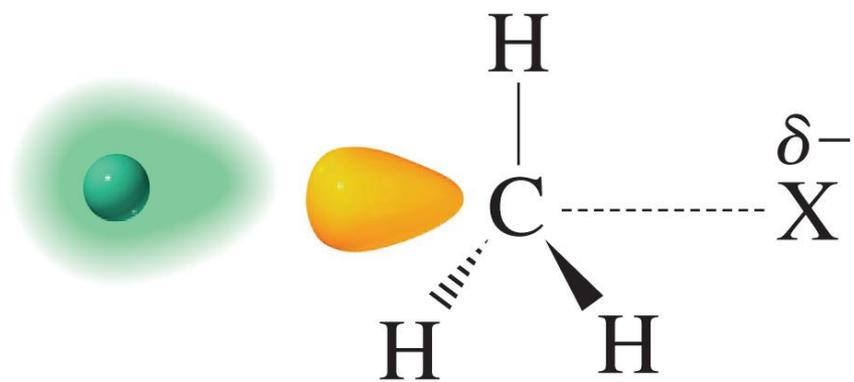
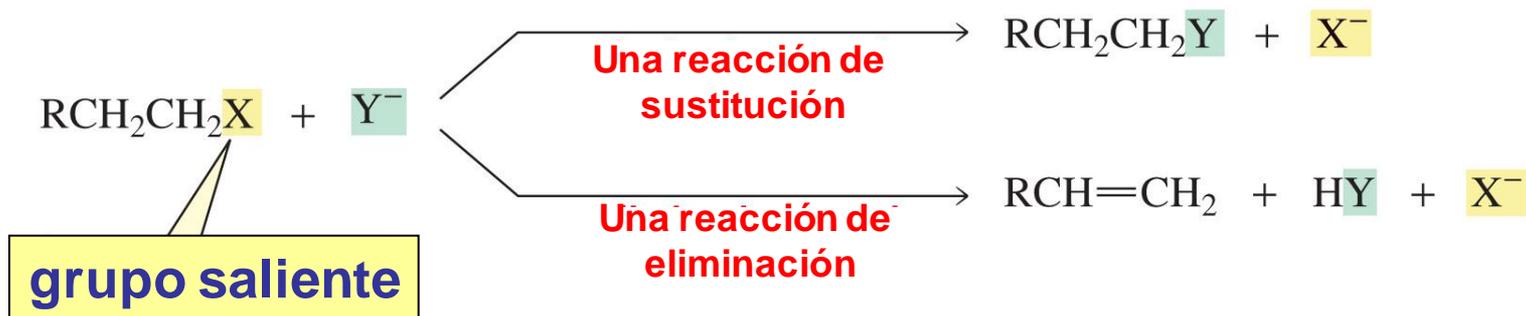


Reacciones de Sustitución de los Halogenuros de Alquilo



¿Que es una reacción de sustitución?



El átomo o grupo que es sustituido o eliminado en estas reacciones se llama grupo saliente (nucleofugo)

Los halogenuros de alquilo tienen relativamente buenos grupos salientes



Un enlace polar

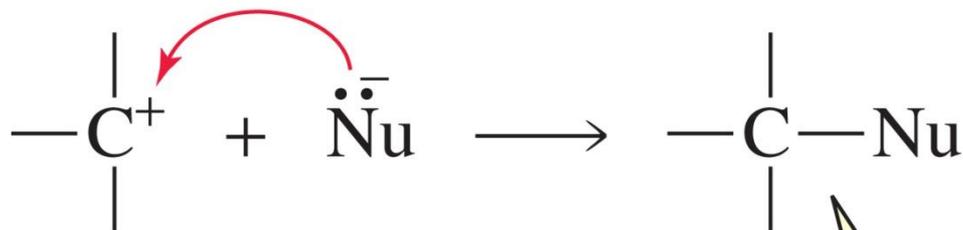
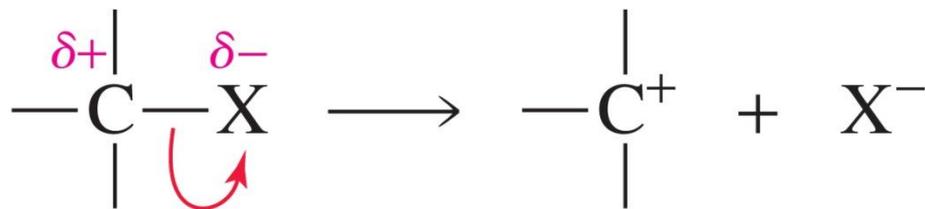
¿Como reaccionan los halogenuros de alquilo?



Un nucleófilo

Producto de sustitución

La otra posibilidad alterna...



