-metilbutano



El orden de reactividad resulta ser **3° > 2° > 1° metilo** (orden creciente)

Más fácil y rápido se desprende un H : **3° > 2° > 1° metilo** , ya que la energía de activación es menor en H: **3° > 2° > 1° metilo**

Se forma primero la halogenación en C: **3° > 2° > 1° metilo**

Desgraciadamente, la cloración de alcanos da lugar en general a mezclas complejas y la reacción carece de utilidad sintética

UTILIDAD SINTÉTICA DE LA HALOGENACIÓN DE ALCANOS

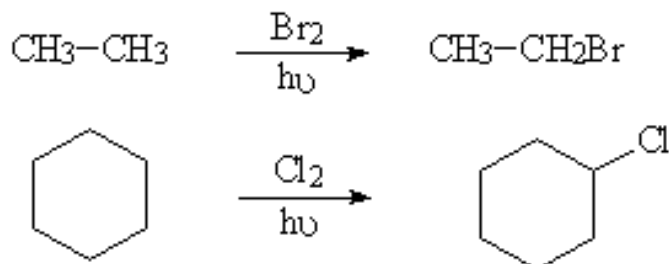
Enlace	F.	Cl.	Br.
$\text{RCH}_2\text{-H}$ (primario)	1	1	1
$\text{R}_2\text{CH-H}$ (secundario)	1,2	3,9	80
$\text{R}_3\text{C-H}$ (terciario)	1,4	5,0	1700



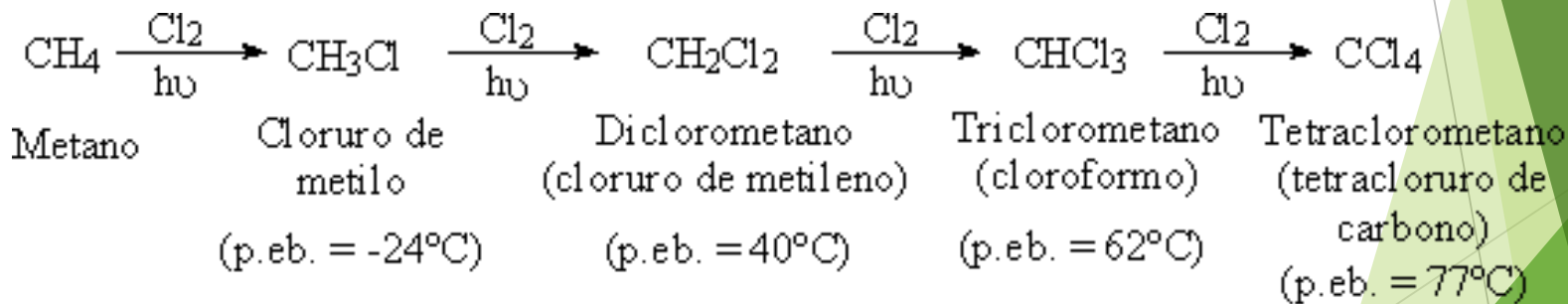
Reactividad relativa de los halógenos frente a los alcanos

Ventajas	Reactivo	Inconvenientes
	F_2	El F_2 es caro y corrosivo Las reacciones son violentas
El Cl_2 es barato	Cl_2	Selectividad baja Problemas de perhalogenación
El Br_2 es líquido y más fácil de manejar. Es altamente selectivo	Br_2	El Br_2 es relativamente caro
	I_2	Termodinámica en contra

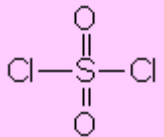
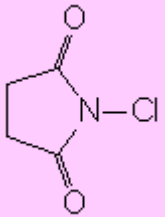
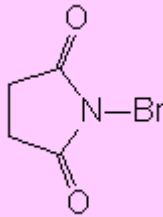
La halogenación de alcanos es especialmente útil para aquellos alcanos que sólo tienen un único tipo de hidrógeno:



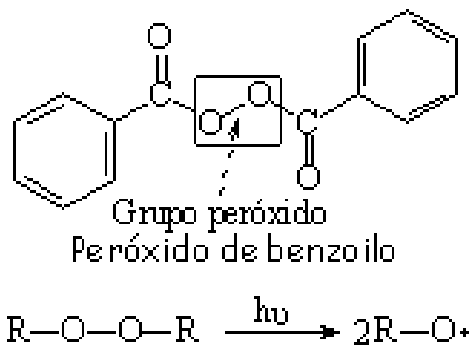
Si el alcano se encuentra con un exceso de halógeno (y no al revés), se obtienen mezclas de **alcanos polihalogenados**:



Normalmente no se utilizan directamente los halógenos sino otros reactivos que son capaces de dar radicales mucho más fácilmente:

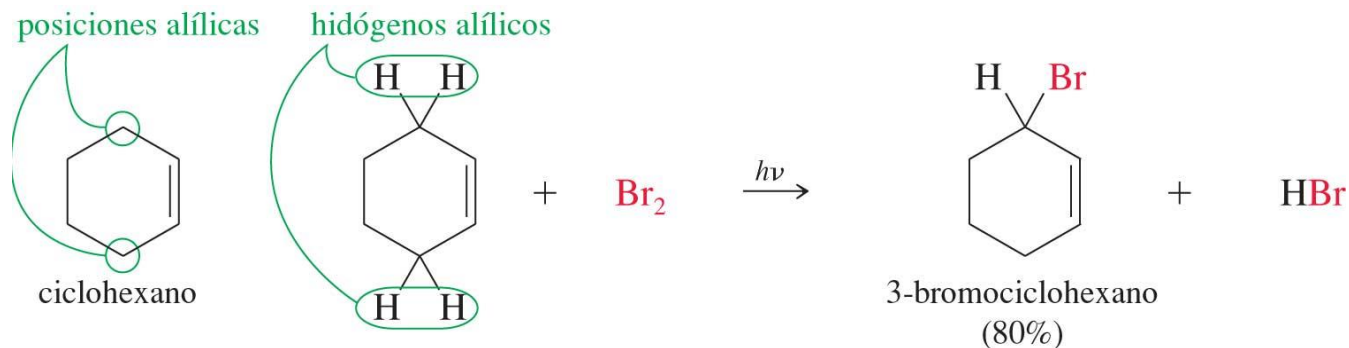
		
Cloruro de sulfurilo (p.eb. 69°C)	<i>N</i> -clorosuccinimida (p.f. 148°C)	<i>N</i> - bromosuccinimida (p.f. 180-183°C)

Además, se utilizan compuestos iniciadores de radicales que rebajan la energía de activación de la etapa de iniciación:



Halogenación alílica

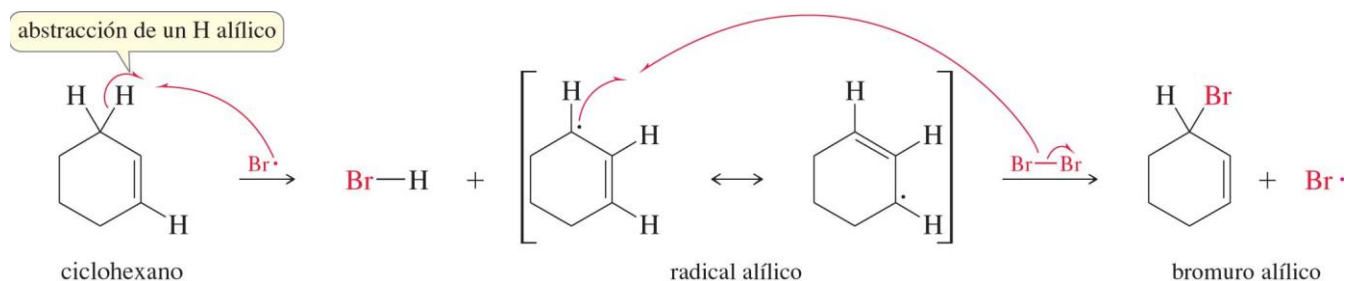
La bromación del ciclohexano da lugar a un buen rendimiento de 3-bromociclohexano, donde el bromo ha sustituido a un hidrógeno alílico del átomo de carbono próximo al doble enlace.



Cuando se utilizan bajas concentraciones de bromo, las posiciones alílicas son bromuradas selectivamente.

Mecanismo de bromación alílica

Esta bromación alílica selectiva se produce porque el intermedio alílico está estabilizado por resonancia. La abstracción de un átomo de hidrógeno alílico da lugar a un radical alílico estabilizado por resonancia. Este radical reacciona con Br_2 , regenerando un radical bromo.

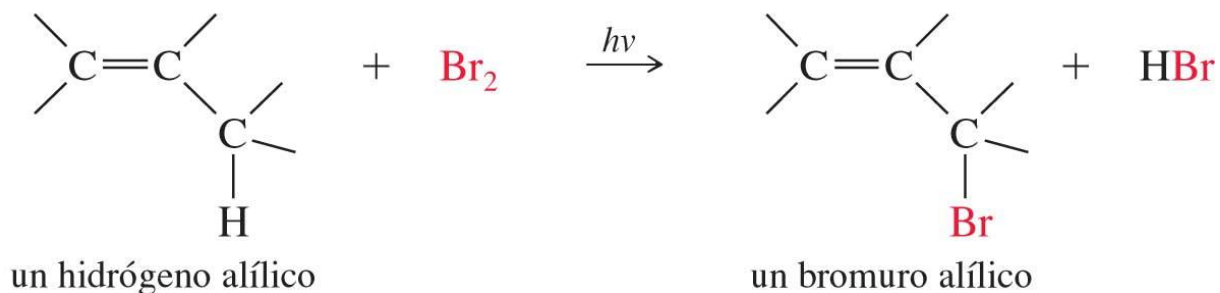


La bromación alílica se produce a través de un mecanismo radical que da lugar a un radical alílico. Los radicales alílicos están estabilizados por resonancia con el enlace pi próximo a ellos.

Reacción total: bromación alílica

Esta bromación alílica selectiva se produce porque el intermedio alílico está estabilizado por resonancia. La abstracción de un átomo de hidrógeno alílico da lugar a un radical alílico estabilizado por resonancia. Este radical reacciona con Br_2 , regenerando un radical bromo.

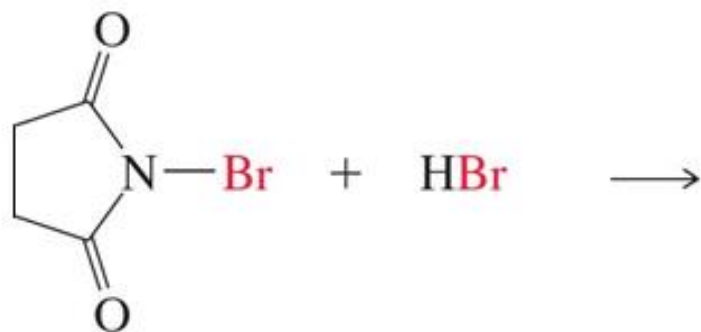
Reacción total



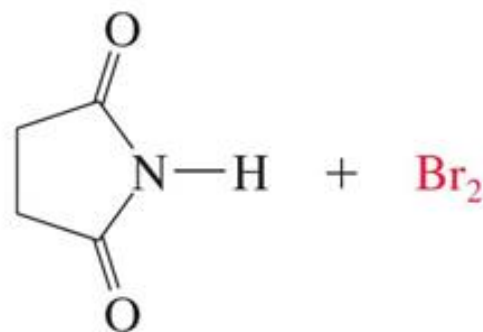
Cuando se utilizan bajas concentraciones de bromo, las posiciones alílicas son bromuradas selectivamente.

N-bromosuccinimida (NBS)

Se debe evitar una concentración grande de bromo, ya que el bromo se puede adicionar al doble enlace . Con frecuencia se utiliza la *N*-bromosuccinimida como fuente de bromo en la bromación radicalica, ya que se combina con el subproducto HBr y genera una baja concentración de bromo.



N-bromosuccinimida (NBS)



regenera una baja concentración de Br₂

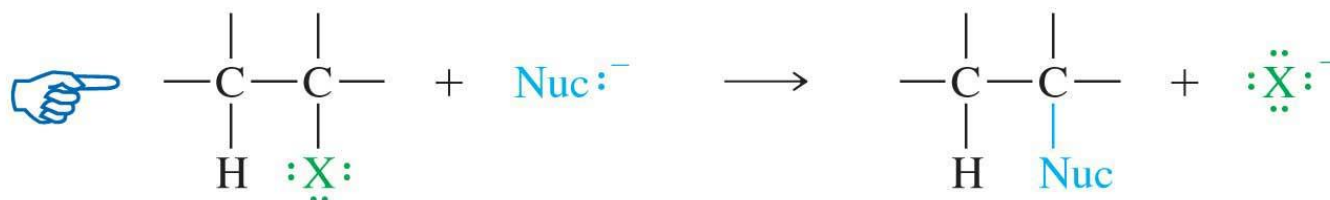
NBS es una forma sencilla de asegurarse una baja concentración de bromo

Sustitución nucleofílica y reacciones de eliminación

- Los haluros de alquilo se convierten fácilmente en otros grupos funcionales. El átomo de halógeno puede salir con su par de electrones de enlace para formar un ión haluro estable; se dice que un haluro es un buen grupo saliente.
- Cuando otro átomo reemplaza al ión haluro, la reacción es una sustitución.
- Si el ión haluro abandona la molécula junto con otro átomo o ión (con frecuencia el H^+), la reacción es una eliminación
- En una reacción de sustitución nucleofílica, el átomo de haluro se sustituye por un nucleófilo.
- En una reacción de eliminación, el haluro se "elimina" de la molécula después de la abstracción de un hidrógeno por medio de una base fuerte. Las reacciones de eliminación producen alquenos.

Sustitución nucleofílica y reacciones de eliminación

Sustitución nucleofílica

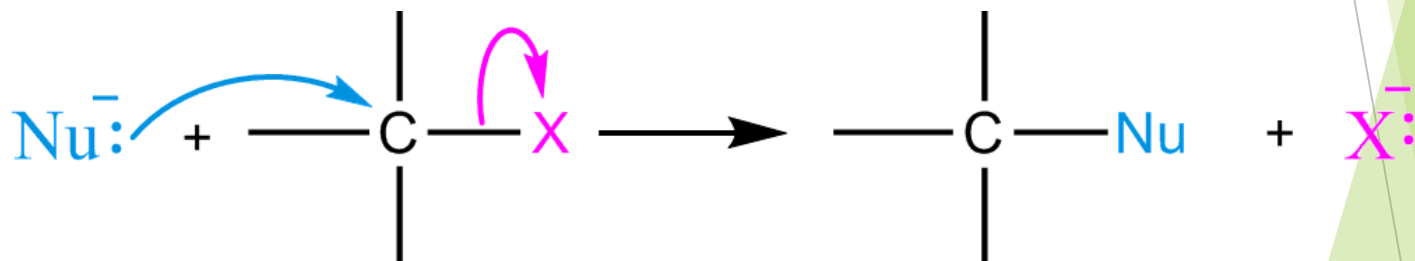


Eliminación

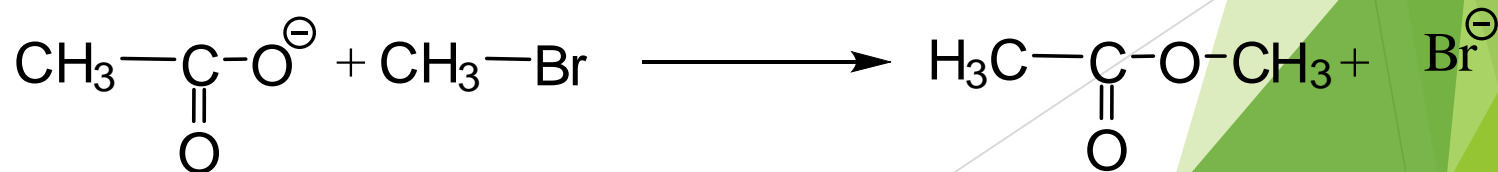


Reacciones de Sustitución Nucleófila

- Las reacciones de sustitución nucleófila transcurren generalmente sobre los haluros de alquilo.
- Estos compuestos están polarizados en el enlace del halógeno generando un carbono electrófilo.
- Los que sustituyen el halógeno en el enlace C-X son los nucleófilos (Reacción tipo base de Lewis).

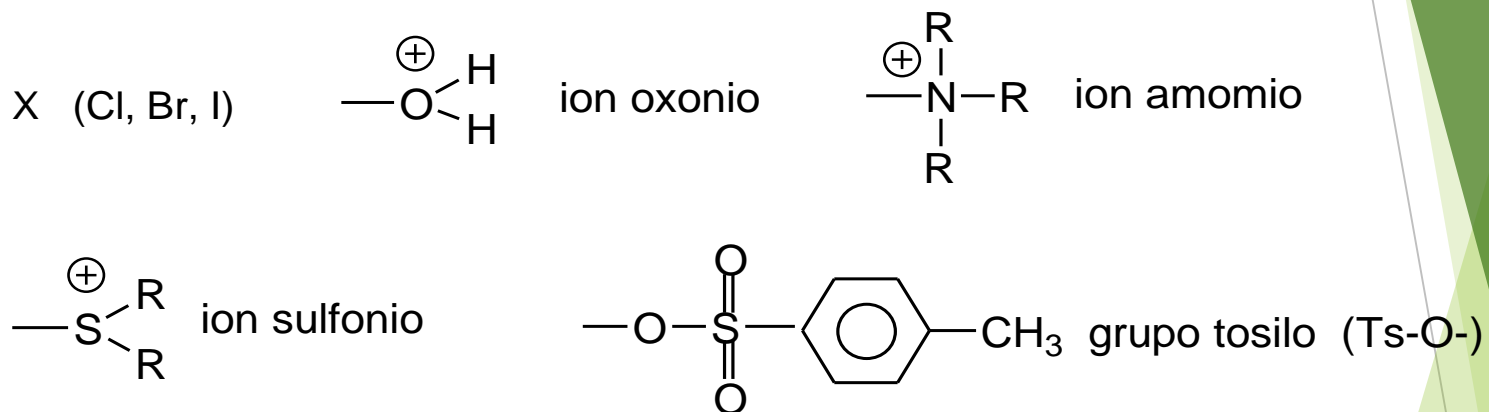


- Ejemplo:

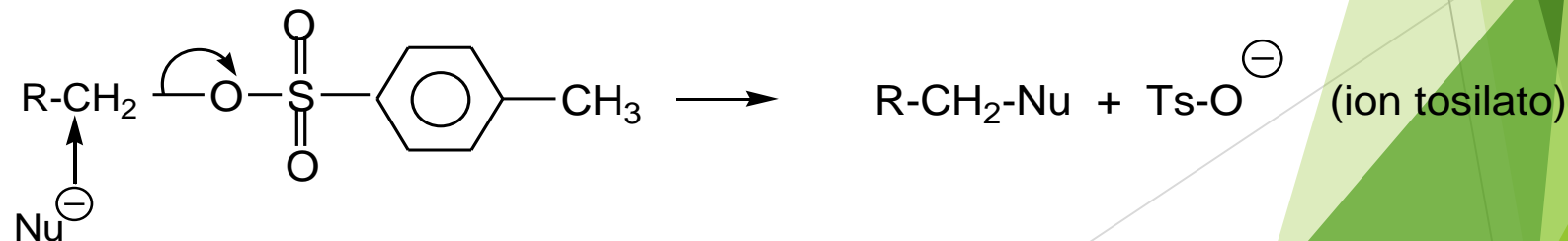


Reacciones de Sustitución Nucleófila

- Un nucleófilo puede ser neutro « Nu » (una molécula con un par libre de electrones) o un anión (Nu⁻).
- X es el grupo saliente, los buenos grupos salientes son:



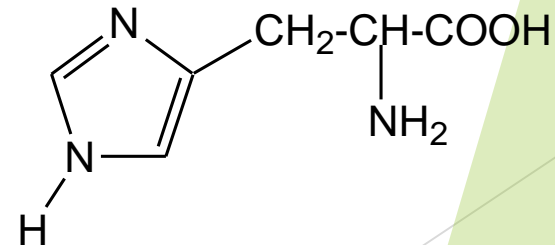
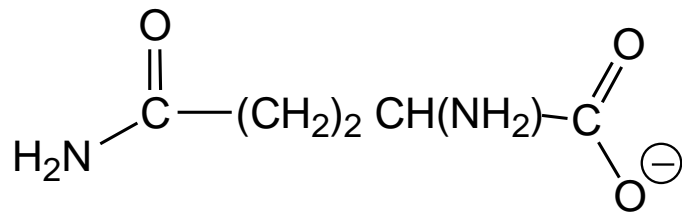
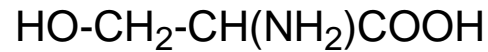
Ejemplo:



Reacciones de Sustitución Nucleófila

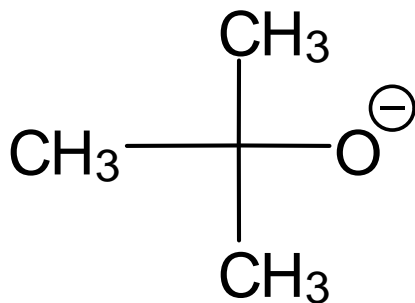
- Los principales nucleófilos biológicos son los grupos funcionales -NH₂ (lisina), -OH (serina), -SH (cisteína), -COO⁻, el nitrógeno pirimidínico del imidazol.

Ejemplos :



Reacciones de Sustitución Nucleófila

- Una sustitución requiere un acercamiento de los reactivos. El impedimento estérico, tanto en el nucleófilo como en el carbono donde se realiza la sustitución, disminuye la velocidad de reacción.