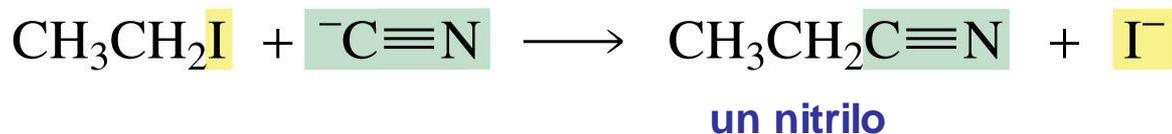
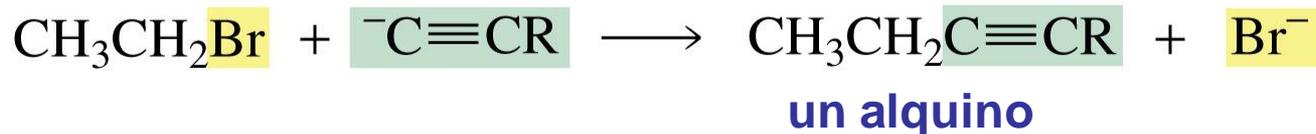
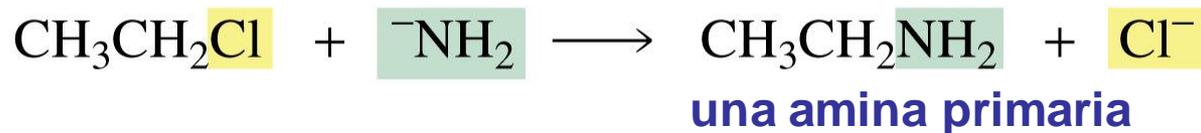
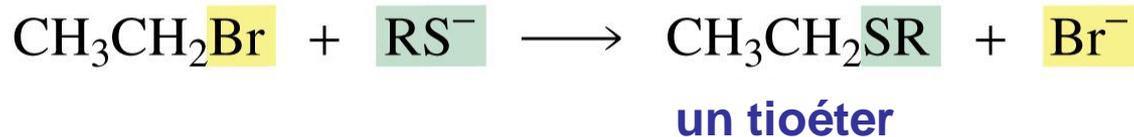
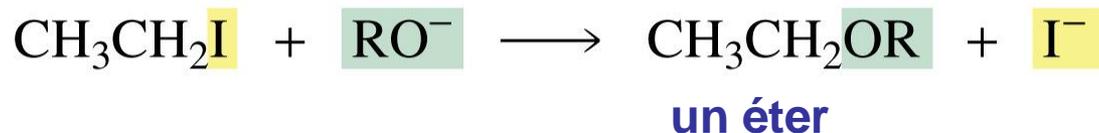
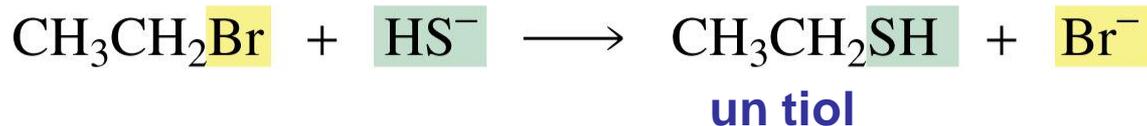
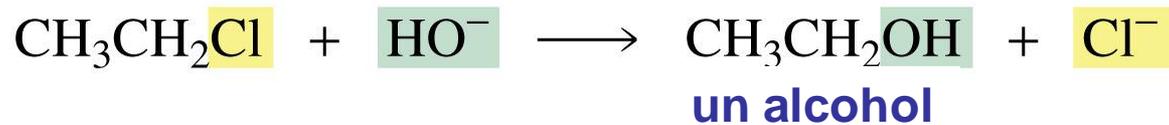
**Producto de
sustitución**

La sustitución se debe llamar con mayor precisión una sustitución nucleofílica ya que el átomo o grupo que reemplaza al grupo saliente es un nucleófilo

El mecanismo de reacción que predomina depende de los siguientes factores:

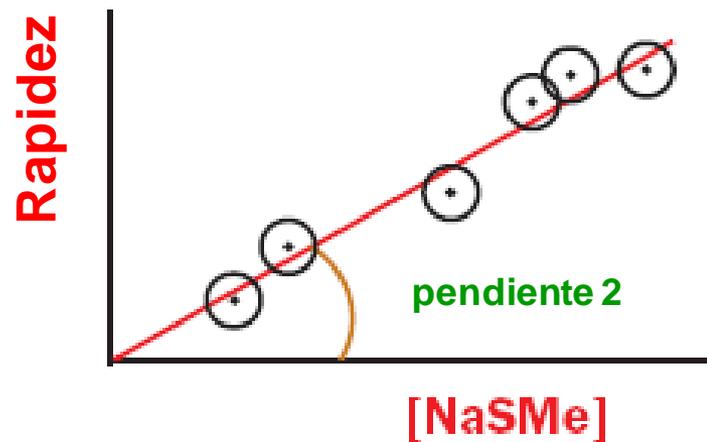
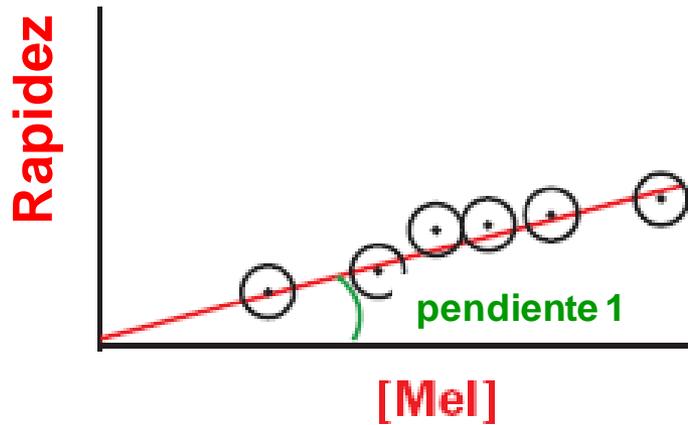
- la estructura del halogenuro de alquilo (sustrato)**
- la reactividad del nucleófilo**
- la concentración del nucleofilo**
- el disolvente de la reacción**

Una reacción S_N2 procede en la dirección que permite a la base más fuerte desplazar a la base más débil



Hay tres evidencias experimentales que dan soporte a un mecanismo de reacción S_N2

1. La rapidez de la reacción depende tanto de la concentración del halogenuro de alquilo como la del nucleófilo

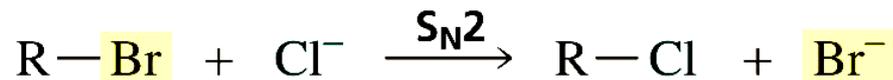


$$\text{Rapidez} = K [\text{MeS}] [\text{MeI}]$$

Hay tres evidencias experimentales que dan soporte a un mecanismo de reacción S_N2

- 2. La rapidez de la reacción con un nucleófilo dado **disminuye** conforme se **incrementa** el tamaño del halogenuro de alquilo**
- 3. La configuración del producto sustituido se **invierte** cuando se compara con la configuración de un halogenuro de alquilo quiral**

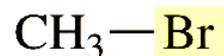
Rapidez relativas de reacciones S_N2 para diversos Halogenuros de alquilo



Halogenuro de alquilo

Tipo de Halogenuro de alquilo

Rapidez relativa



metilo

1200



primario

40



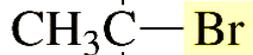
primario

16



secundario

1



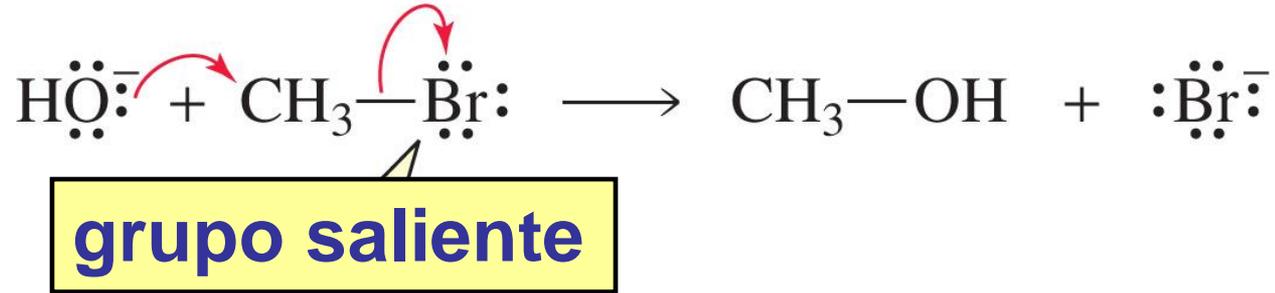
terciario

Muy lenta para ser medida

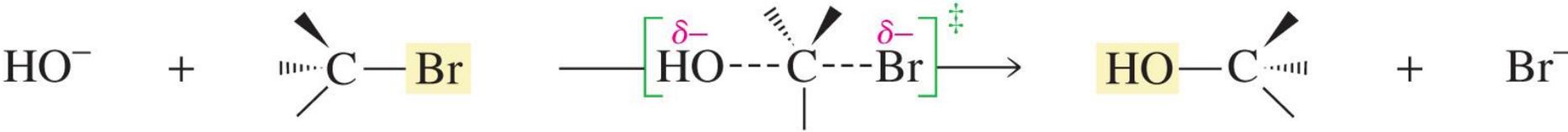


Debido a que una reacción S_N2 es una reacción en un paso

mecanismo para una reacción S_N2



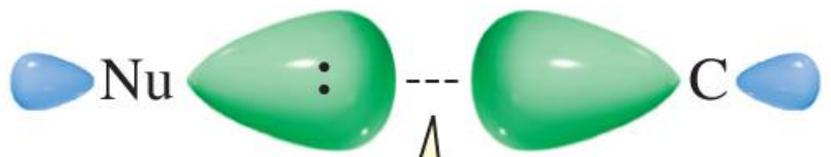
Un nucleófilo ataca al carbono por el lado contrario (atrás) al enlace con el grupo saliente



Estado de transición

¿Por que el nucleófilo ataca por el lado atrás?

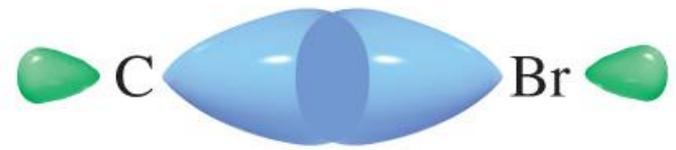
Ataque por atrás



Una interacción en fase (de enlace)