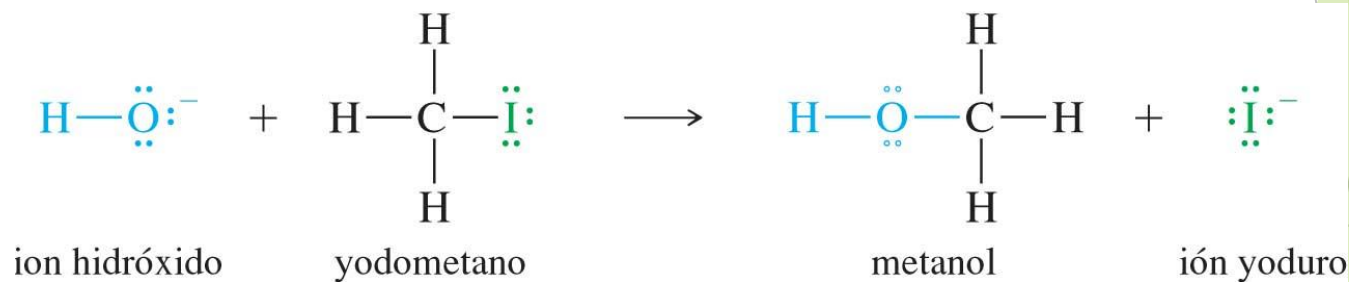


No conduce prácticamente a reacción de sustitución

- Una sustitución requiere que un grupo saliente “que es también una base de Lewis” abandone la molécula.
- Principalmente existen dos mecanismos de sustitución: El mecanismo SN1 y el mecanismo SN2.

Sustitución nucleofílica del yodometano con ión hidróxido

El ión hidróxido es un nucleófilo fuerte (donante de un par de electrones) porque el átomo de oxígeno tiene pares de electrones no compartidos y una carga negativa. Al yodometano se le denomina sustrato, es decir, el compuesto que es atacado por el reactivo. El átomo de carbono del yodometano es electrofílico, ya que va unido a un átomo de yodo electronegativo. La densidad electrónica se representa alejada del carbono debido a la inducción ejercida por el átomo de halógeno, lo que hace que el átomo de carbono tenga una cierta carga positiva parcial. La carga negativa del ión hidróxido es atraída hacia esta carga positiva parcial.

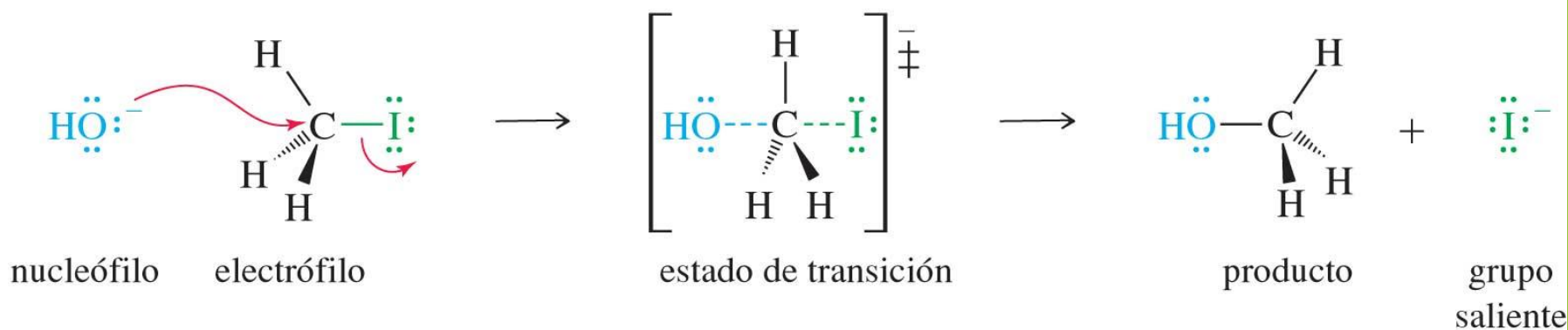


El ión hidróxido ataca a la molécula de yodometano desplazando al ión yoduro y formando un enlace de carbono-oxígeno

Mecanismo S_N2

El mecanismo siguiente muestra el ataque por el nucleófilo (ión hidróxido), el estado de transición y el desprendimiento del grupo saliente (ión yoduro).

La reacción S_N2 tiene lugar en un solo paso (concertada):

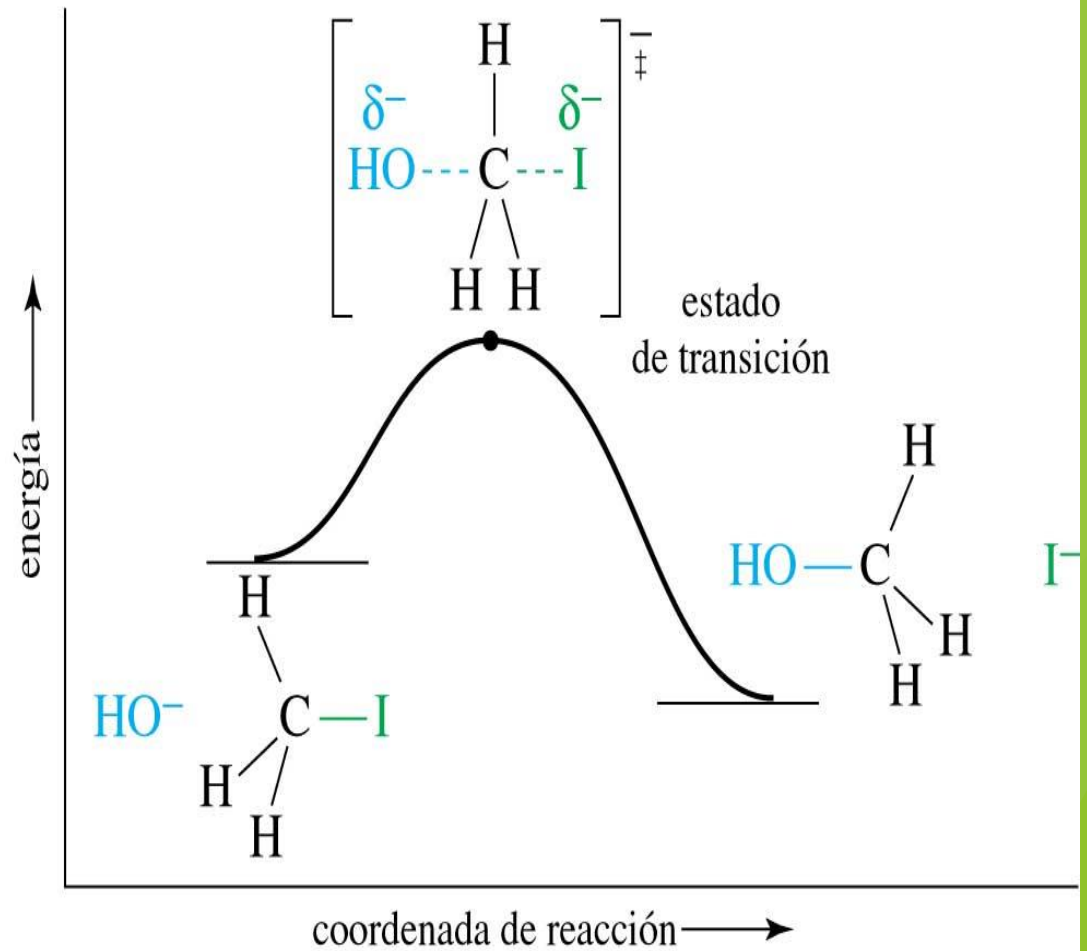


El ión hidróxido ataca al carbono de la molécula de yodometano. En el estado de transición, existe un enlace que comienza a formarse entre el carbono y el oxígeno, y el enlace carbono-yoduro se rompe. La reacción produce un alcohol. Éste es un mecanismo concertado en el que todo pasa en un único paso.

Diagrama de energía de reacción

El diagrama de energía de reacción para la reacción del yoduro de metilo con el ión hidróxido muestra sólo un máximo de energía, el estado de transición; no hay intermedios

El mecanismo S_N2 es un ejemplo de reacción concertada. La formación de enlaces y la rotura de enlaces tiene lugar al mismo tiempo. Solamente hay un estado de transición formado por las dos moléculas (el ión hidróxido y el yodometano). No hay intermediarios en esta reacción.

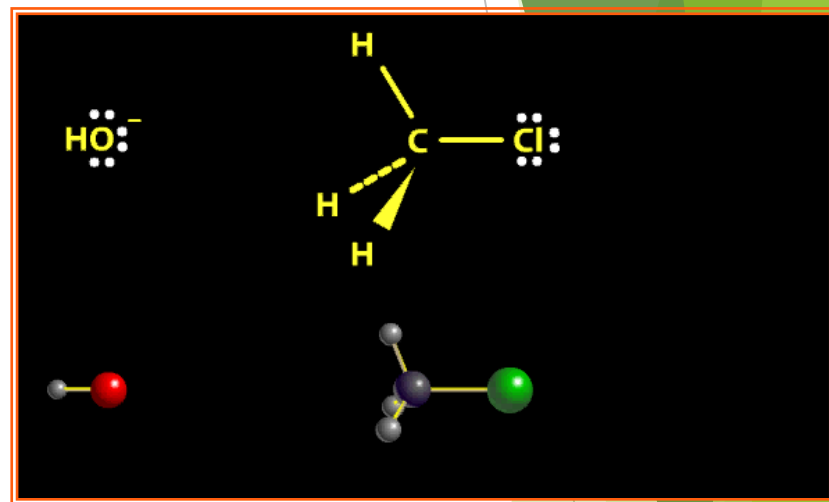
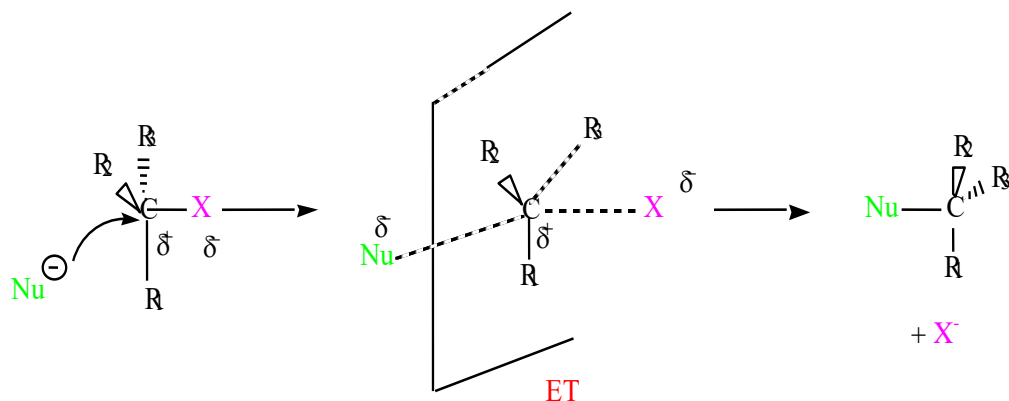


Sustitución Nucleófila de segundo orden

SN₂

a) Mecanismo de reacción SN₂

→ El mecanismo de sustitución nucleofílica del segundo orden (SN₂) es un mecanismo **concertado** que se efectúa en una única etapa.



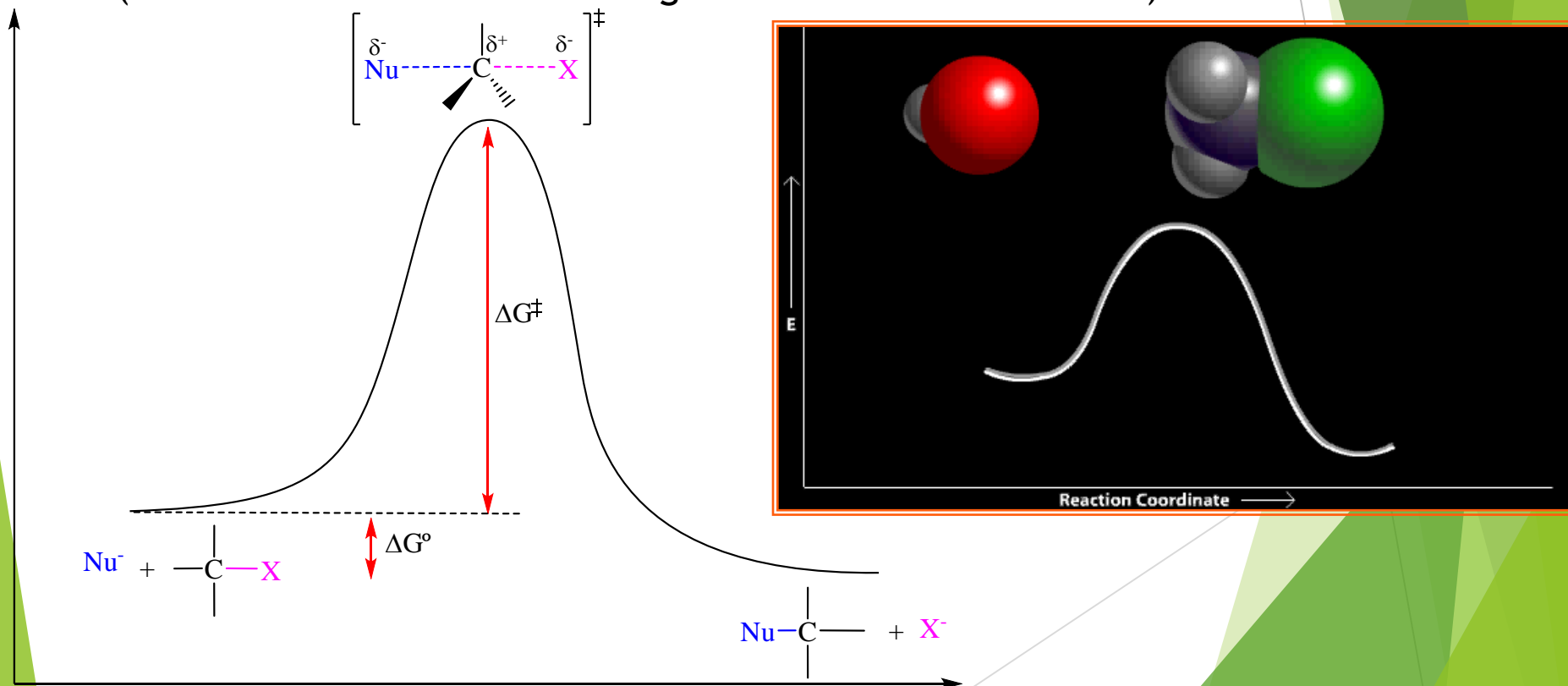
- ▶ Nu⁻ se acerca del lado opuesto al enlace C-X, así las cargas negativas van a estar más alejadas.
- ▶ En el estado de transición (ET) Nu⁻ y X⁻ son casi colineales y los tres sustituyentes son coplanares. Como consecuencia en el estado final hay una inversión (como la inversión de un paraguas por el viento), lo que tendrá un papel muy importante en la estereoquímica.

Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

→ La velocidad es función de RX y de Nu^-

$$v = k[RX][Nu^-]$$

→ La reacción es del orden 2 (1 respecto a RX y 1 respecto a Nu^-) → SN_2 (sustitución nucleofílica de segundo orden o bimolecular).

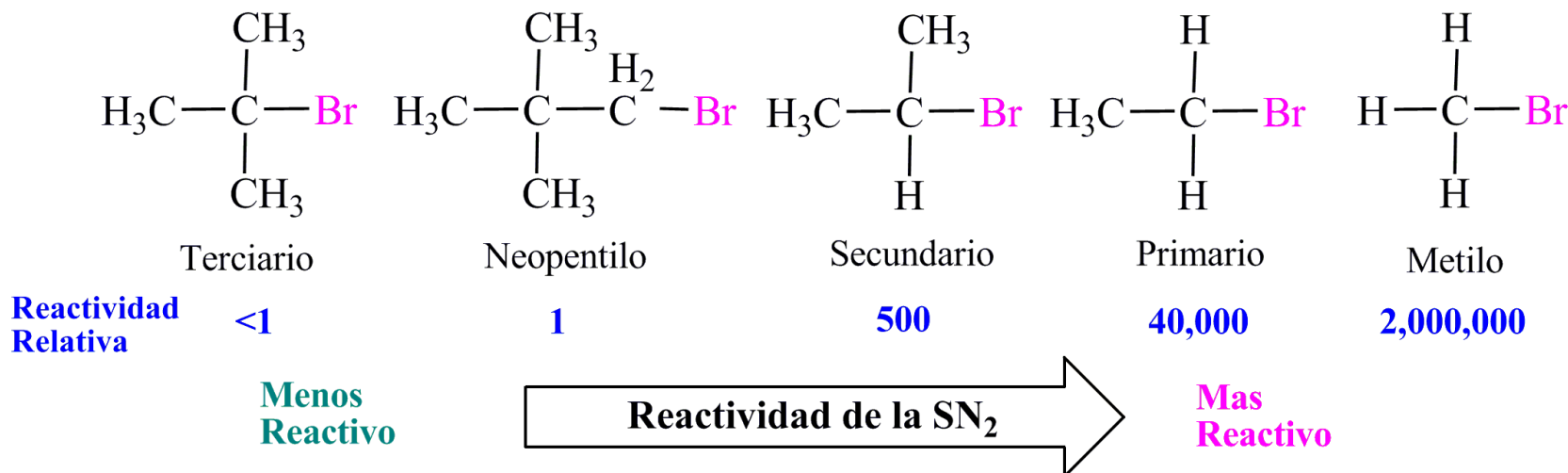
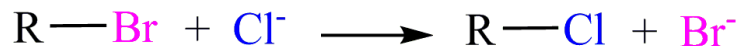


Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

b) Factores determinantes de una SN_2

→ Naturaleza del sustrato:

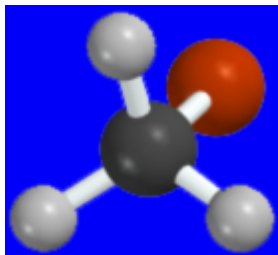
→ El impedimento estérico desfavorece la reacción SN_2 : Carbono primario > Carbono secundario > Carbono terciario



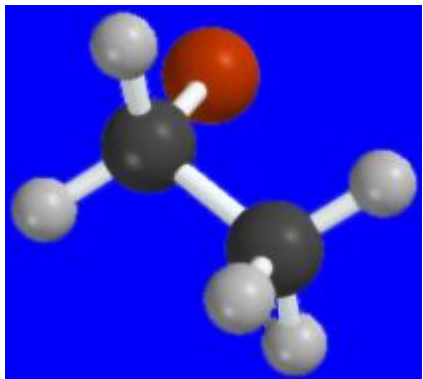
- ▶ La reacción transcurre con rapidez en los haluros de metilo y con los sustratos primarios; sin embargo, con los haluros secundarios es más lenta. Los haluros terciarios no reaccionan por mecanismos SN_2 .

Sustitución Nucleófila de segundo orden S_N2

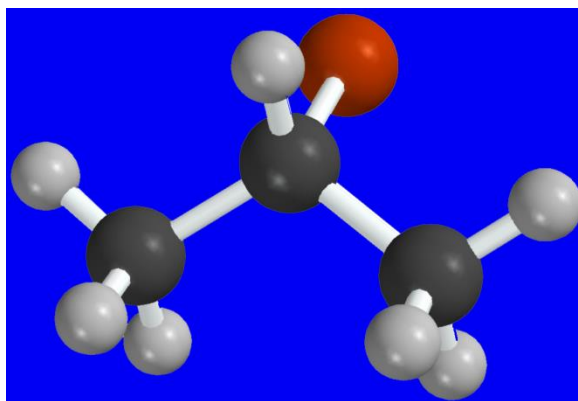
→ Naturaleza del sustrato:



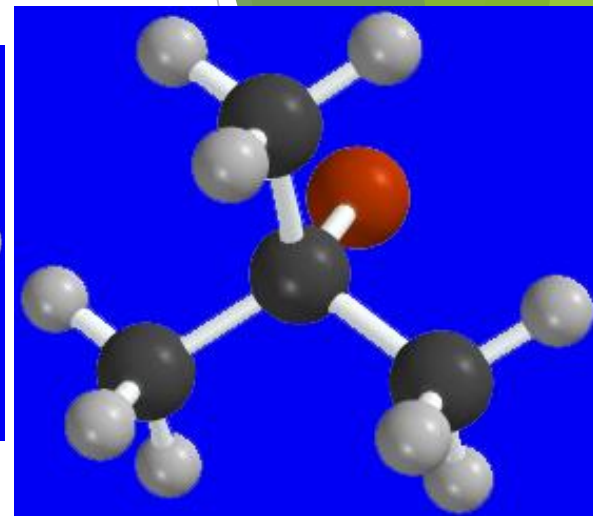
CH_3Br



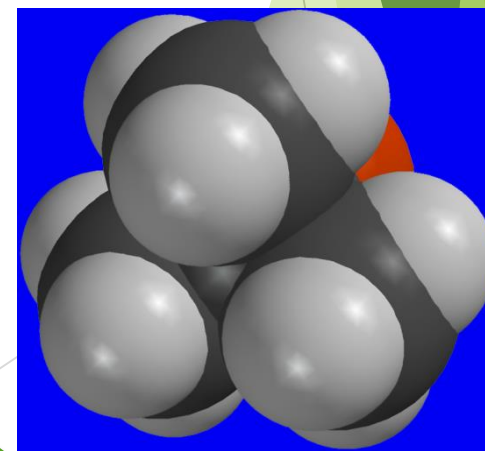
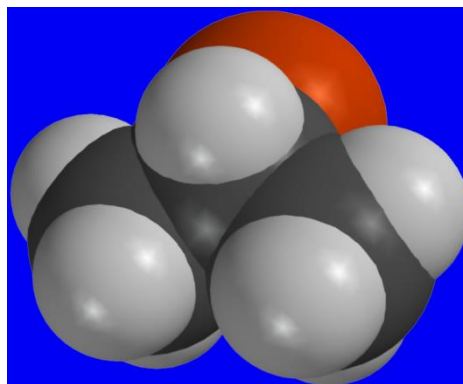
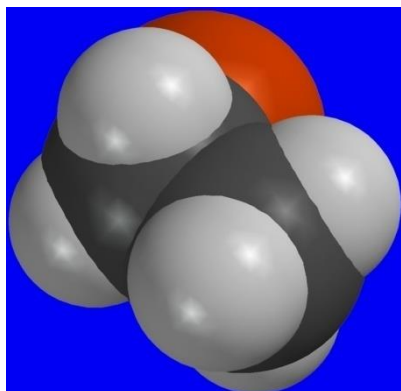
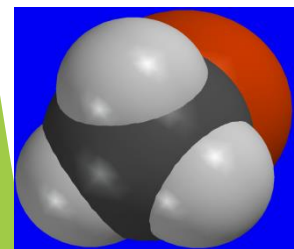
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$



$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$



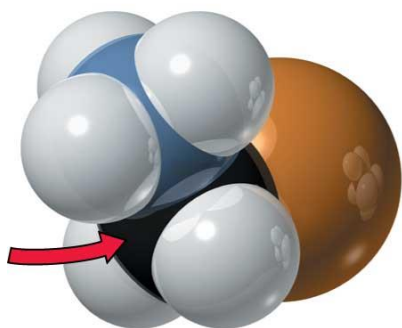
$(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$



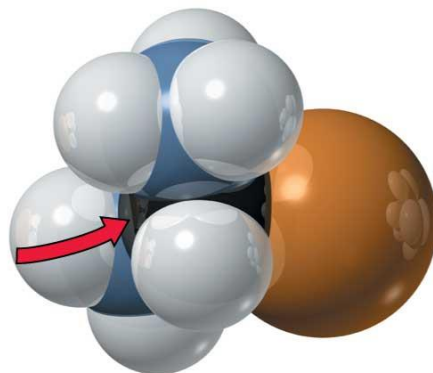
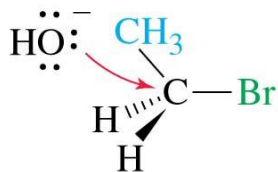
Reactividad Decreciente

Influencia estérica del sustrato sobre las reacciones S_N2

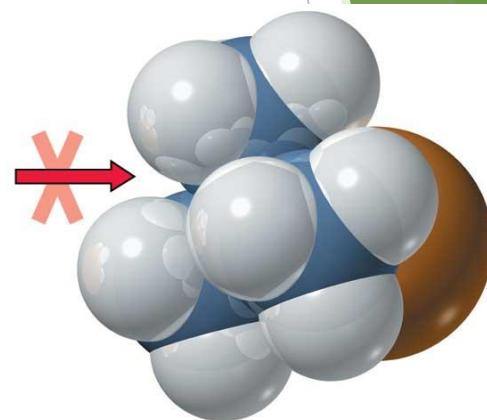
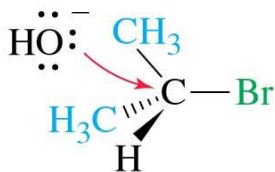
El ataque S_N2 en un haluro de alquilo primario sencillo no está impedido; el ataque en un haluro de alquilo secundario está impedido, y el ataque en un haluro de alquilo terciario es imposible.



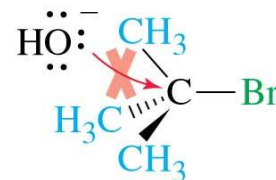
bromuro de etilo (1°)
ataque fácil



bromuro de isopropilo (2°)
ataque posible



bromuro de *terc*-butilo (3°)
ataque imposible



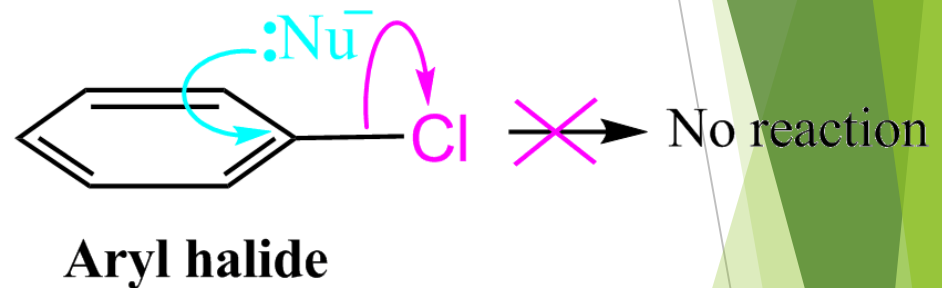
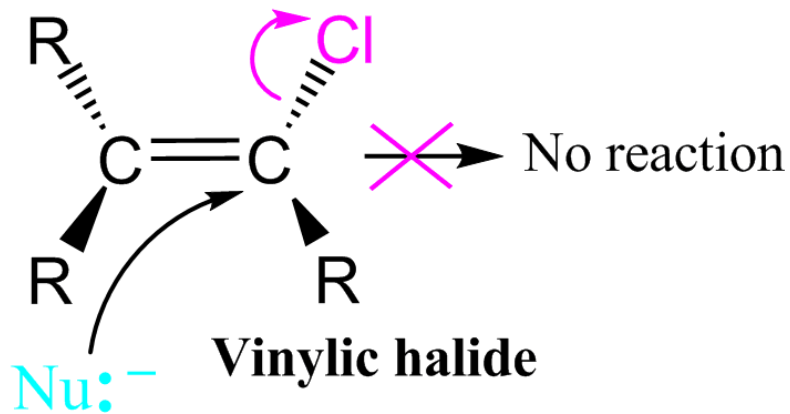
Influencia estérica del sustrato sobre las reacciones S_N2

- ▶ Para formar un enlace, el nucleófilo tiene que encontrarse dentro de la distancia enlazante del carbono. Un haluro de alquilo estéricamente impedido evitará que el nucleófilo se acerque lo suficiente como para reaccionar.

Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

→ Naturaleza del sustrato:

Los haluros de vinilo y del arilo no dan reacciones de tipo SN_2



Grupos salientes comunes

Los sulfonatos, los sulfatos y los fosfatos son buenos grupos salientes porque pueden deslocalizar la carga negativa sobre los átomos de oxígeno. Las moléculas neutras son grupos salientes cuando la reacción se lleva a cabo en medios ácidos.

TABLA 6.4 Bases débiles que son grupos salientes comunes

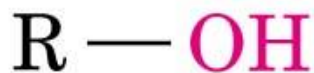
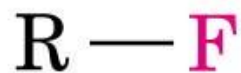
<i>Iones</i>	$\text{:}\ddot{\text{Cl}}\text{:}^-$	$\text{:}\ddot{\text{Br}}\text{:}^-$	$\text{:}\ddot{\text{I}}\text{:}^-$	$\text{:}\ddot{\text{O}}\text{--}\overset{\overset{\ddot{\text{O}}}{\parallel}}{\text{S}}\text{--}\text{R}$	$\text{:}\ddot{\text{O}}\text{--}\overset{\overset{\ddot{\text{O}}}{\parallel}}{\text{S}}\text{--}\ddot{\text{O}}\text{R}$	$\text{:}\ddot{\text{O}}\text{--}\overset{\overset{\ddot{\text{O}}\text{:}^-}{\parallel}}{\text{P}}\text{--}\ddot{\text{O}}\text{R}$
	haluros			sulfonato	sulfato	fosfato
<i>Moléculas neutras</i>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{:}\ddot{\text{O}}\text{--}\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{:}\ddot{\text{O}}\text{--}\text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{:}\text{N}\text{--}\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{:}\text{P}\text{--}\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$		
	agua	alcoholes	aminas	fosfinas		

Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

→ Naturaleza del grupo saliente:

- ▶ X debe ser un buen grupo saliente.
- ▶ Un buen grupo saliente reduce la energía de activación de la reacción.
- ▶ Los aniones estables (bases débiles: bases conjugadas de los ácidos fuertes) son generalmente los excelentes grupos salientes

	OH-,NH₂-, OR-	F-	Cl-	Br-	I-	TosO-
Reactividad Relativa	<< 1	1	200	10,000	30,000	60,000

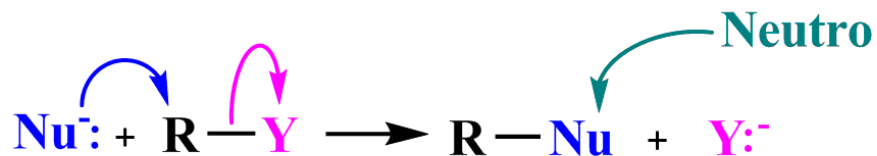


Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

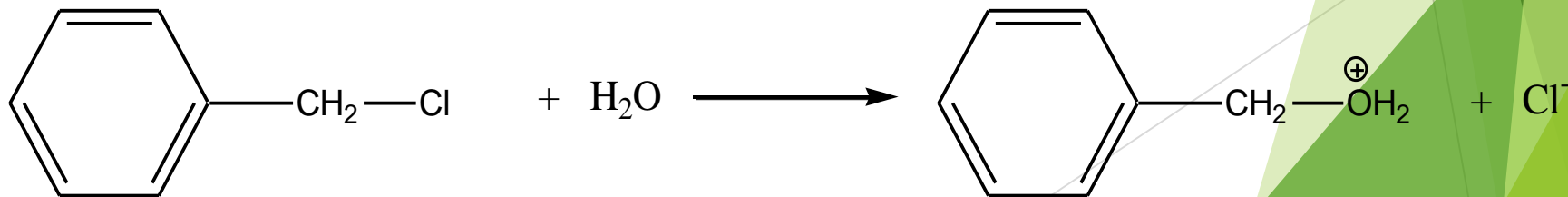
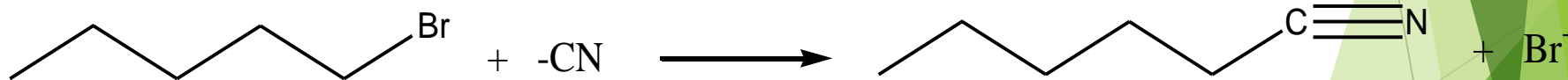
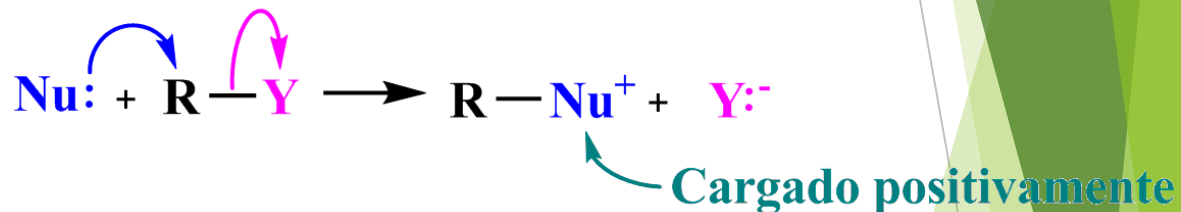
→ Naturaleza del nucleófilo:

- ▶ Cuanto más fuerte sea el nucleófilo más favorecida estará la reacción SN_2 .
- ▶ Los nucleófilos son, en general, bases de Lewis neutras o cargadas negativamente.

Cargado negativamente
 $Nu:^-$



Neutral Nu:



Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

→ Naturaleza del nucleófilo: Reactividad relativa de los nucleófilos.

▶ Los nucleófilos más básicos reaccionan más rápidamente

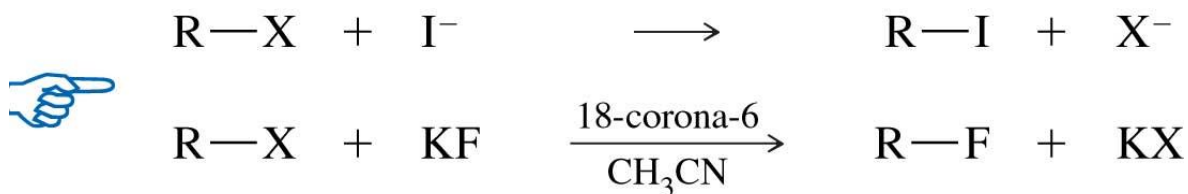
Correlación entre Basicidad y Nucleofilia

Nucleófilo	CH_3O^-	HO^-	$CH_3CO_2^-$	H_2O
Tasa SN_2 en la reacción con CH_3Br	25	16	0.5	0.001
pKa del ácido conjugado	15.5	15.7	4.7	- 1.7

- ▶ En la tabla periódica los mejores nucleófilos se sitúan en la parte baja de una columna.
- ▶ Los nucleófilos aniónicos son generalmente más reactivos que los neutros.

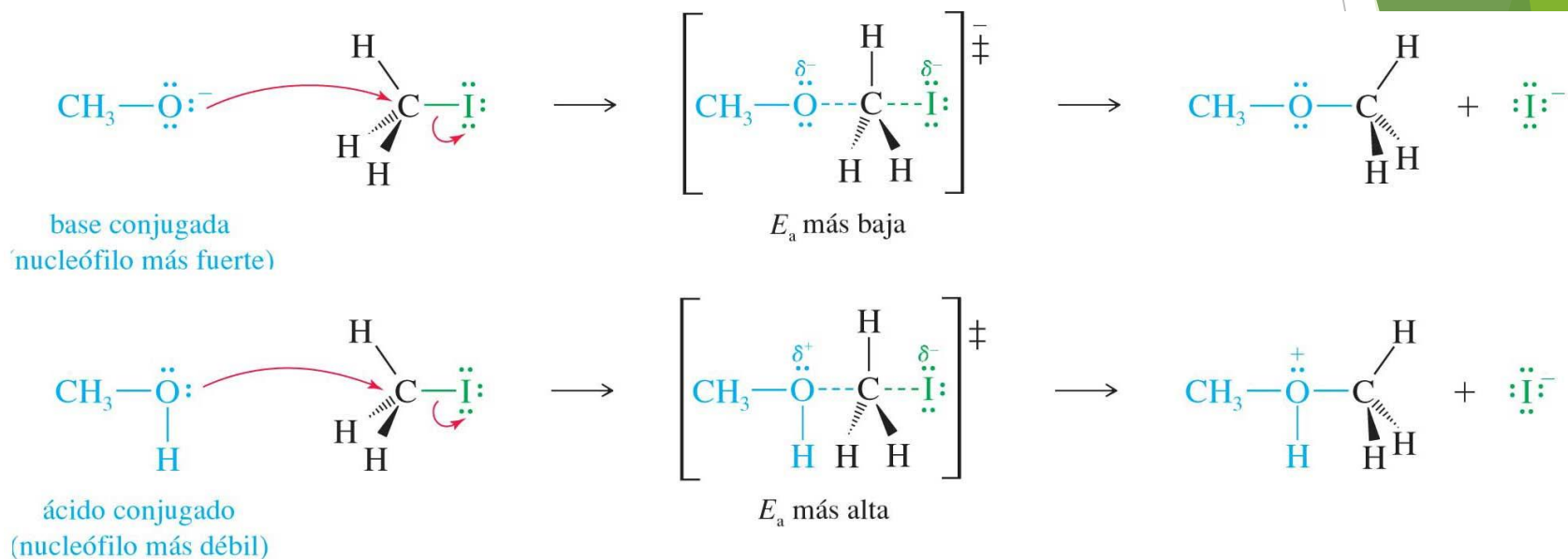
Reacciones de intercambio de halógenos

El yoduro es un buen nucleófilo y muchos cloruros de alquilo reaccionan con yoduro de sodio para obtener yoduros de alquilo. Los fluoruros de alquilo son difíciles de sintetizar directamente, por lo que con frecuencia se obtienen tratando cloruros o bromuros de alquilo con KF; utilizando un éter y un disolvente aprótico que aumente la nucleofilia normalmente débil del ión fluoruro.



El haluro de un haluro de alquilo se pueden intercambiar por un haluro diferente. Esta reacción de intercambio a menudo se utiliza para sintetizar los fluoruros de alquilo. El ión fluoruro no es un buen nucleófilo, pero su nucleofilicidad se puede aumentar llevando a cabo la reacción en disolventes apróticos y utilizando un éter corona para "apartar" al catión del fluoruro.

Estados de transición para ataques del nucleófilo fuerte y débil



Basicidad y nucleofilicidad

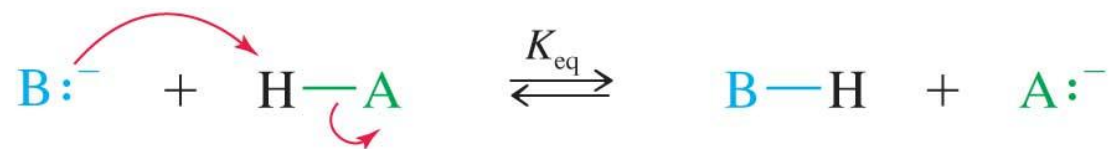
- ▶ Podríamos pensar que el metóxido es mucho mejor nucleófilo porque es mucho más básico. Esto sería un error, ya que la basicidad y la nucleofilicidad son propiedades diferentes. La basicidad viene determinada por la constante de equilibrio para abstraer un protón. La nucleofilicidad se define por la velocidad de ataque sobre un átomo de carbono electrofílico para dar sustituciones o adiciones. En ambos casos, el nucleófilo (o base) forma un nuevo enlace; si el nuevo enlace lo forma un protón, ha reaccionado como una base, si el nuevo enlace lo forma con el carbono, ha reaccionado como un nucleófilo.

Basicidad y nucleofilicidad

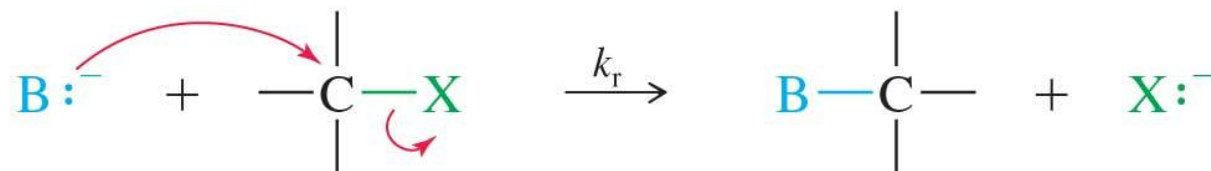
- ▶ Predecir de qué forma puede reaccionar una especie podría ser difícil. La mayoría de los buenos nucleófilos (pero no todos) también son bases fuertes, y viceversa.
- ▶ Observando el producto formado podemos decidir si la base conjugada ha actuado como una base o como un nucleófilo. Si el nuevo enlace es un protón, ha reaccionado como una base; si el nuevo enlace lo forma con el carbono, ha reaccionado como un nucleófilo.

Basicidad y nucleofilia

Basicidad



Nucleofilia



Nucleófilos comunes

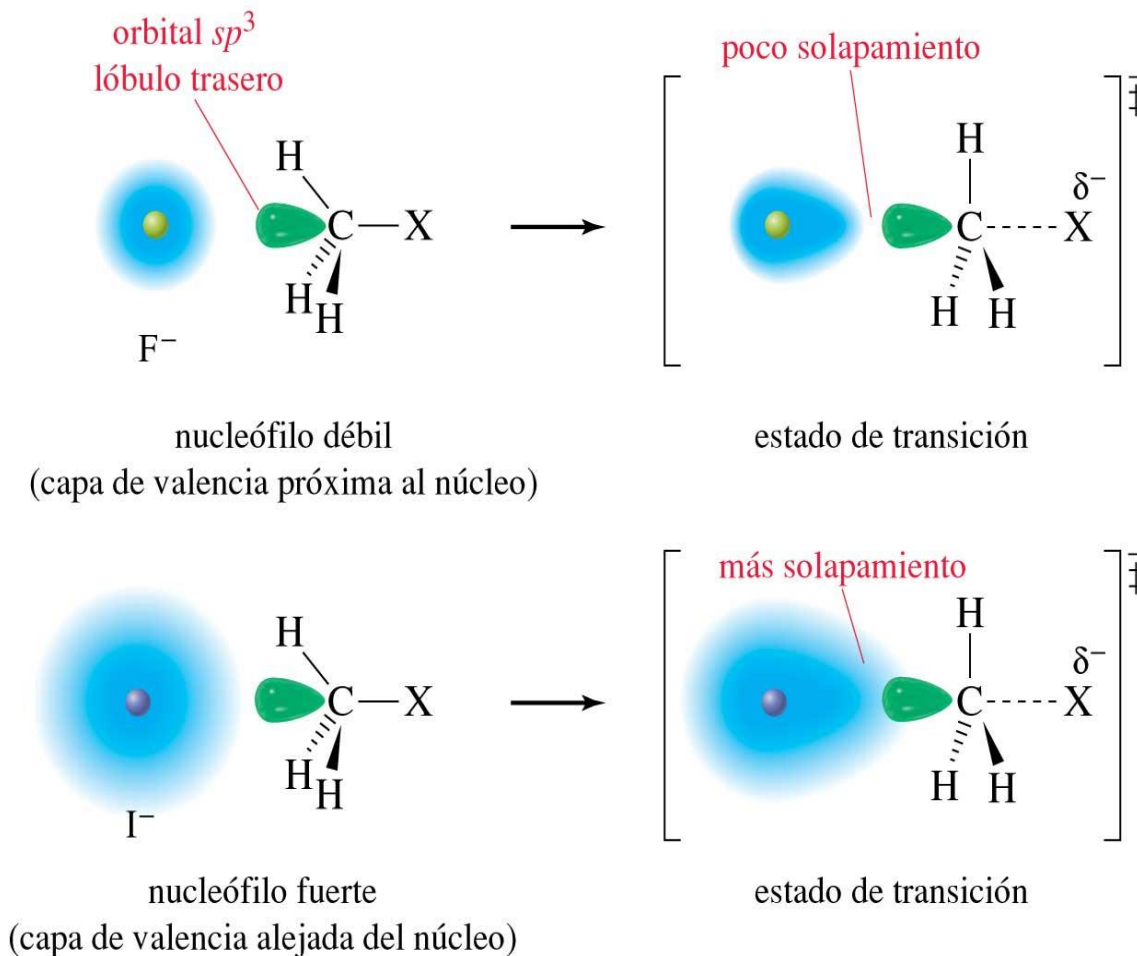
Una base es un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado. En general, cuanto más electronegativo es el átomo, menos nucleofílico es.