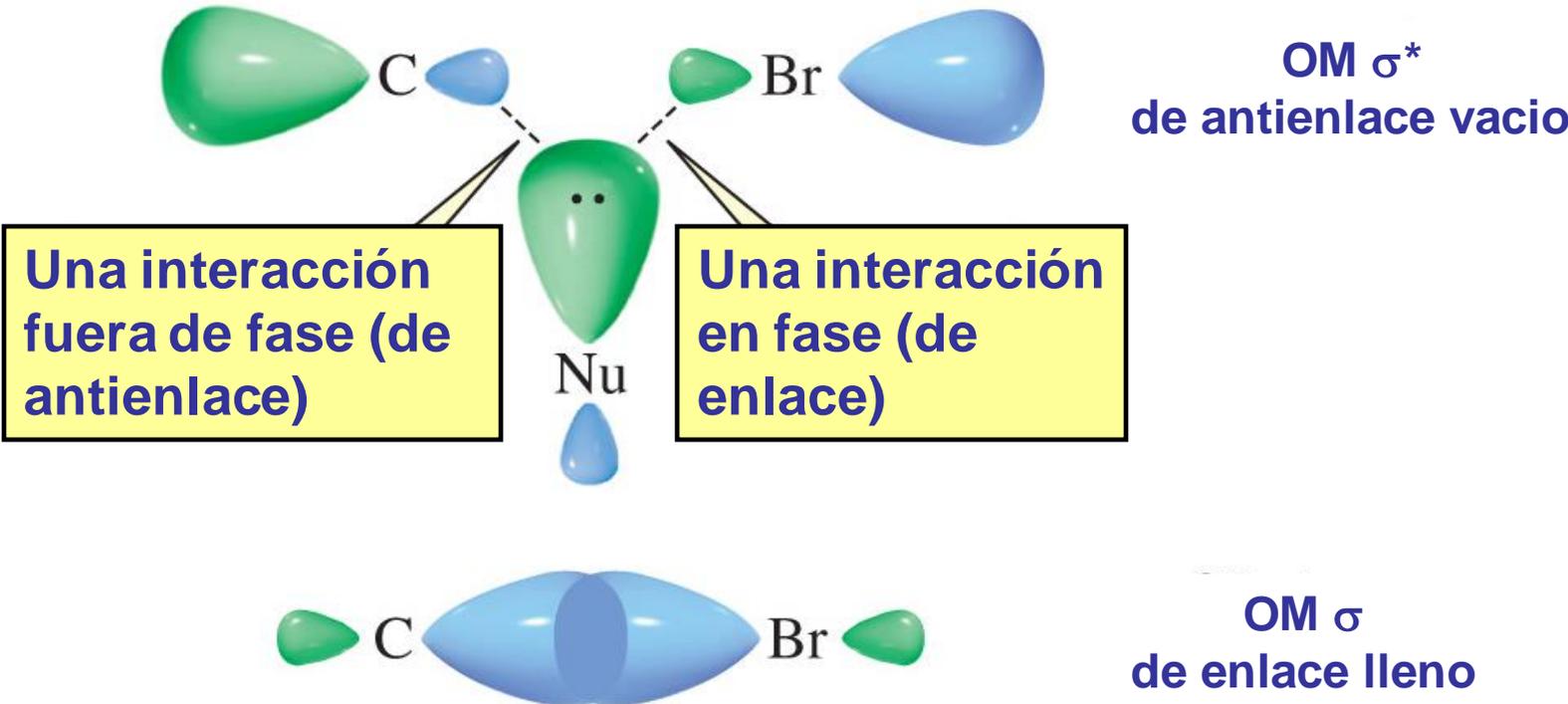


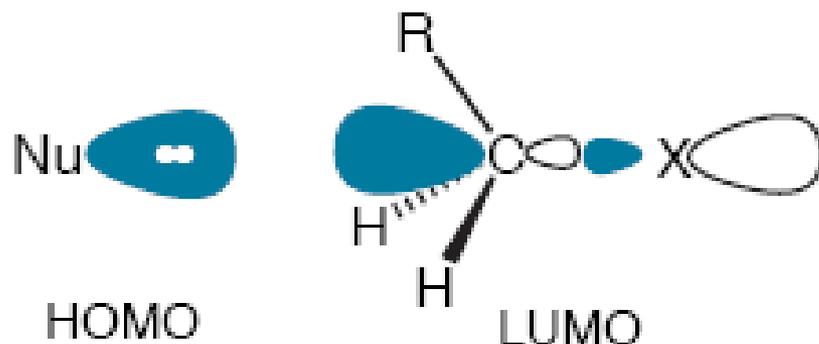
OM σ^*
de antienlace vacío



OM σ
de enlace lleno

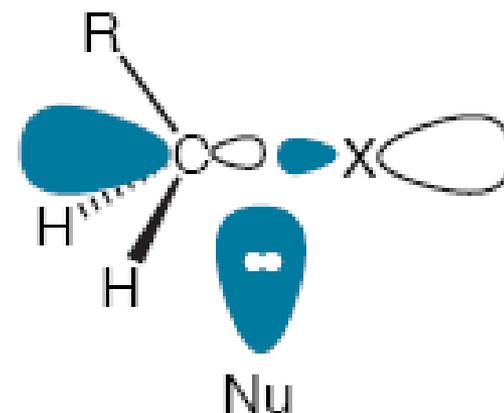
Ataque por enfrente





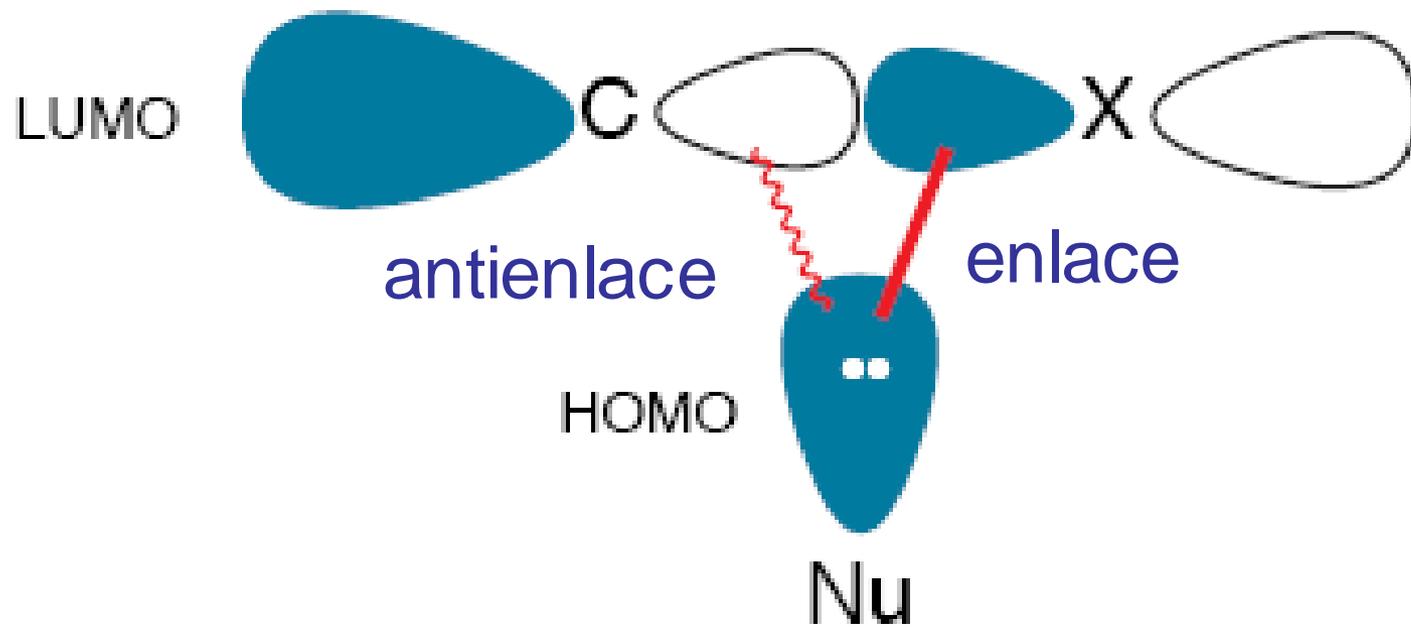
El traslapo con esta geometría es constructivo, se forma **un enlace** entre el Nu y el C-X σ^*