TABLA 6.3 Algunos nucleófilos comunes ordenados por su carácter nucleofílico decreciente en disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes

nucleófilos fuertes	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P:}$ $^-\ddot{\text{S}}-\text{H}$ $:\ddot{\text{I}}:^-$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\ddot{\text{N}}\text{H}$ $^-\text{:C}\equiv\text{N}$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N:}$ $\text{H}-\ddot{\text{O}}:^-$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}:^-$	nucleófilos moderados	$:\ddot{\text{Br}}:^-$ $:\text{NH}_3$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{S}}-\text{CH}_3$ $:\ddot{\text{Cl}}:^-$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}-\ddot{\text{O}}:^- \end{array}$
		nucleófilos débiles	$:\ddot{\text{F}}:^-$ $\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}-\text{H}$

Efecto de la polarizabilidad del nucleófilo en las reacciones S_N2

Comparación de los iones fluoruro y yoduro como nucleófilos en las reacciones S_N2 . El fluoruro retiene fuertemente los electrones, que no pueden formar enlace C-F hasta que los átomos están próximos. El yoduro retiene los electrones externos con menos fuerza, por lo que es más fácil que se forme un enlace en la reacción



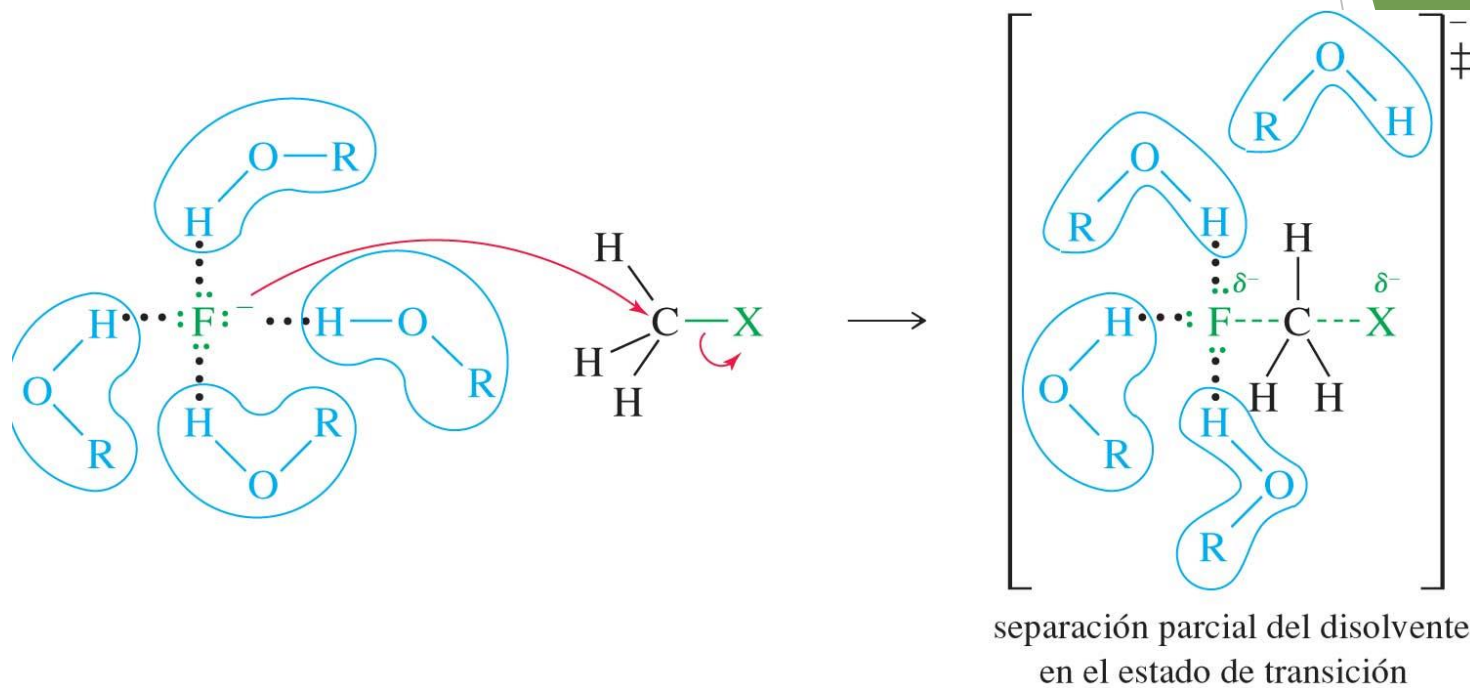
Influencia del disolvente en la nucleofilicidad

- ▶ En un disolvente prótico, los aniones pequeños se solvatan más fuertemente que los grandes, ya que el disolvente se aproxima más a un ión pequeño y forma enlaces de hidrógeno más fuertes. Cuando un anión reacciona como nucleófilo, se requiere energía para «retirar» alguna de las moléculas de disolvente, rompiendo alguno de los enlaces de hidrógeno que estabilizaban al anión solvatado.

Influencia del disolvente en la nucleofilicidad

- ▶ Si el ión es más pequeño, como el fluoruro, se requiere más energía para poder separar el disolvente de este ión que está fuertemente solvatado que de otro ión más grande, que está más débilmente solvatado, como el yoduro
- ▶ Los disolventes próticos polares rodearán al nucleófilo y reducirán su nucleofilia. Cuanto más pequeño sea el átomo, más solvatado estará y mayor será la reducción de la reactividad.

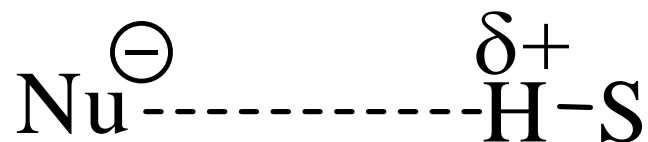
Influencia del disolvente en la nucleofilicidad



Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

→ Naturaleza del disolvente:

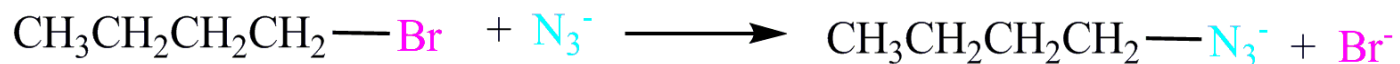
- ▶ En un disolvente **prótico** el nucleófilo, por formación de enlaces de hidrógeno, disminuye su fuerza. En el estado de transición hay una dispersión de las cargas negativas, como consecuencia de ello la solvatación es inferior a la del estado inicial lo que ralentiza la reacción.



Enlace de hidrógeno

Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

→ Naturaleza del disolvente:

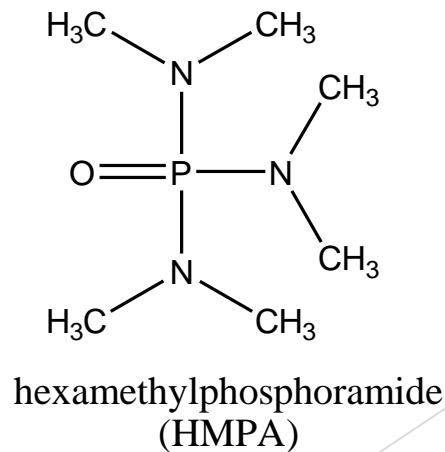
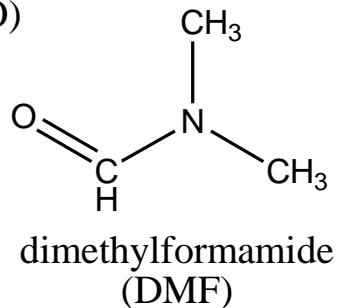
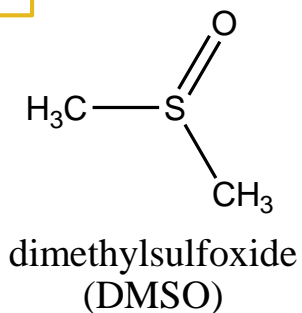


Disolvente	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
Reactividad Relativa	1	7	1,300	2,800	5,000	200,000

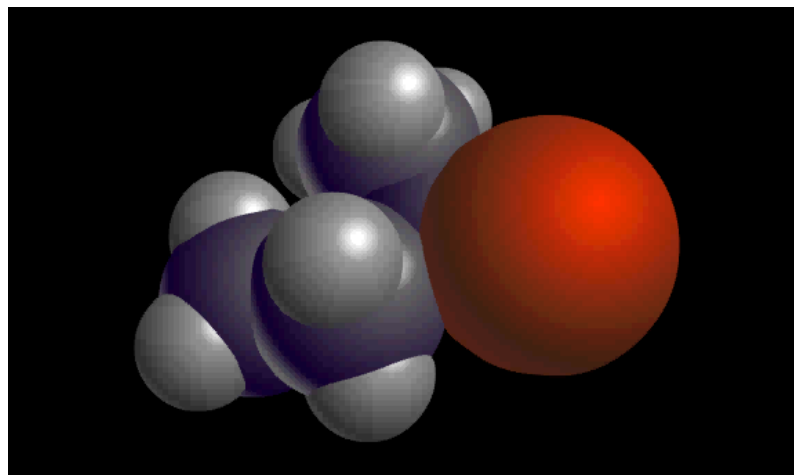
Menos reactivo

Reactividad según el disolvente

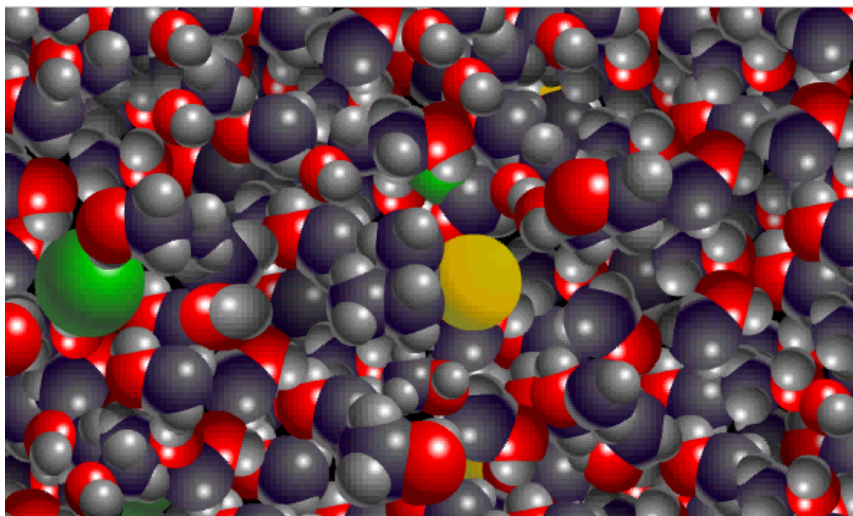
Más reactivo



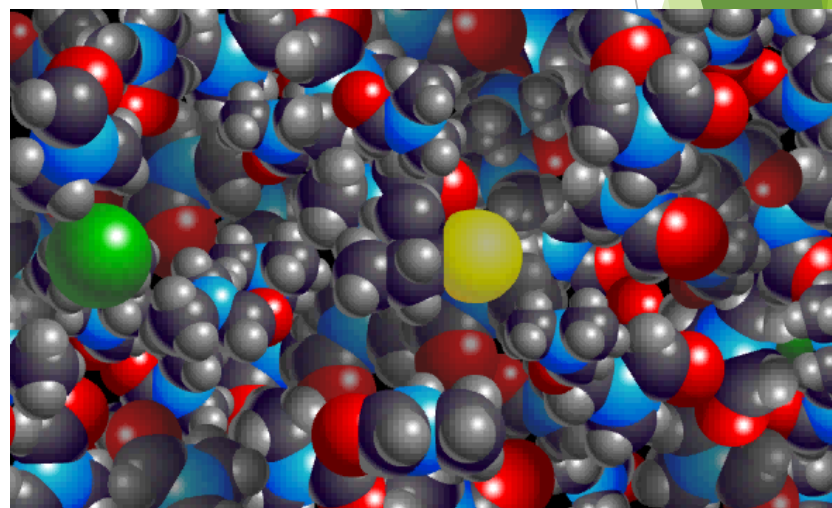
Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2



Efecto del disolvente



Disminución de la nucleofilia en el metanol



Aumento de la nucleofilia en la DMF

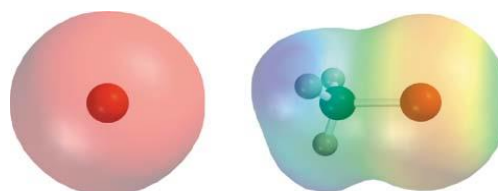
Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

c) Estereoquímica una SN_2

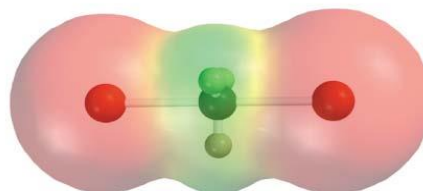
Mecanismo general

- ▶ El mecanismo SN_2 conduce a una inversión de configuración (inversión llamada de Walden). Si el sustrato de partida es un compuesto con actividad óptica y contiene un carbono asimétrico de configuración R el estado final tendrá una configuración S (*no siempre*).

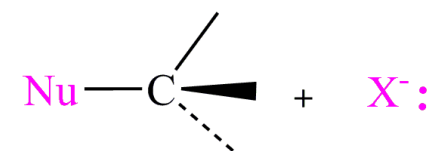
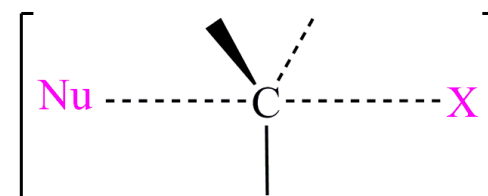
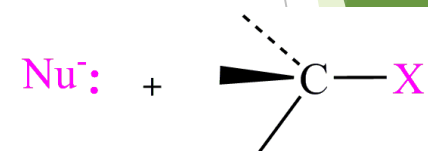
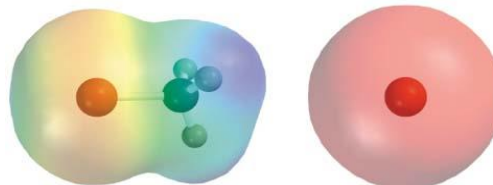
❖ El estado de transición de la reacción SN_2 es una acomodación planar del átomo de carbono con los 3 grupos restantes y donde este átomo de carbono posee una hibridación sp^2 .



Tetrahedral

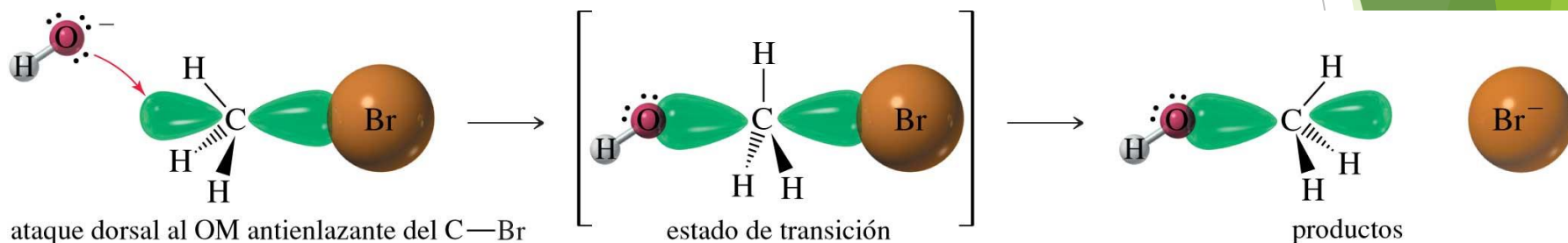


Planar



Vista molecular de un ataque S_N2

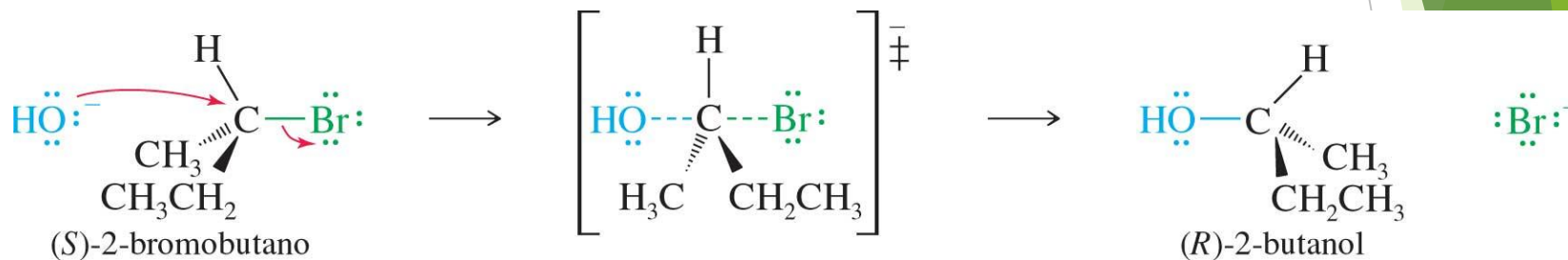
La reacción S_N2 tiene lugar a través del ataque del nucleófilo sobre el lóbulo posterior del OM antienlazante del enlace C-Br. El ataque posterior o dorsal invierte el tetraedro del átomo de carbono, de forma similar a como el viento invierte un paraguas.



El nucleófilo ataca al carbono desde la parte posterior, opuesto al grupo saliente. Las reacciones S_N2 siempre tendrán como resultado una inversión de la configuración del carbono que está siendo atacado. Los estereocentros que no están involucrados en la reacción no se invertirán.

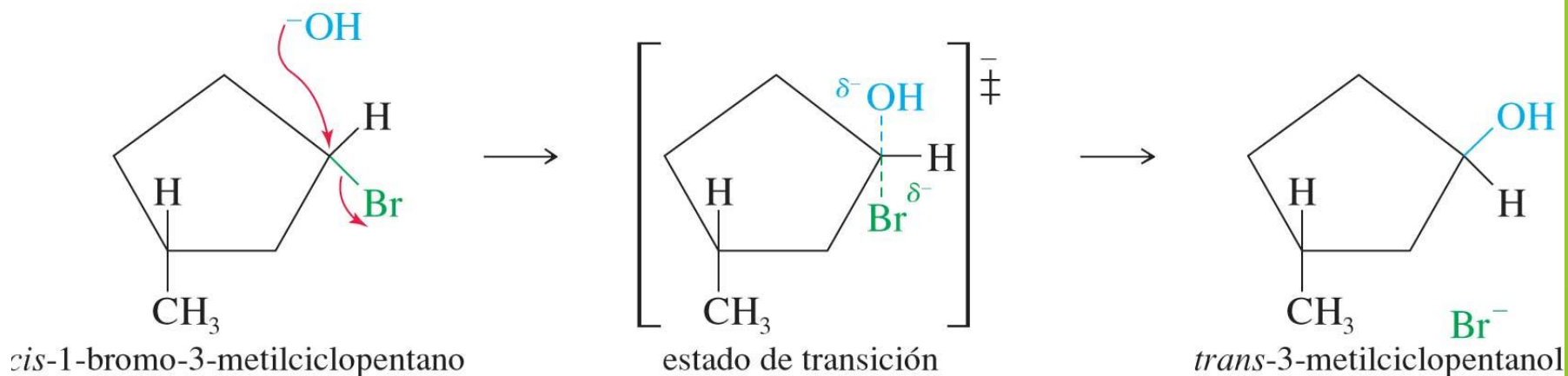
Mecanismo de inversión

El estado de transición de la reacción S_N2 tiene una geometría bipiramidal trigonal con el nucleófilo y el grupo saliente a 180° de cada uno.



Inversión de la configuración

En algunos casos, la inversión de la configuración es muy clara; por ejemplo, cuando el *cis*-1-bromo-3-metilciclopentano experimenta un desplazamiento S_N2 por el ión hidróxido, la inversión de la configuración da lugar al *trans*-3-metilciclopentanol



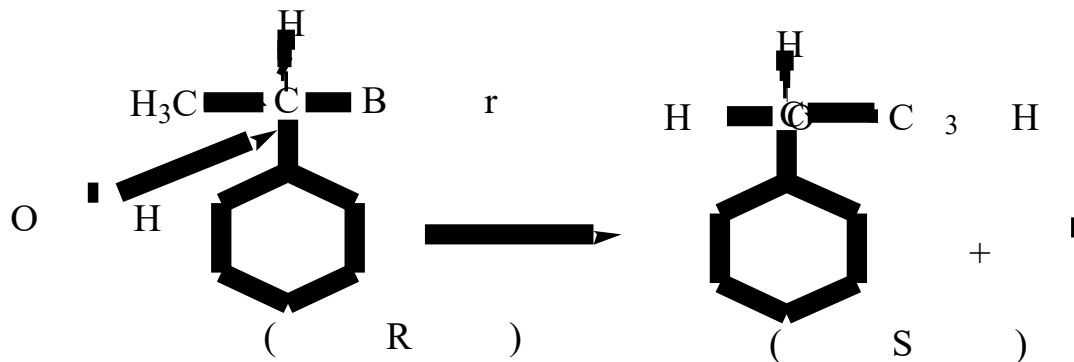
La inversión de la configuración no sólo puede cambiar la configuración absoluta, en el caso de los compuestos cíclicos también cambiará la geometría del *cis* al *trans* o viceversa. Las reacciones S_N2 son estereoespecíficas

Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

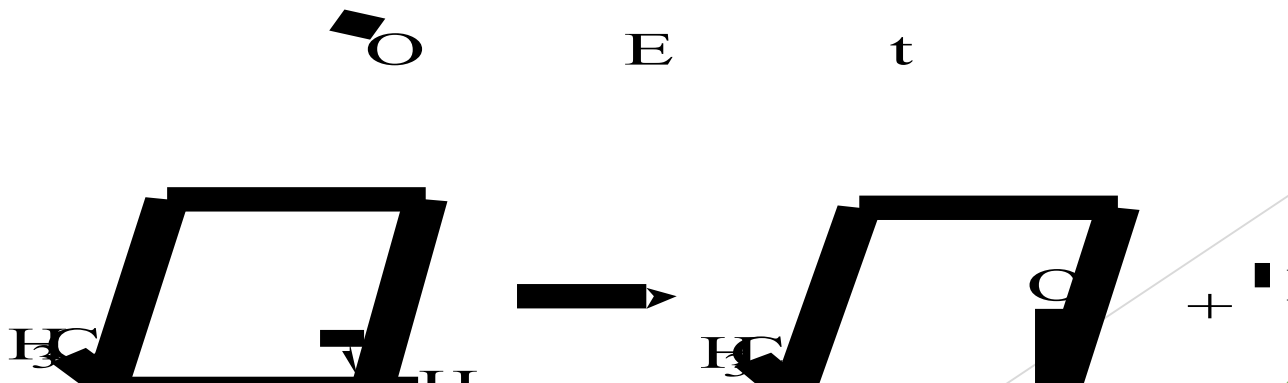
c) Estereoquímica una SN_2

→ Ejemplos:

→ (1-bromoetil)benceno → (1-hidroxietil)benceno



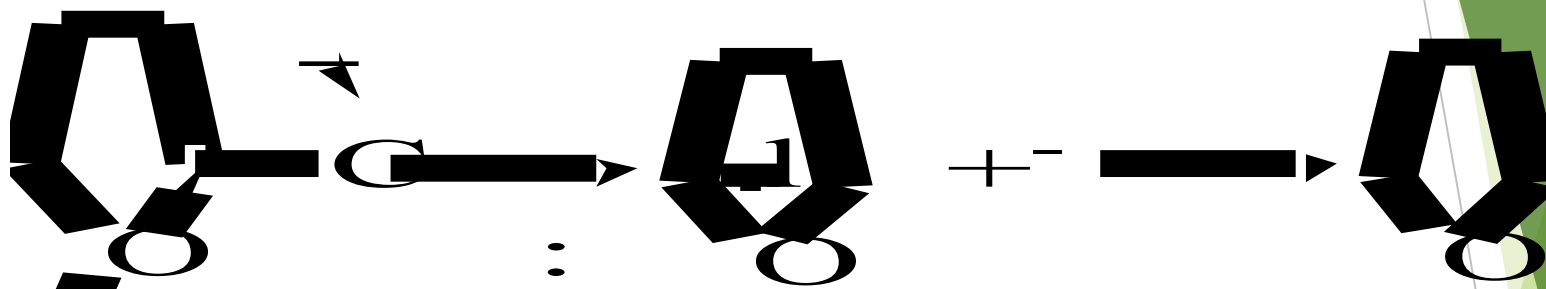
→ Una reacción SN_2 es estereoespecífica. El ataque del nucleófilo ocurre por el lado opuesto del grupo saliente.



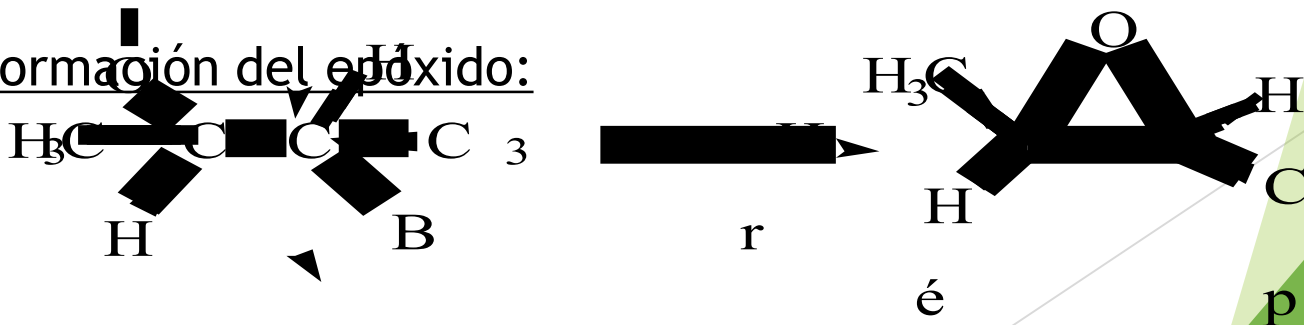
Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

d) SN_2 Intramolecular

→ Reacciones intramoleculares:



→ Formación del epóxido:



Sustitución Nucleófila de segundo orden SN_2

e) Resumen de SN_2

- **Sustrato**: CH_3 ->alquilo primario> alquilo secundario > alquilo terciario (efecto estérico)
- **Nucleófilo**: La reacción se favorece con nucleófilos fuertes y básicos
- **Grupos salientes**: Los buenos grupos salientes (bases débiles) favorecen la reacción
- **Disolvente**: Los disolventes apróticos polares favorecen la reacción
- **Estereoquímica**: 100% inversión de configuración

Mecanismo de una reacción

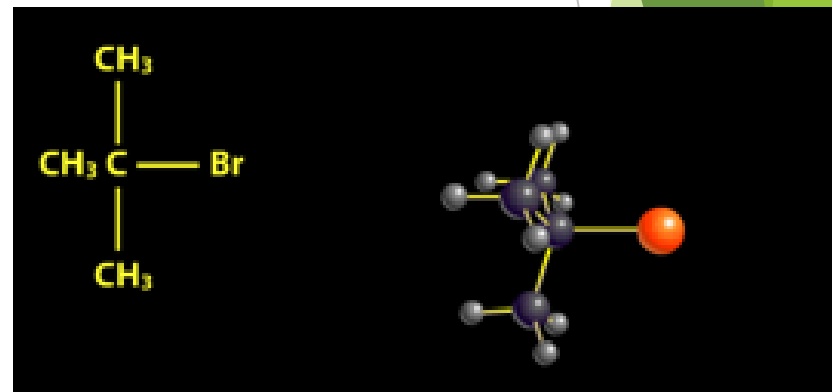
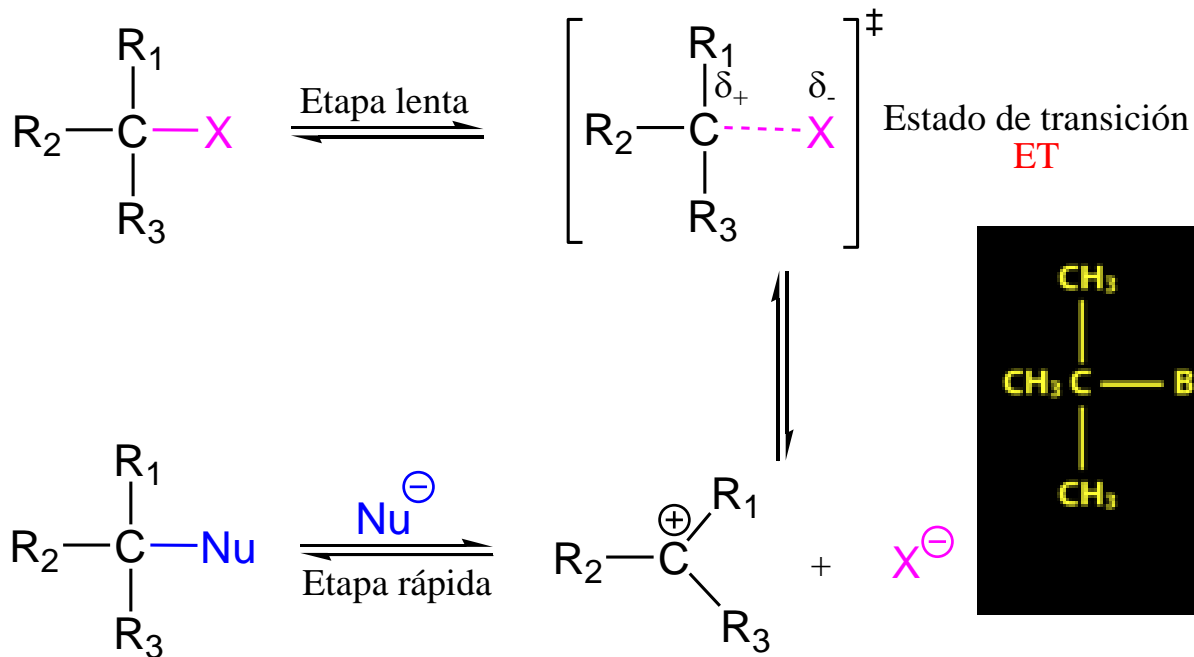
S_N1

- ▶ Este tipo de sustitución se denomina reacción S_N1 (sustitución nucleofílica unimolecular). El término unimolecular quiere decir que sólo una molécula está implicada en el estado de transición del paso limitante de la velocidad de reacción. El mecanismo de la reacción S_N1 del bromuro de *ter*-butilo con metanol se muestra a continuación. La ionización del haluro de alquilo (primer paso) es el paso limitante de la velocidad.

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

a) Mecanismo de reacción SN_1

→ El mecanismo de sustitución nucleofílica de primer orden (SN_1) es un mecanismo en dos etapas, una lenta y una rápida.

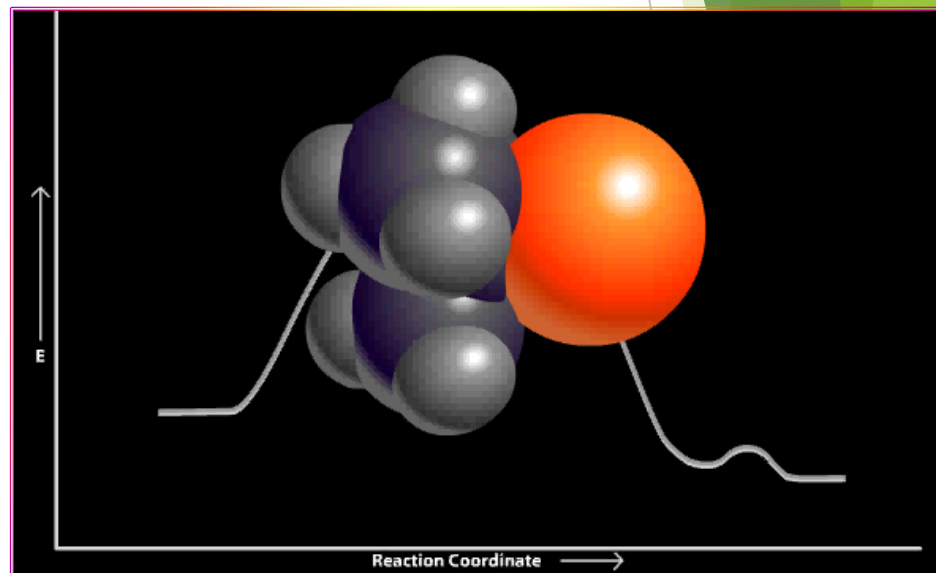
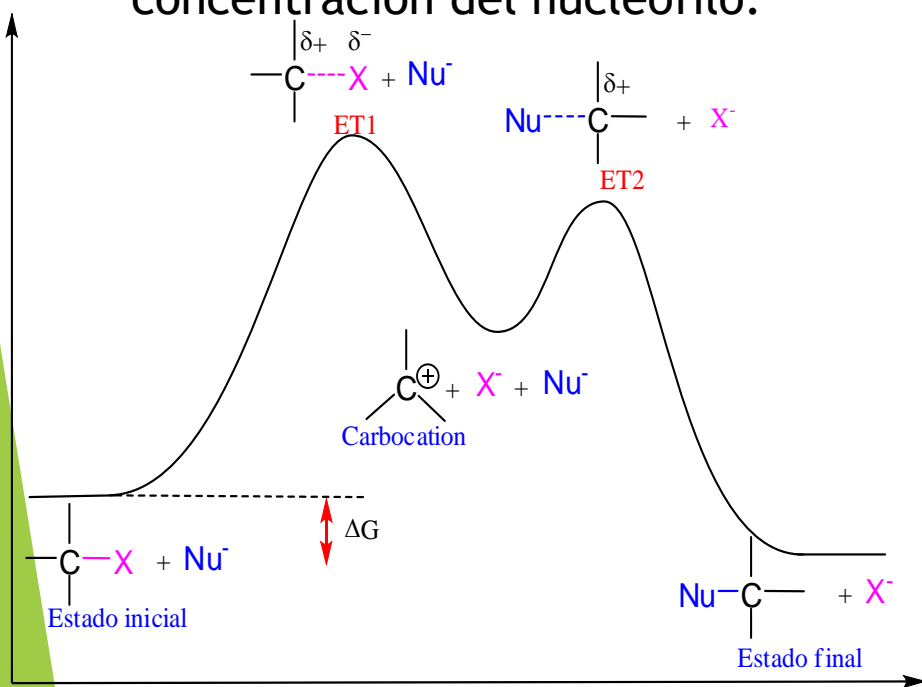


Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ La velocidad de reacción depende sólo de la etapa lenta y por lo tanto sólo de la concentración del sustrato RX y no de la del nucleófilo Nu⁻.

$$v = k[RX]$$

→ La ecuación de velocidad es de primer orden: primer orden respecto a la concentración del haluro de alquilo y de orden cero respecto a la concentración del nucleófilo.

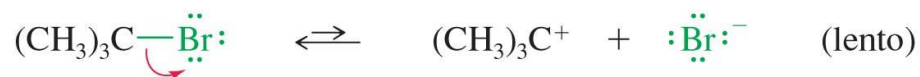


Mecanismo de una reacción

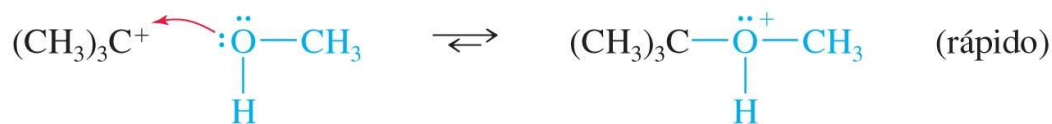
S_N1 .

El primer paso del mecanismo es la formación del carbocatión. Este paso es lento y es el paso limitante de la velocidad. El segundo paso es el ataque nucleofílico del nucleófilo en el carbocatión. Si el nucleófilo fuera una molécula de agua o alcohol, se tendría que perder un protón con objeto de obtener un producto neutro

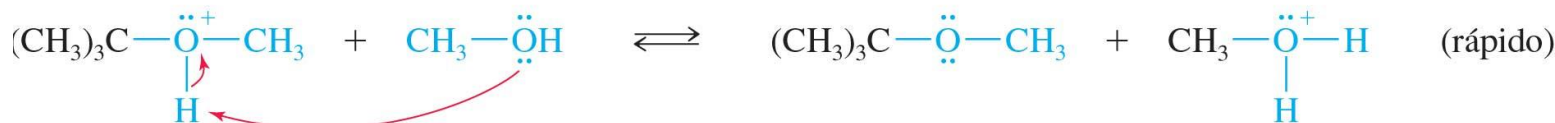
Paso 1: formación del carbocatión (limitante de la velocidad)



Paso 2: ataque nucleofílico en el carbocatión



Paso final: cesión de un protón al disolvente



Pasos clave del mecanismo

S_N1 .

El mecanismo S_N1 es un proceso de múltiples pasos. El primer paso es una ionización lenta para formar un carbocatión. El segundo paso es un ataque rápido de un nucleófilo al carbocatión. El carbocatión es un electrófilo fuerte y reacciona rápidamente tanto con un nucleófilo fuerte como con uno débil. En el caso de ataque de una molécula de alcohol o de agua (como nucleófilos), la pérdida de un protón da lugar al producto neutro final. A continuación se presenta el mecanismo general para la reacción S_N1 .

Paso 1: formación de un carbocatión (limitante de la velocidad). *Paso 2:* ataque nucleofílico al carbocatión (rápido).

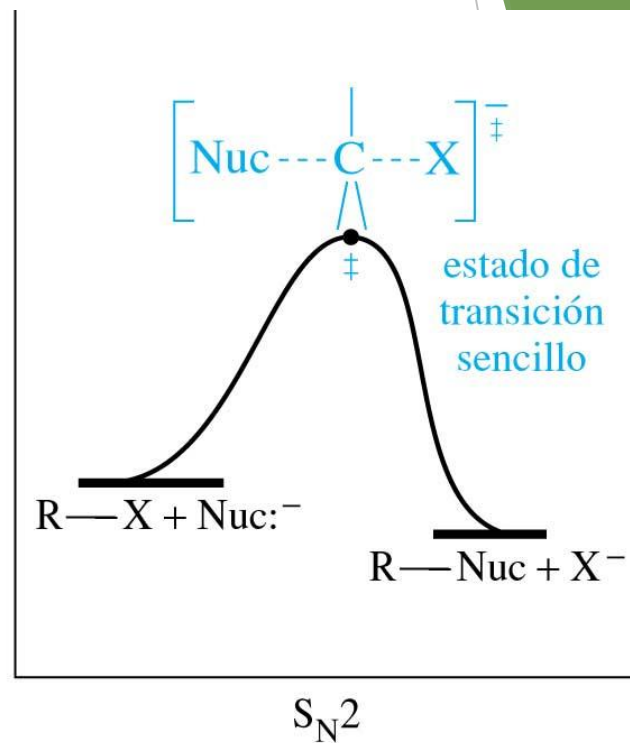
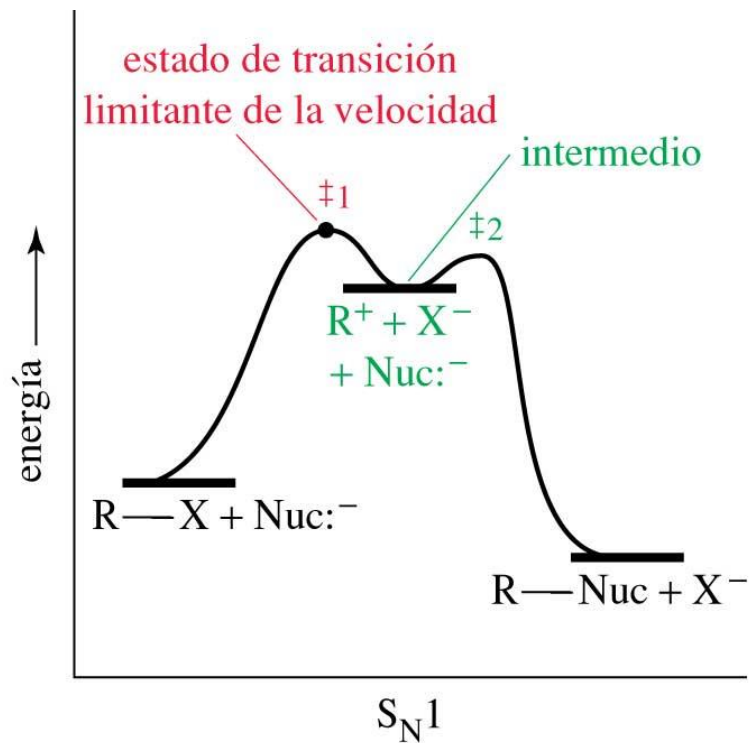


El mecanismo principal está formado por dos pasos: formación de un carbocatión y ataque nucleofílico. Dependiendo del nucleófilo se puede necesitar un tercer paso. Si actúa una molécula de alcohol o agua como un nucleófilo, se tendrá que perder un protón con objeto de obtener un producto neutro.

Diagramas de energía de las reacciones S_N1 y S_N2 .