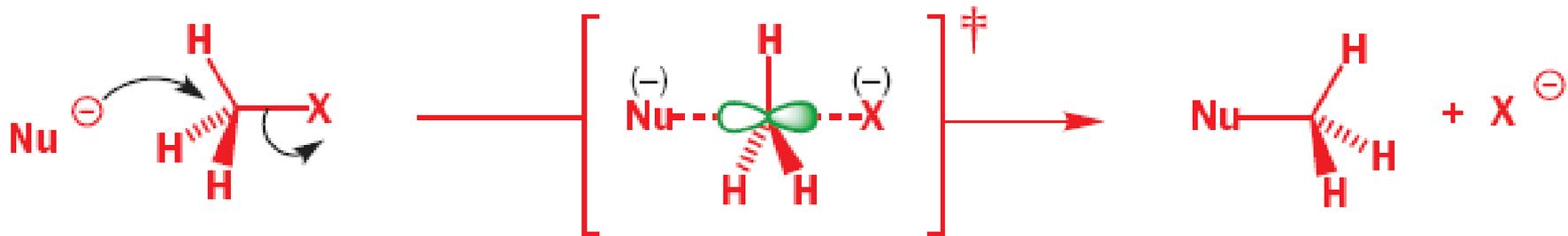
Interacción enlazante



El traslapo con esta geometría da como resultado una interacción neta de **no enlace**