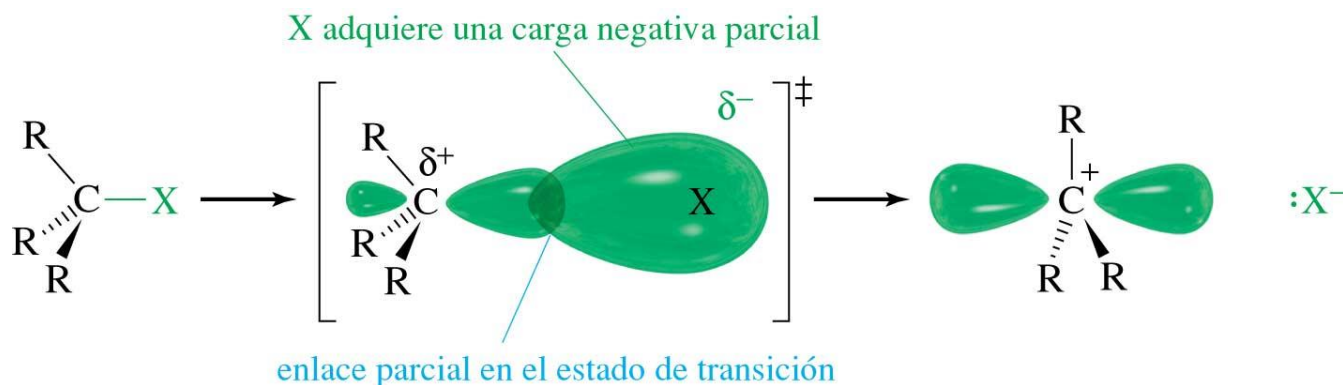
- ▶ Diagramas de energía de las reacciones S_N1 y S_N2 . La reacción S_N1 tiene un mecanismo que consta de dos pasos, con dos estados de transición (\ddagger_1 y \ddagger_2) y un carbocatión intermedio. La reacción S_N2 sólo tiene un estado de transición y no tiene intermedios.
- ▶ La reacción S_N1 tiene un carbocatión intermedio y proporcionará una mezcla de enantiómeros. La reacción S_N2 tendrá como resultado una inversión de la configuración.

Diagramas de energía de las reacciones S_N1 y S_N2 .



Estado de transición de la reacción S_N1 .

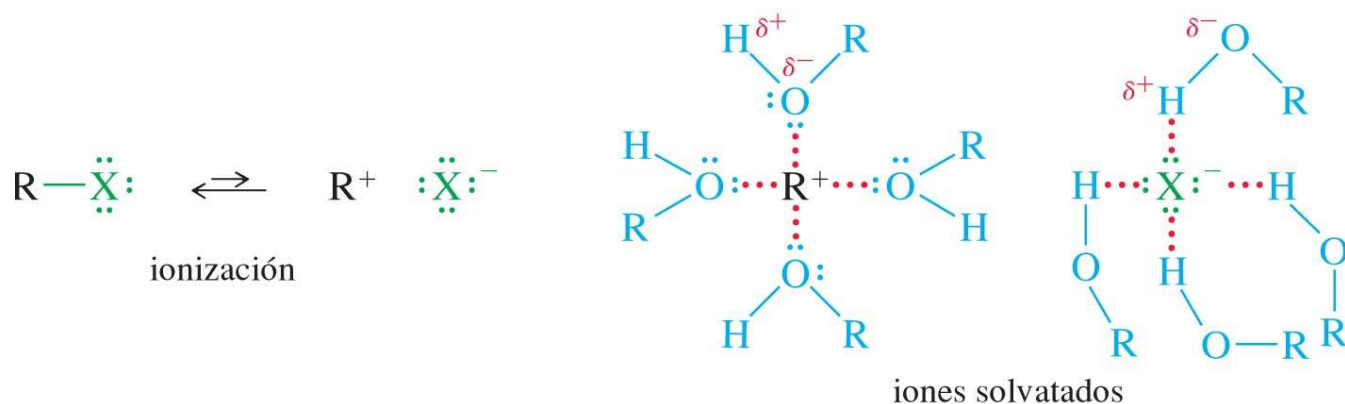
En el estado de transición de la ionización S_N1 , el grupo saliente forma parte de la carga negativa. El enlace C-X se rompe y un grupo saliente polarizable todavía puede mantener un solapamiento sustancial



El estado de transición se asemeja al carbocatión

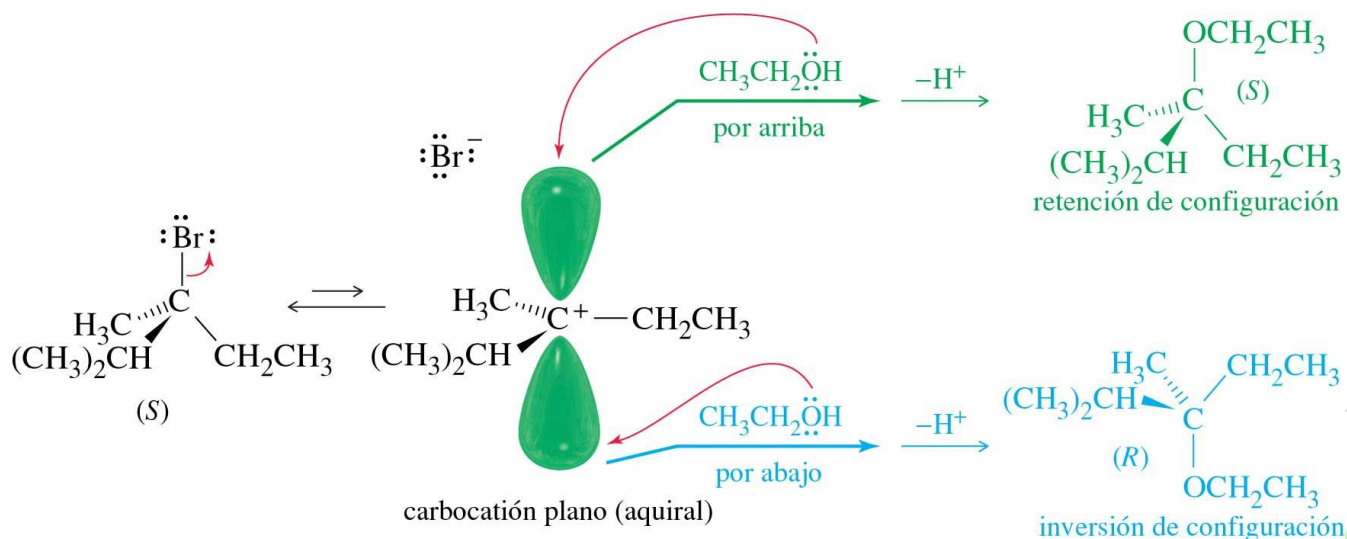
Disolución de los iones.

La reacción S_N1 está favorecida en disolventes polares, que estabilizan los iones intermedios. El paso limitante de la velocidad forma dos iones y la ionización tiene lugar en el estado de transición. Los disolventes polares solvatan estos iones debido a la interacción de los dipolos del disolvente con la carga del ión. Los disolventes próticos como los alcoholes y el agua son incluso disolventes más efectivos, ya que los aniones forman enlaces de hidrógeno con el átomo de hidrógeno del grupo -OH y los cationes, complejos con los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno del grupo -OH. Los disolventes polares próticos, como los alcoholes, pueden solvatar mejor los iones formados durante una reacción S_N1 .



Racemización en la reacción S_N1 .

Un átomo de carbono asimétrico experimenta racemización cuando se ioniza y se transforma en un carbocatión aquiral, plano. Un nucleófilo puede atacar al carbocatión desde cualquier cara, dando lugar, como producto, a cualquier enantiómero.



Racemización en la reacción S_N1 .

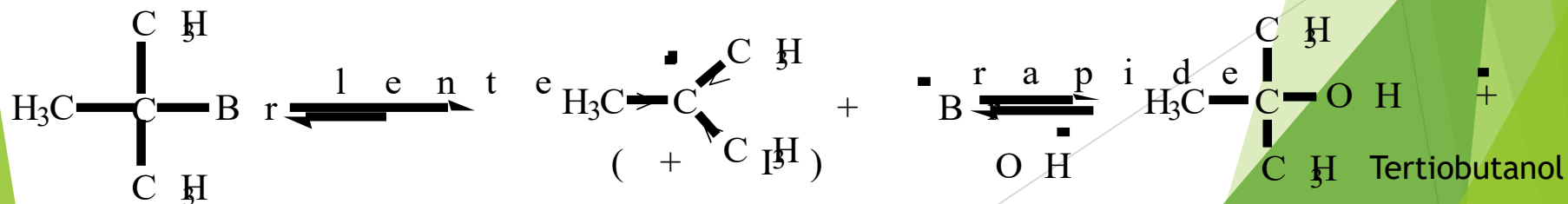
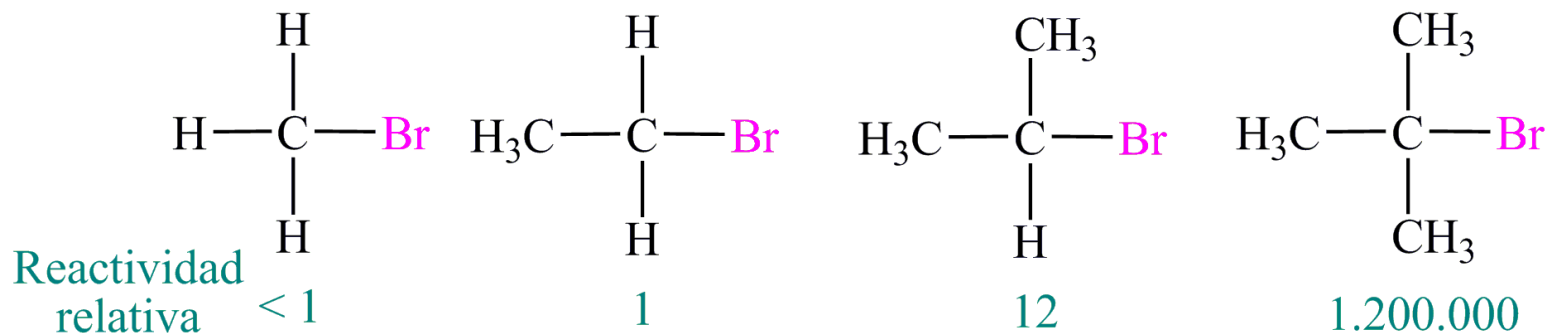
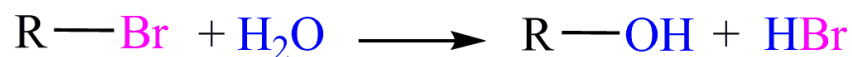
- ▶ Los carbocationes tienen orbitales híbridos sp^2 y un orbital vacío p . El nucleófilo puede aproximarse al plano del carbocatión desde arriba o desde abajo. Si el nucleófilo ataca por el mismo lado del grupo saliente, habrá una retención de configuración, pero si el nucleófilo ataca por el lado opuesto del grupo saliente la configuración se invertirá. Las reacciones S_N1 forman mezclas de enantiómeros (racemización).

Sustitución Nucleofílica de primer orden (SN₁)

b) Factores determinantes en una SN₁

→ Naturaleza del sustrato:

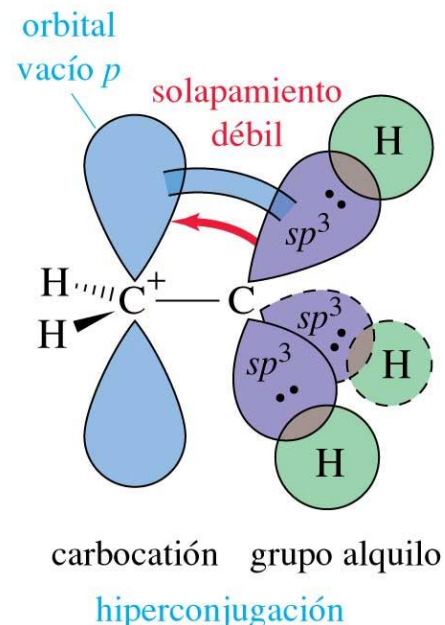
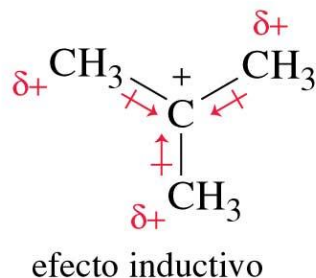
- ▶ La etapa lenta es la formación del carbocatión, por lo tanto todo derivado orgánico que pueda dar lugar a un carbocatión estabilizado por el efecto (+I) conducirá a un mecanismo SN₁.



Efecto inductivo e hiperconjugación.

El paso limitante de la velocidad de la reacción S_N1 es la ionización para formar un carbocatión, proceso fuertemente endotérmico. El estado de transición para este proceso endotérmico se asemeja al carbocatión (postulado de Hammond), por lo que las velocidades de las reacciones S_N1 tienen una dependencia de la estabilidad del carbocatión.

estabilidad del carbocatión:
 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > ^+\text{CH}_3$

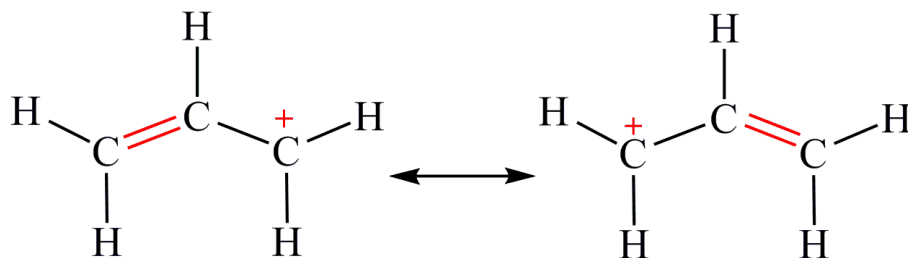
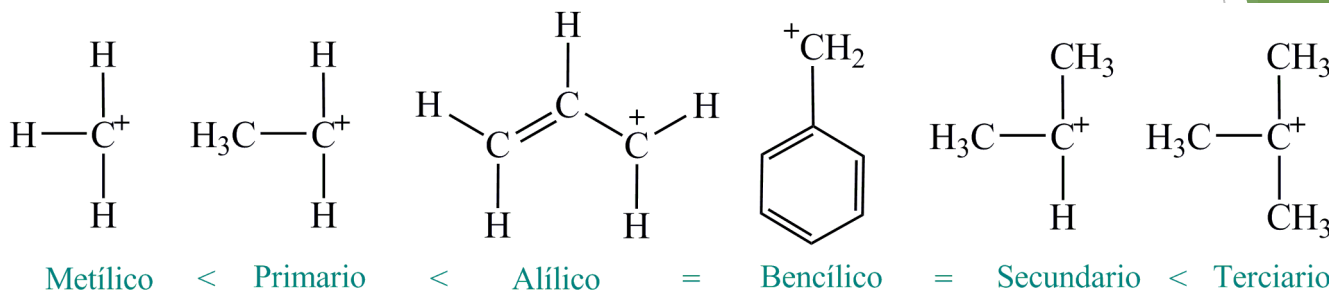


Efecto inductivo e hiperconjugación.

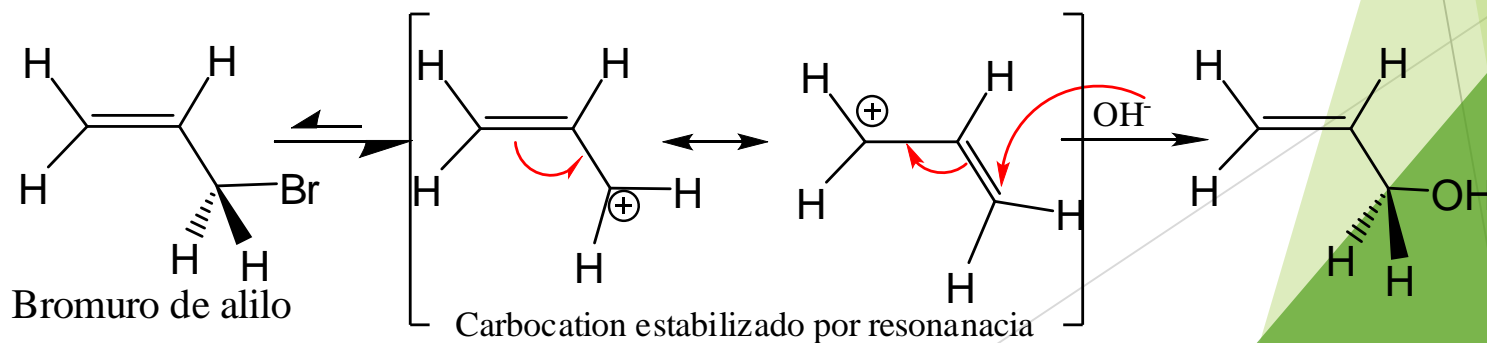
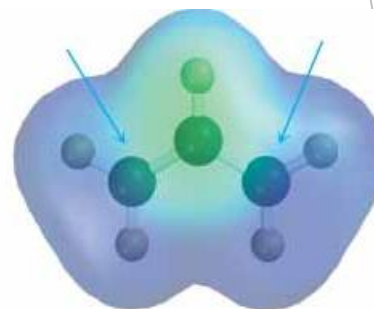
- ▶ Anteriormente, se vio cómo en los cationes alquilo el carbocatión estaba estabilizado por la donación de electrones a través de los enlaces sigma (efecto inductivo) mediante el solapamiento de los orbitales llenos (hiperconjugación); por tanto, los carbocationes altamente sustituidos son más estables.

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Naturaleza del sustrato:

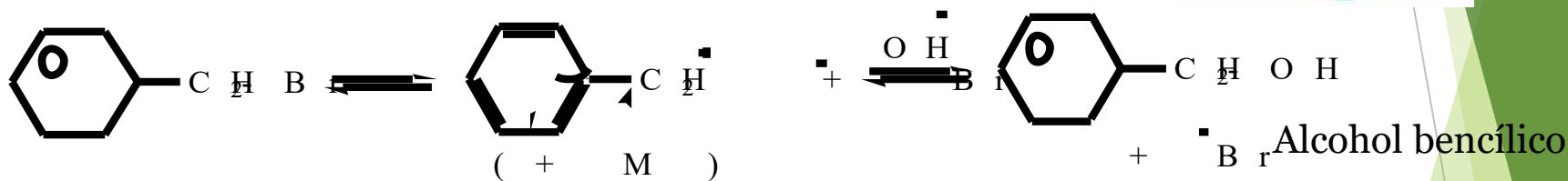
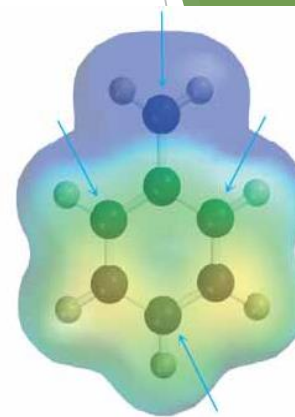
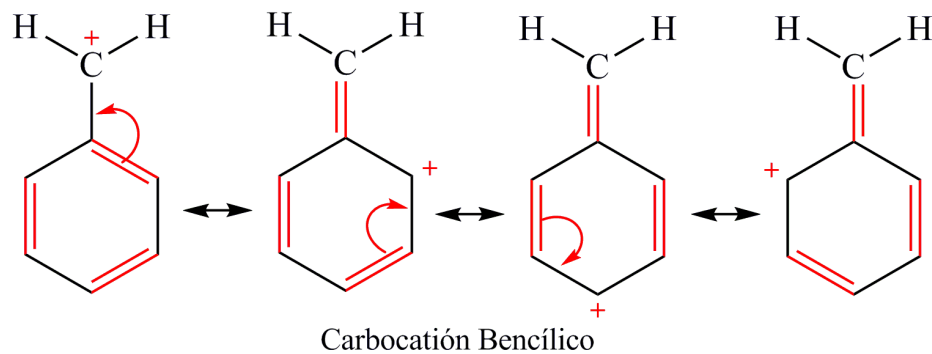


Carbocation Alílico

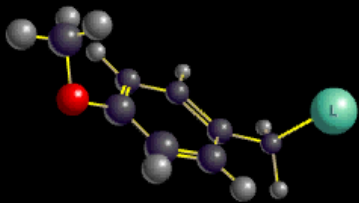
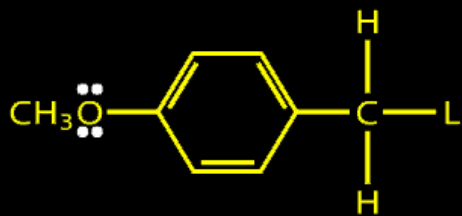


Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Carbocatión bencílico



Benzylic Unimolecular Nucleophilic Substitution (SN_1)



Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Naturaleza del grupo saliente:

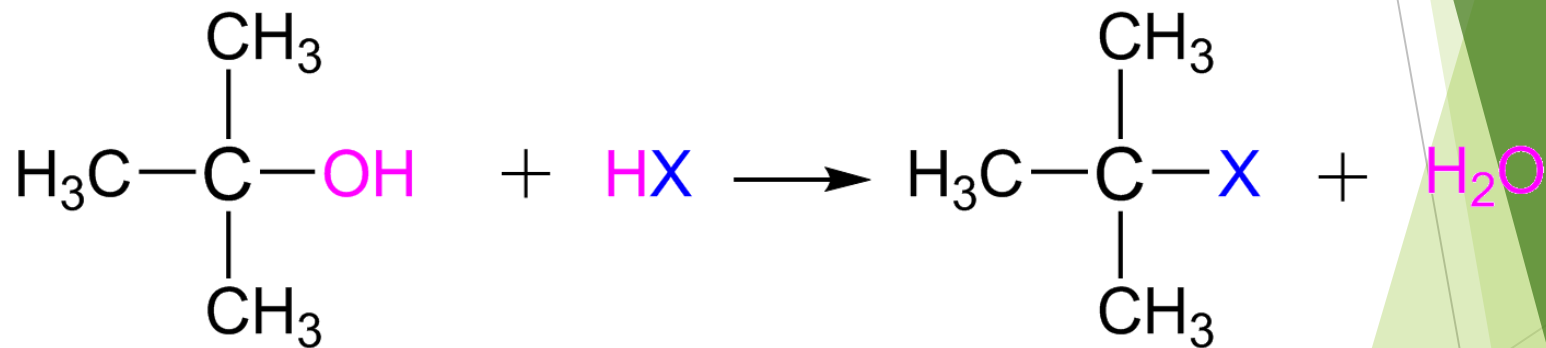
- ▶ Cuanto más débil sea el enlace C-X más favorecida está la formación del carbocatión (X debe atraer los electrones).
- ▶ La SN_1 depende del grupo saliente. Los mejores grupos salientes son bases débiles.
- ▶ Los mejores grupos salientes son los iones más voluminosos o capaces de estabilizar la carga negativa.
- ▶ En medio ácido el OH de un alcohol se protona y el grupo saliente es el H_2O , que es mejor grupo saliente que el halógeno.
- ▶ El *para*-tolueno sulfonato (tosilato) es un excelente grupo saliente (TsO^-).