Interacción no enlazante

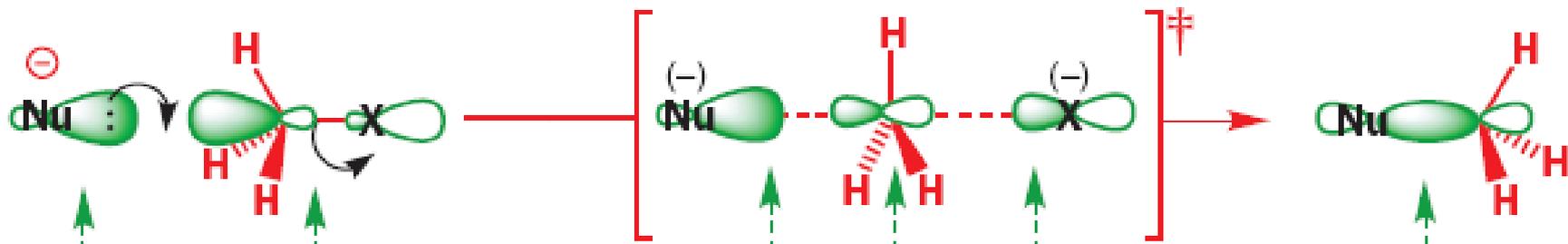




Materias primas

Estado de transición

Productos



Orbital lleno del nucleofilo HOMO

Orbital vacío σ^* LUMO del enlace C-X

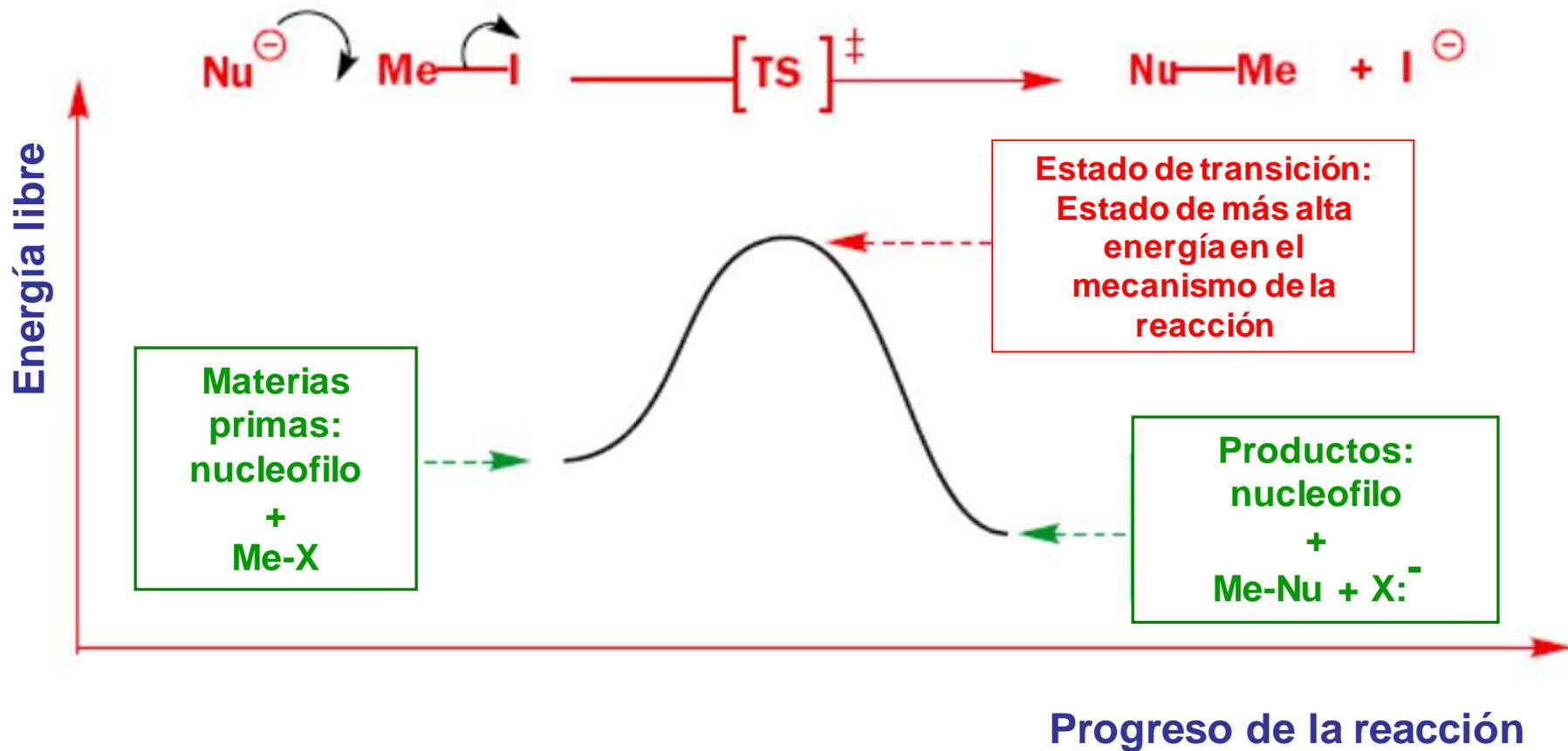
Se forma un nuevo enlace σ

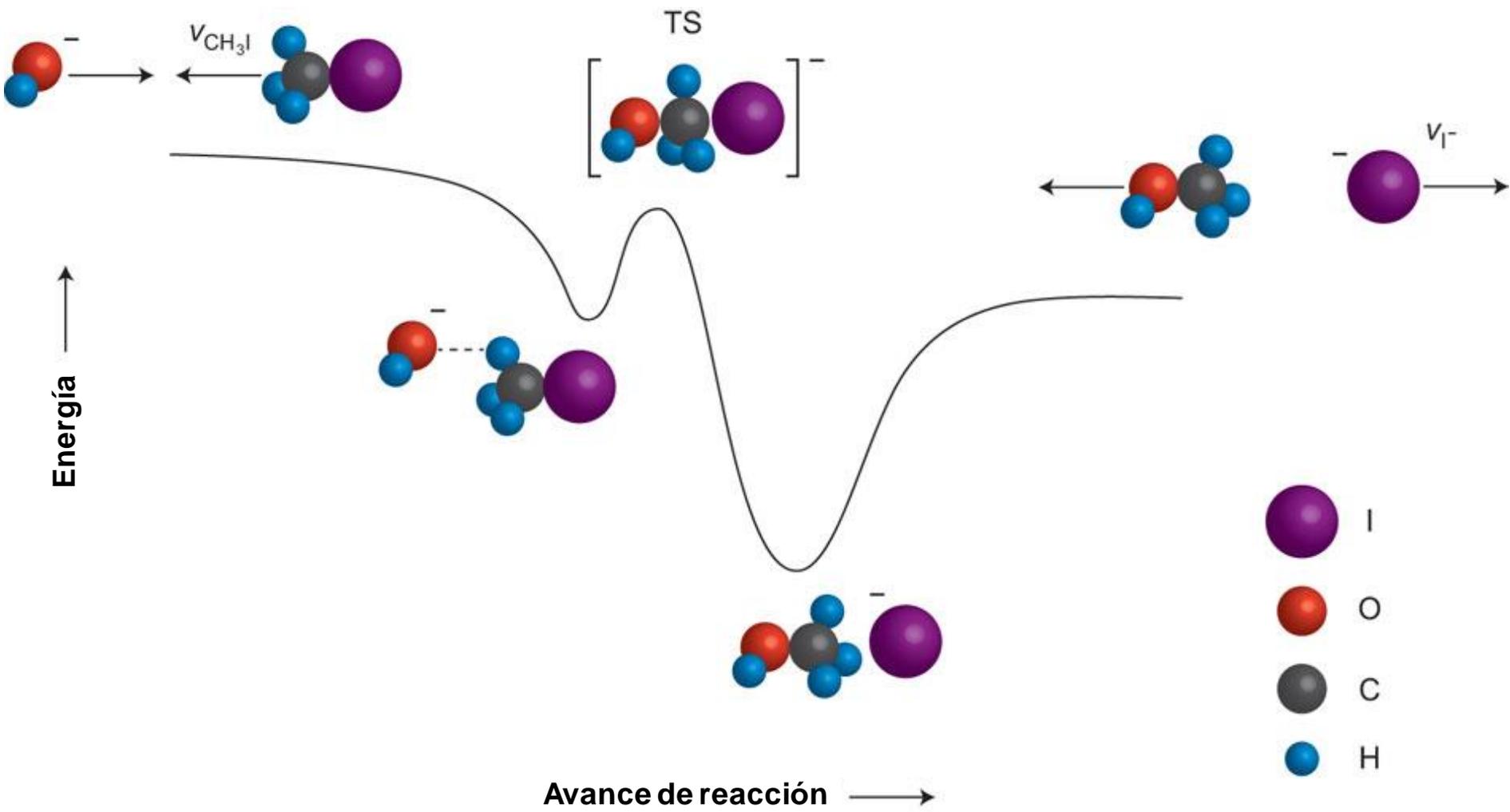
Orbital p en el carbono

Se rompe el viejo enlace σ

Nuevo enlace σ

Diagrama de Energía Potencial contra Coordenada de reacción



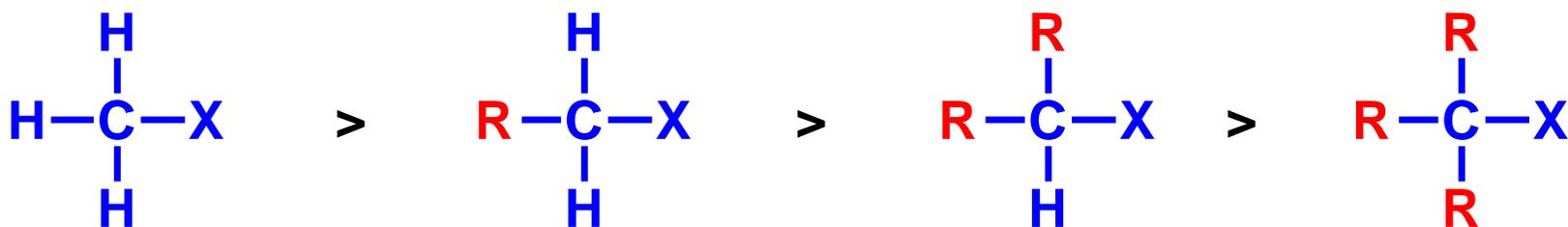


- **la estructura del halogenuro de alquilo (sustrato)**
- la reactividad del nucleófilo
- la concentración del nucleofilo
- el disolvente de la reacción

Naturaleza del sustrato:
HALOGENURO DE ALQUILO

Un sustituyente voluminoso en el halogenuro de alquilo disminuye la reactividad del halogenuro de alquilo: impedimento estérico

Reactividades relativas de los Halogenuros de alquilo en una reacción S_N2



HALOGENURO
DE METILO

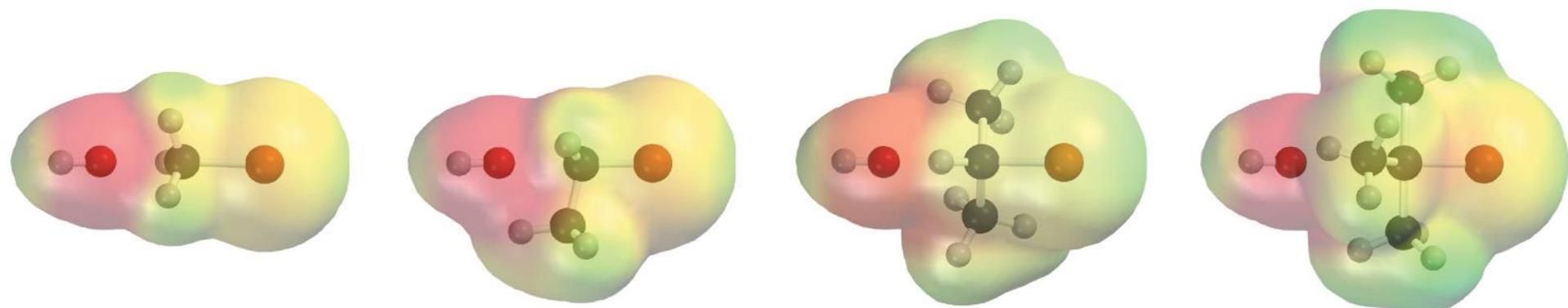
HALOGENURO
1o.

HALOGENURO HALOGENURO
2o. 3o.

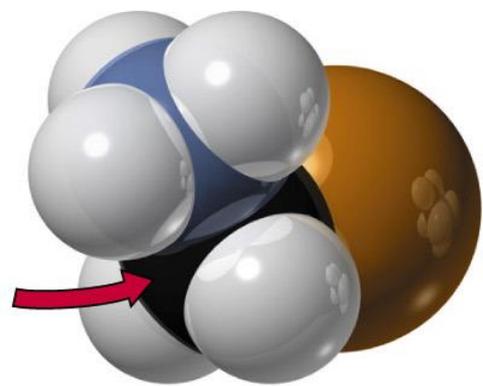
Más
reactivo

Menos
reactivo

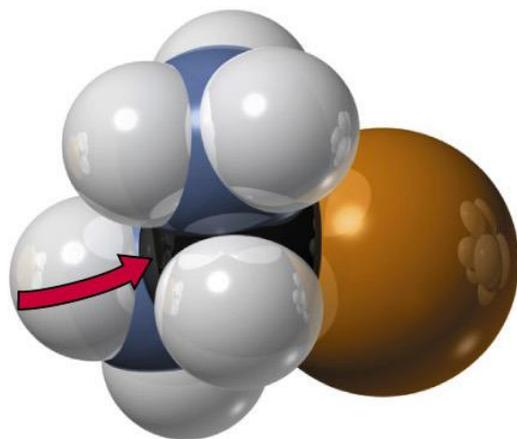
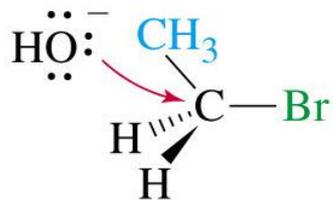
Los halogenuros de alquilo terciarios no pueden experimentar reacciones S_N2