	OH-,NH₂-, OR-	F-	Cl-	Br-	I-	TosO-
Reactividad Relativa	<< 1	1	200	10,000	30,000	60,000

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Naturaleza del nucleófilo:

- ▶ La adición del nucleófilo ocurre después de la formación del carbocatión, lo que significa que la velocidad de la reacción no se afecta ni por la naturaleza ni por la concentración del nucleófilo.



2-Metilpropanol

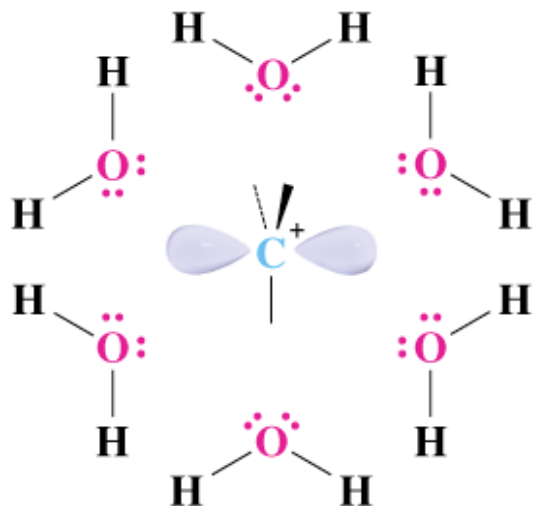
La misma tasa para $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Naturaleza del disolvente:

- ▶ El disolvente es crítico en el mecanismo SN_1
- ▶ Los disolventes **próticos** aceleran la reacción, ya que tiene lugar la formación de enlaces de hidrógeno que producen una polarización y debilitamiento del enlace C-X.
- ▶ Los disolventes **próticos polares** estabilizan el carbocatión.

Enlace de hidrógeno

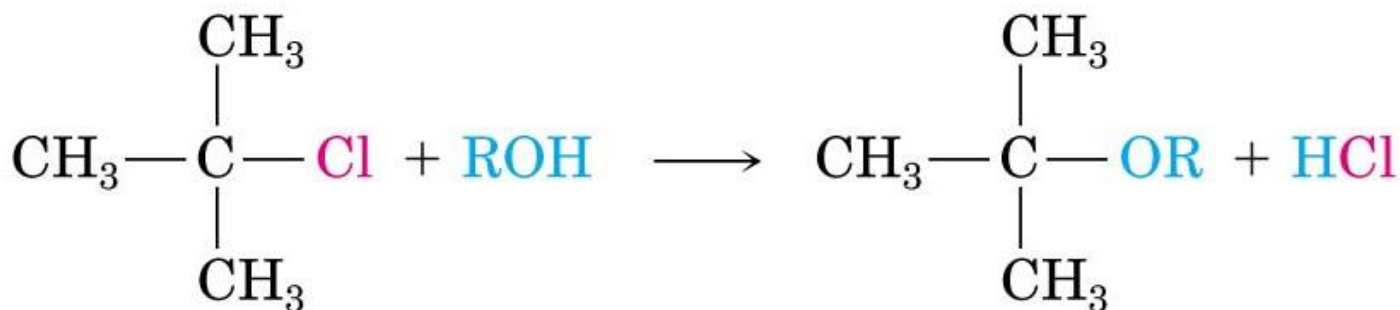


Solvatación de un carbocatión por el agua

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Naturaleza del disolvente:

- ▶ Cuanto más polar es el disolvente más fácil es la formación del carbocatión, lo que aumenta la velocidad de reacción.

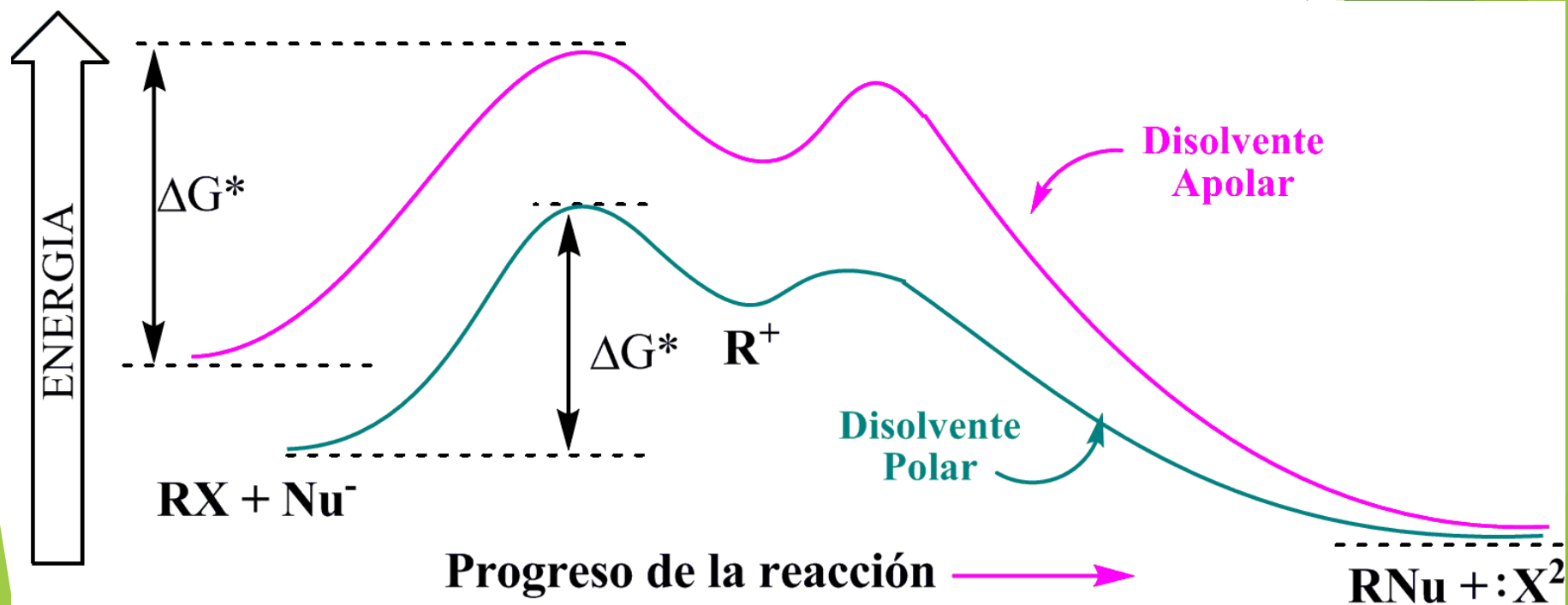


	Etanol	40% Agua/ 60% Etanol	80% Agua/ 20% Etanol	Agua
Reactividad Relativa	1	100	14,000	100,000

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Naturaleza del disolvente:

- ▶ En un disolvente **polar**, la energía de activación asociada a la formación del carbocatión disminuye.

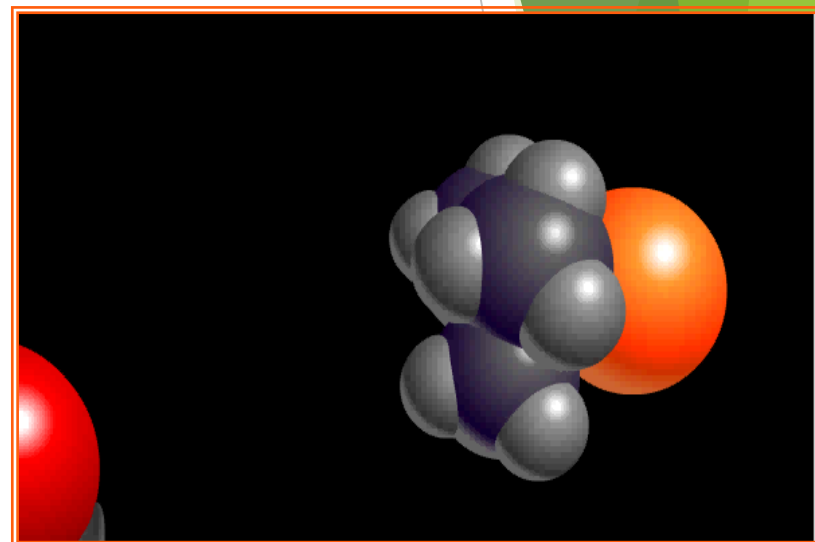
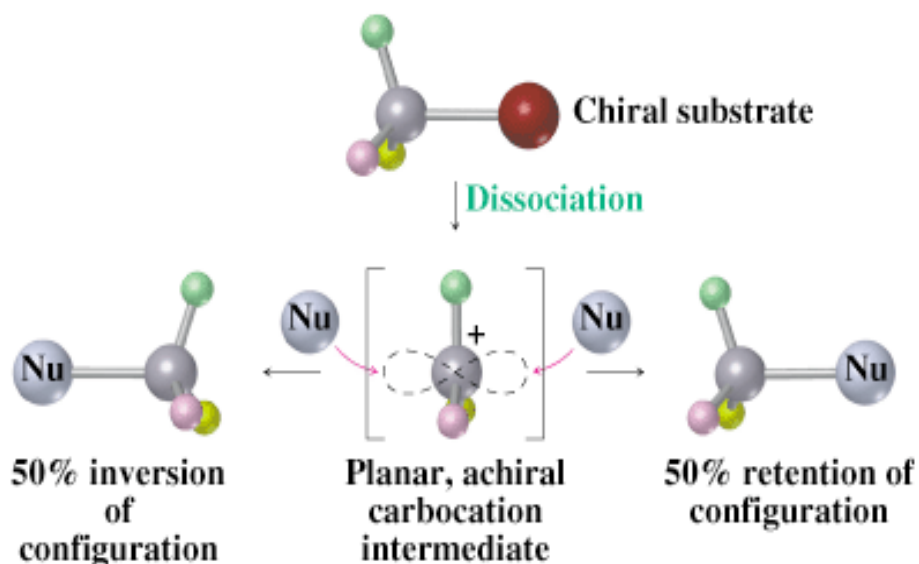


Sustitución Nucleófila de primer orden S_N1

c) Estereoquímica en una S_N1

→ Mecanismo general:

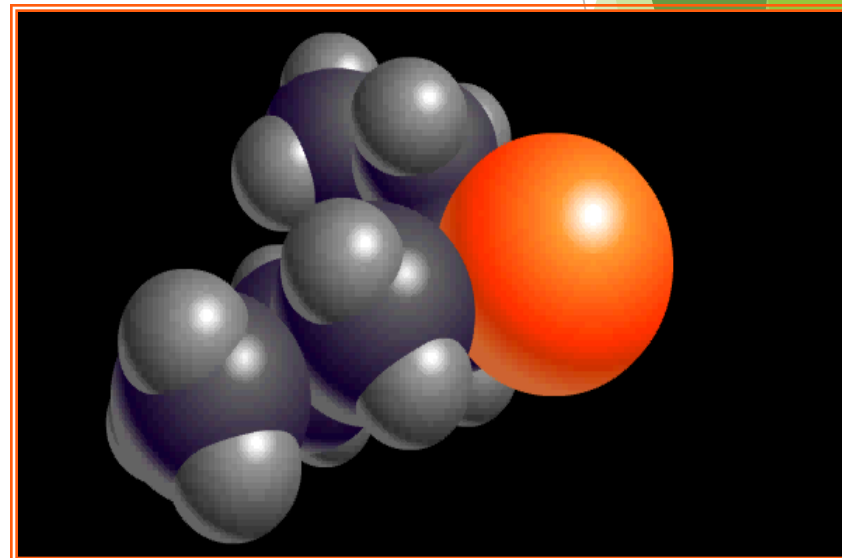
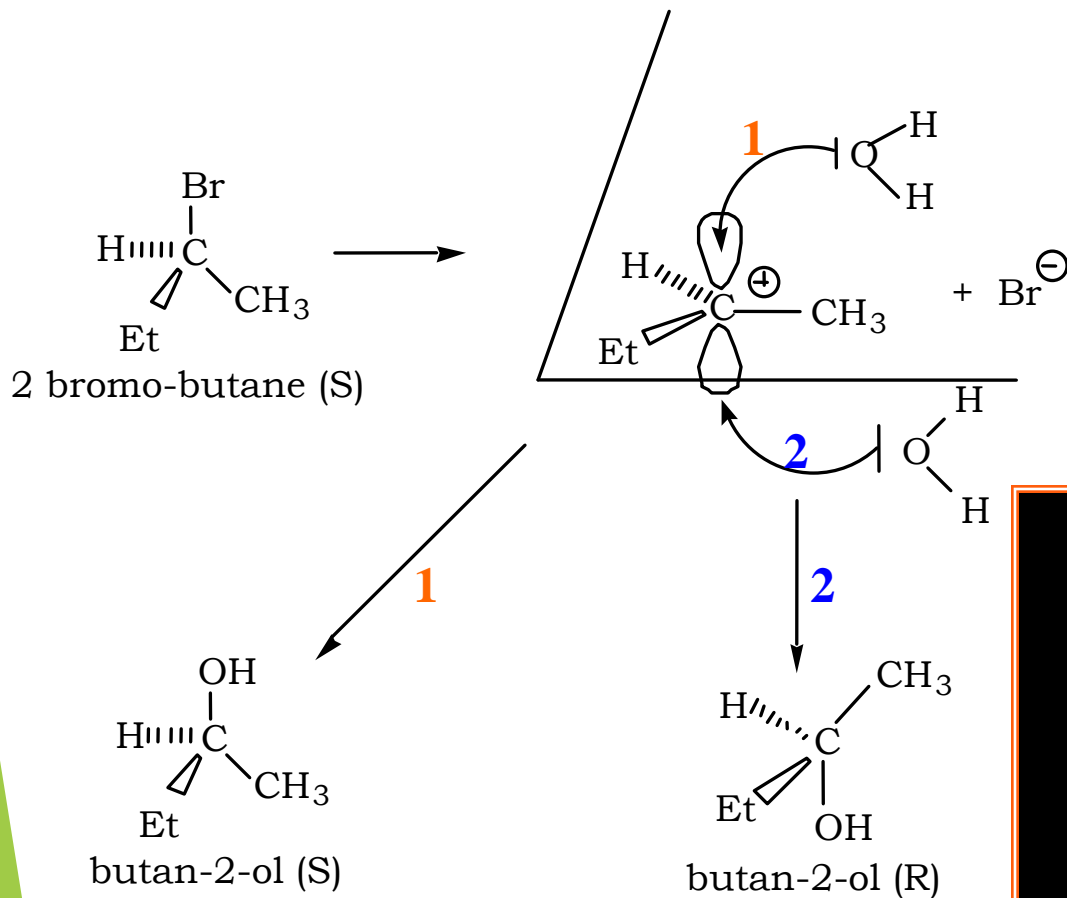
- ▶ El mecanismo S_N1 produce la **racemización**, si el sustrato de partida es un compuesto que presenta actividad óptica (posee un carbono asimétrico).



- ▶ El ataque del nucleófilo al carbocatión desde la parte frontal (donde está el grupo saliente) conduce a moléculas que muestran retención de configuración.
- ▶ El ataque desde la parte posterior da lugar a moléculas con inversión de configuración.

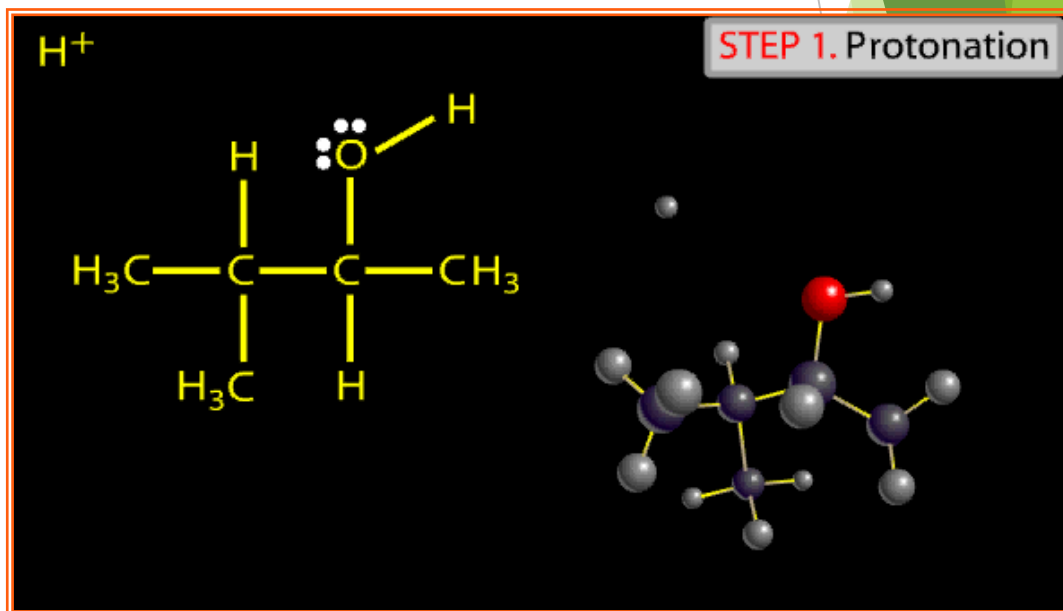
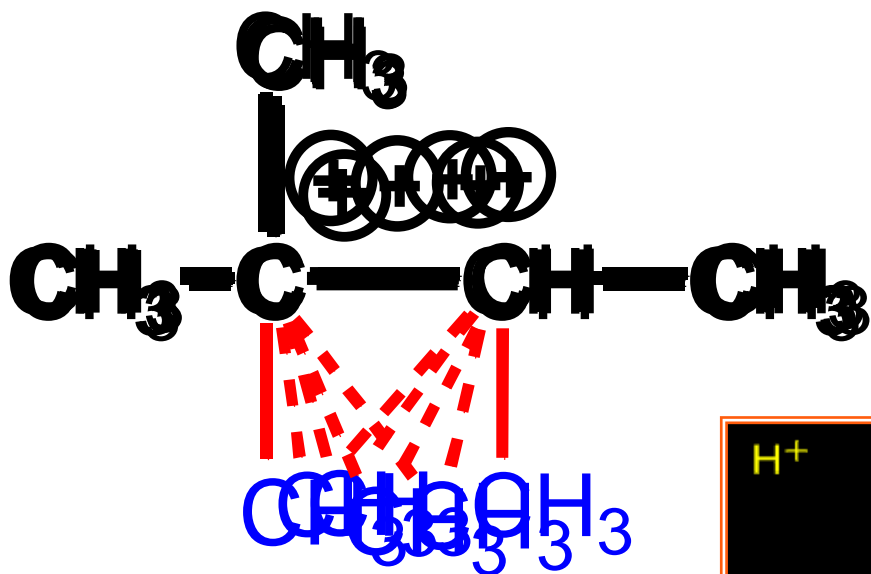
Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

→ Ejemplo: 2-bromoetano al butan-2-ol



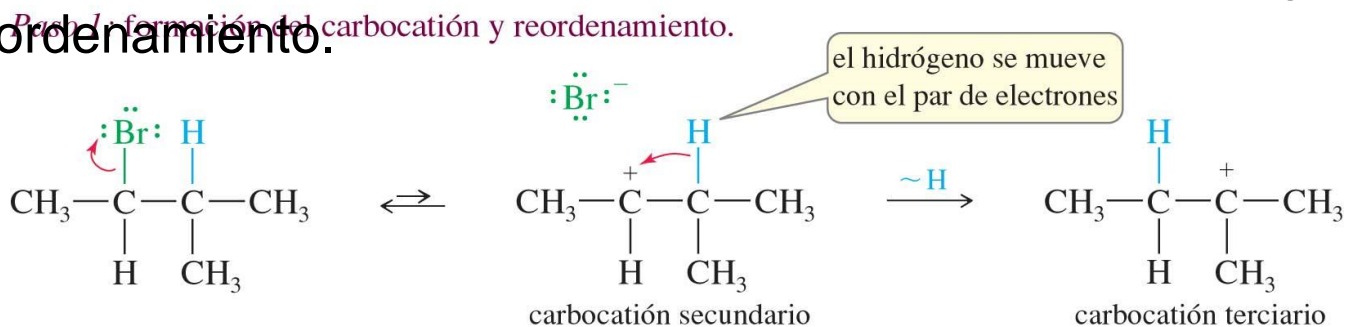
Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

d) SN_1 con transposición



Transposición de hidruro en una reacción S_N1.

El producto reordenado, 2-etoxi-2-metilbutano, es el resultado de una transposición de hidruro: movimiento de un átomo de hidrógeno con su par de electrones de enlace. Una transposición de hidruro se representa por el símbolo $\sim H$. En este caso, la transposición de hidruro convierte el carbocatión secundario inicialmente formado en un carbocatión terciario más estable. El ataque del disolvente a este último da lugar al producto de reordenamiento.

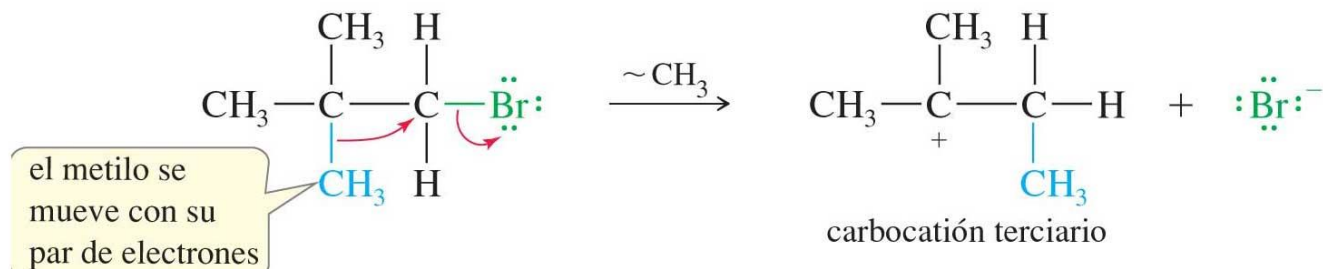


Transposición de hidruro en una reacción S_N1 .

- ▶ Una vez se haya formado el carbocatión, un hidrógeno se desplaza (mueve) de uno de los carbonos cercanos al carbocatión para producir un carbocatión más estable. El mecanismo continuará con el ataque nucleofílico. Puesto que hay dos carbocationes intermedios, habrá dos productos

Transposición del metilo en una reacción S_N1.

Cuando se calienta el bromuro de neopentilo con etanol, la reacción sólo da un producto de sustitución reordenado. Este producto es debido a la transposición del metilo (representada por el símbolo ~CH₃), la migración de un grupo metilo junto con su par de electrones. Sin reordenamiento, la ionización del bromuro de neopentilo daría lugar a un carbocatión primario muy inestable.

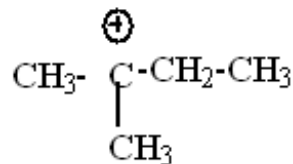
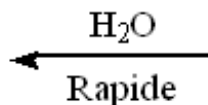
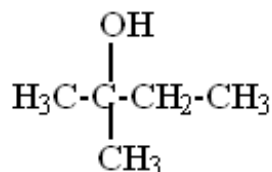
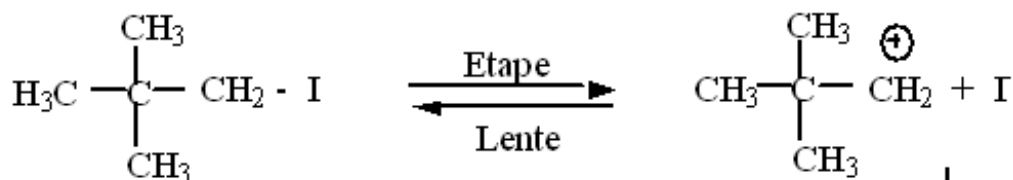


Transposición del metilo en una reacción S_N1 .

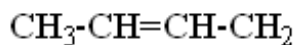
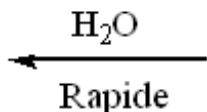
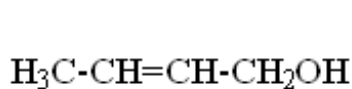
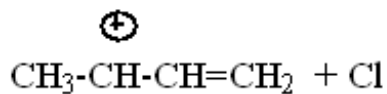
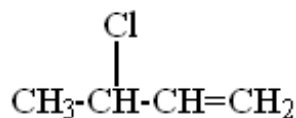
- ▶ La formación de un carbocatión primario no es posible, por lo que la transposición del metilo y la formación del carbocatión se produce en un único paso para formar un carbocatión terciario. El ataque por el nucleófilo sobre el carbocatión proporciona el único producto obtenido de esta reacción.

Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

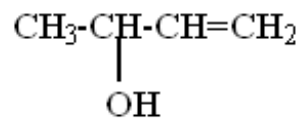
→ Ejemplo:



Carbocación más estable



H_2O (rapide)

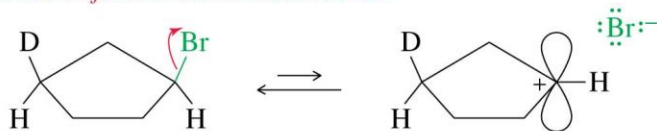


I

II

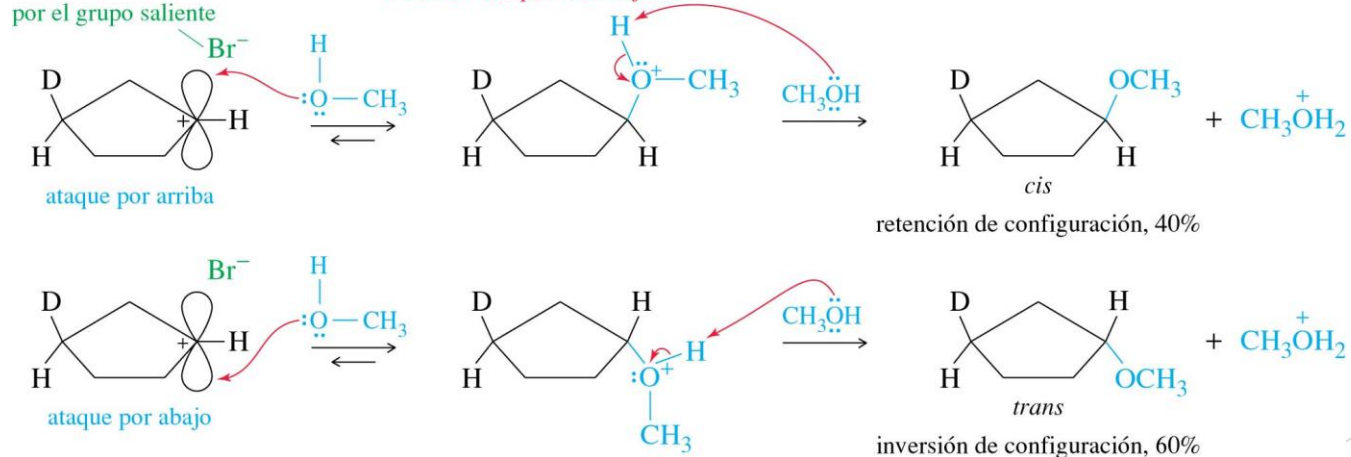
Reacción S_N1 sobre un anillo

Paso 1: formación del carbocación



el ataque frontal
está muy impedido
por el grupo saliente

Paso 2: ataque nucleofílico



Sustitución Nucleófila de primer orden SN_1

e) Resumen de SN_1

- **Sustrato**: alquilo terciario > bencílico ~ alílico ~ alquilo secundario > alquilo primario
- **Nucleófilo**: no afecta la reacción
- **Grupos salientes**: Los buenos grupos salientes (bases débiles) favorecen la reacción
- **Disolvente**: Los disolventes polares favorecen la reacción por estabilización del carbocatión.
- **Estereoquímica**: racemización

2.4. Comparación SN₁ y SN₂

	SN ₁	SN ₂
Factores que influyen		
Nucleófilo	Son apropiados los nucleófilos débiles	Se necesitan nucleófilos fuertes
Sustrato (RX)	3° > 2°	CH ₃ X > 1° > 2°
Disolvente	Se necesitan disolventes ionizantes buenos	Amplia variedad de disolventes
Grupo Saliente	Ha de ser bueno	Ha de ser bueno
Características		
Cinéticas	Primer orden k _r [RX]	Segundo orden, k _r [RX][Nu ⁻]
Estereoquímica	Mezcla de inversión y retención	Inversión completa
Transposiciones	Común	Imposible



Ejemplos de reacciones de sustitución nucleofílica



Introducción

→ Haluros de alquilo: los haluros se pueden emplear como nucleofilos en ambas reacciones de sustitución SN1 y SN2 para generar los haluros de alquilo. Sin embargo, hay que mencionar que, en general y como lo muestra el ejemplo, la protonación con un ácido como HBr es necesaria para tener un buen grupo saliente.

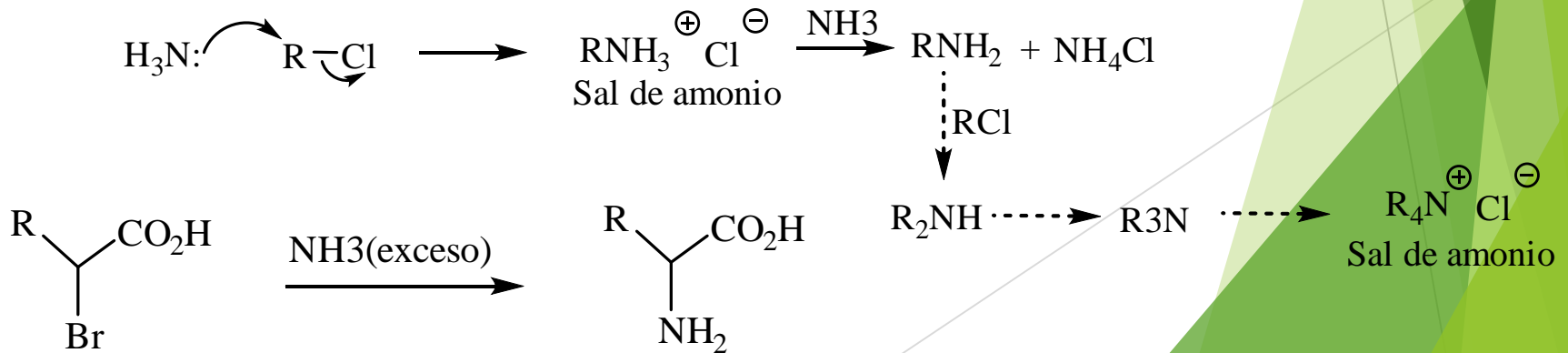


→ Oxígeno y sulfuro como nucleofilos: éteres, ésteres.

Los haluros de alquilo reaccionan con el agua o el alcohol (SN1 y SN2) para producir un alcohol o un éter respectivamente.

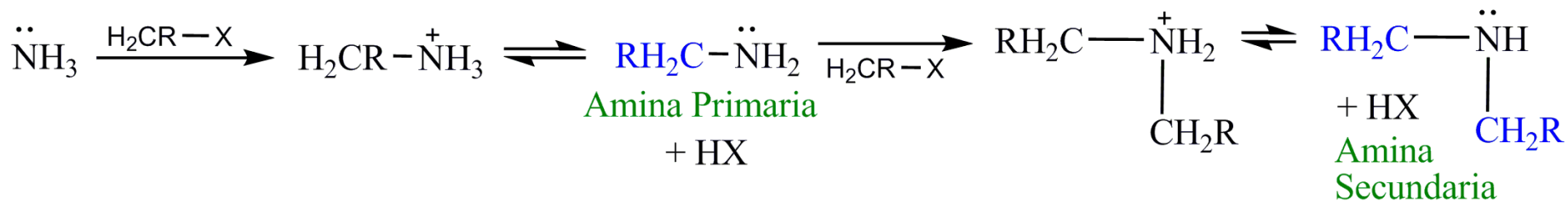
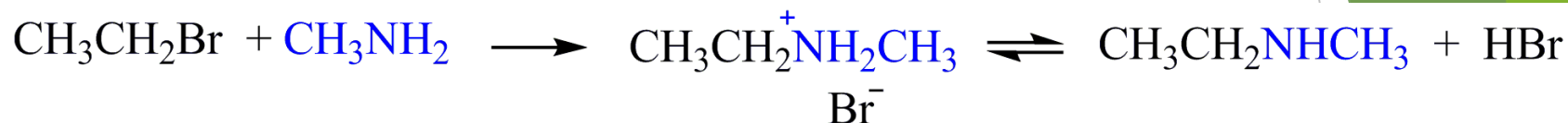


→ Nitrógeno como nucleófilo: sales de amonio, aminas. SN2

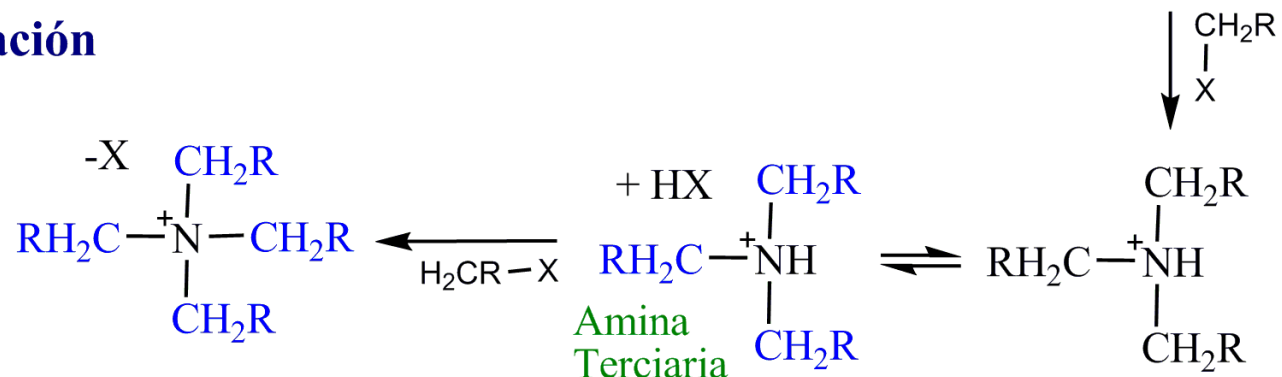


Aminas como nucleófilos.

→ N-Alquilación

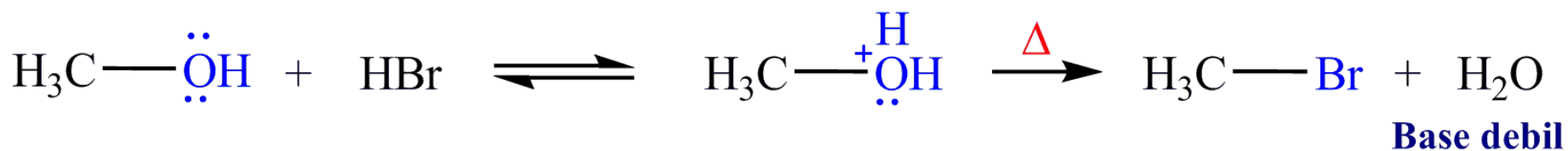
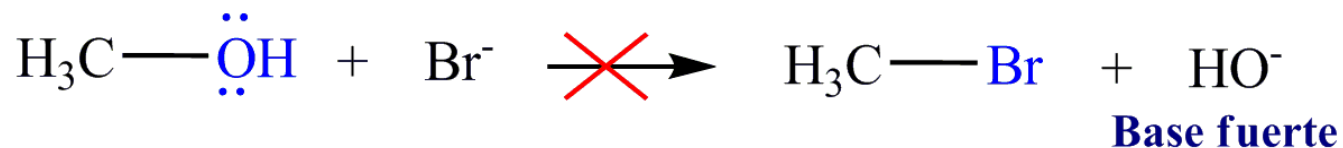


Polialquilación



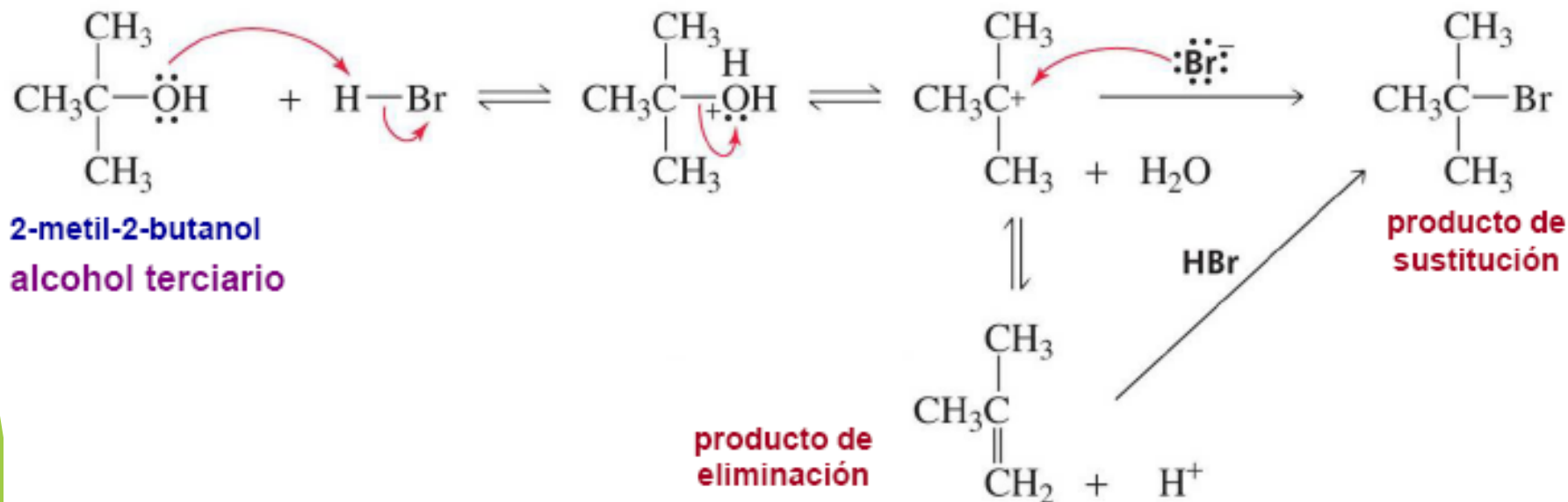
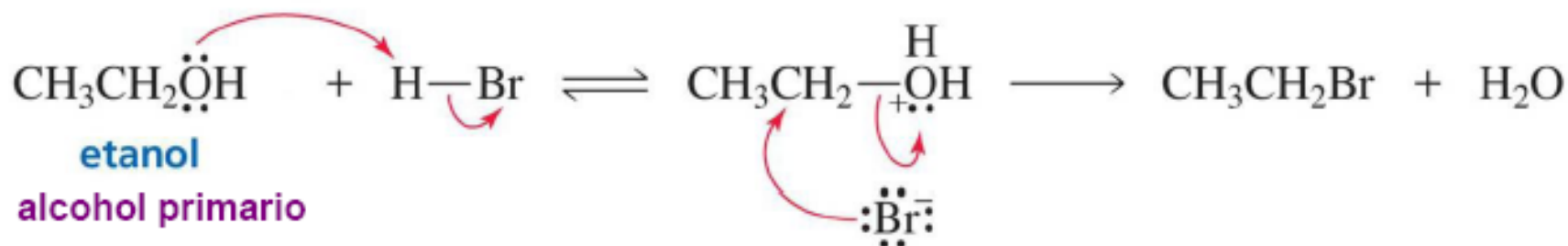
Reacciones de sustitución del grupo OH

a) Conversión en halogenuros de alquilo



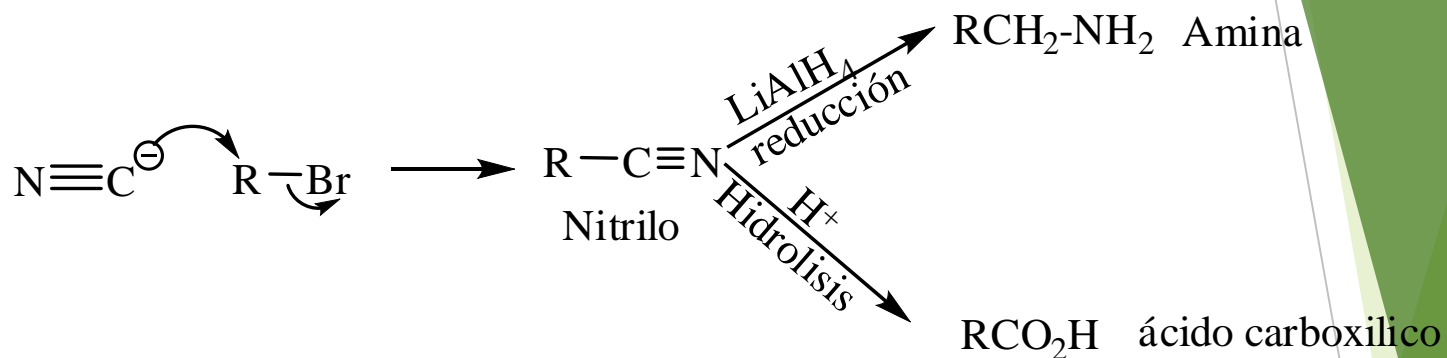
Reacciones de sustitución del grupo OH

b) Mecanismo

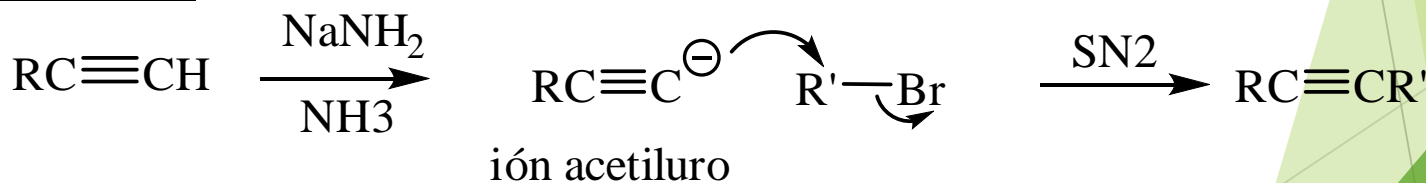


El carbono como nucleófilo

→ Nitrilos



→ Acetiluros



El carbono como nucleófilo

Los alquínidos, obtenidos por acción de una base fuerte sobre un alquino terminal, son excelentes nucleófilos, que pueden reaccionar en sustituciones nucleófilas y en adiciones a grupos carbonilo.