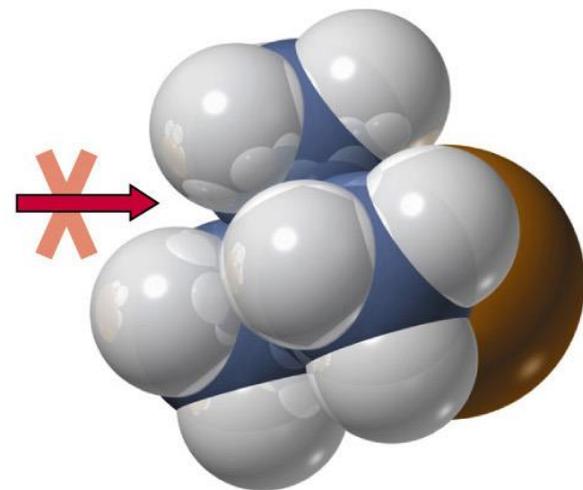
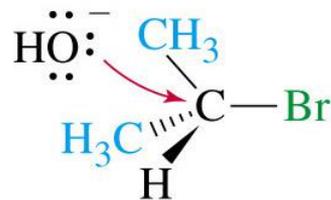
Influencia del sustrato



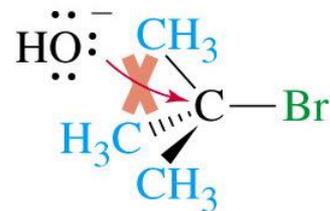
bromuro de etilo (1°)
El ataque es fácil

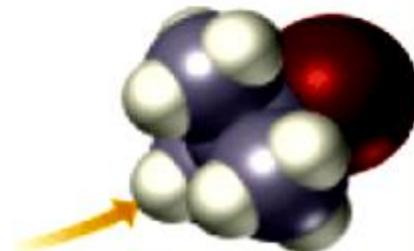
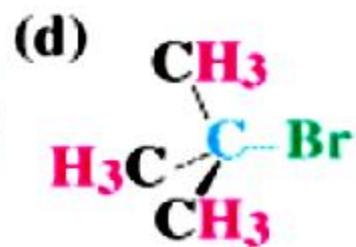
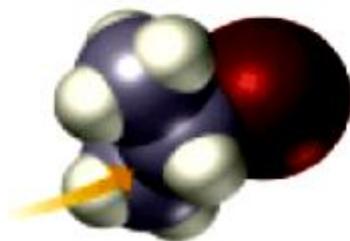
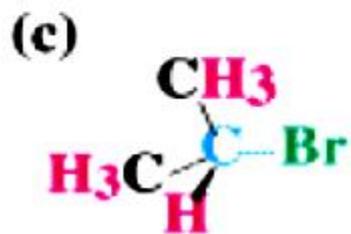
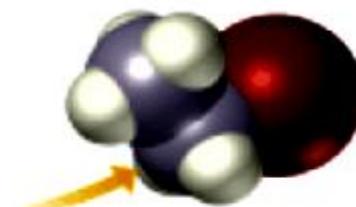
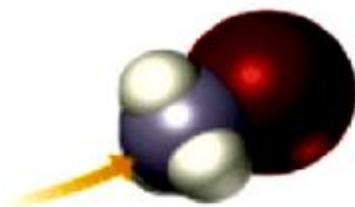
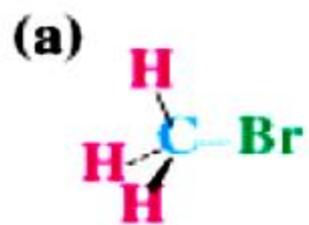


bromuro de isopropilo (2°)
El ataque es posible

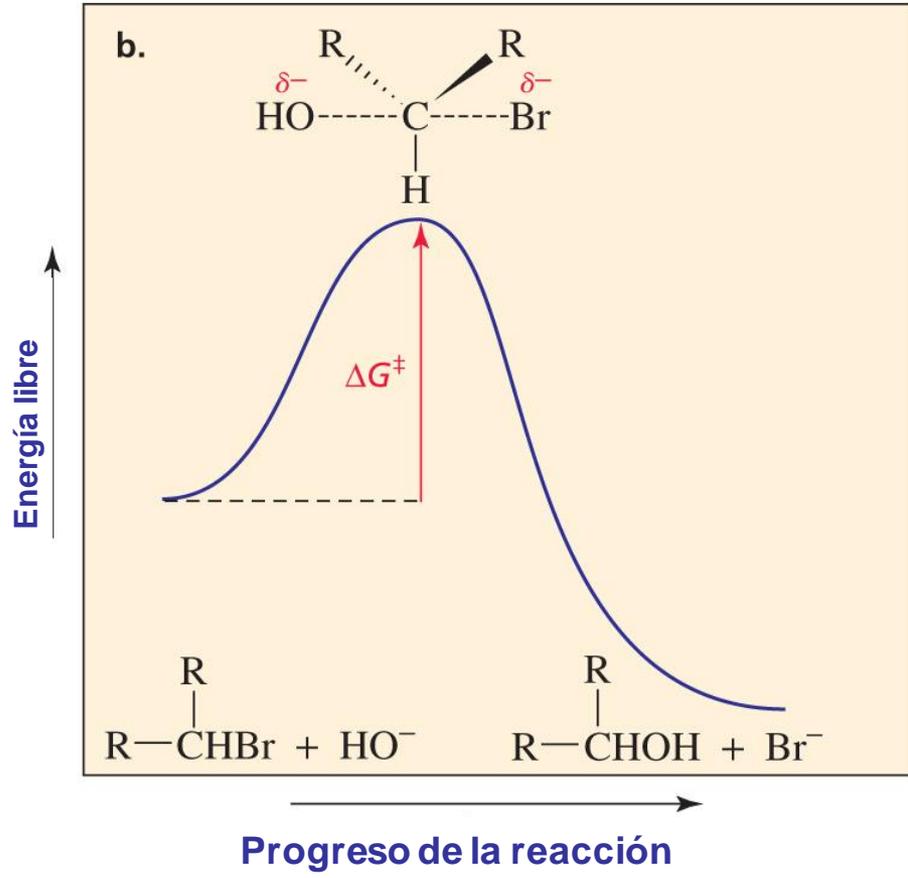
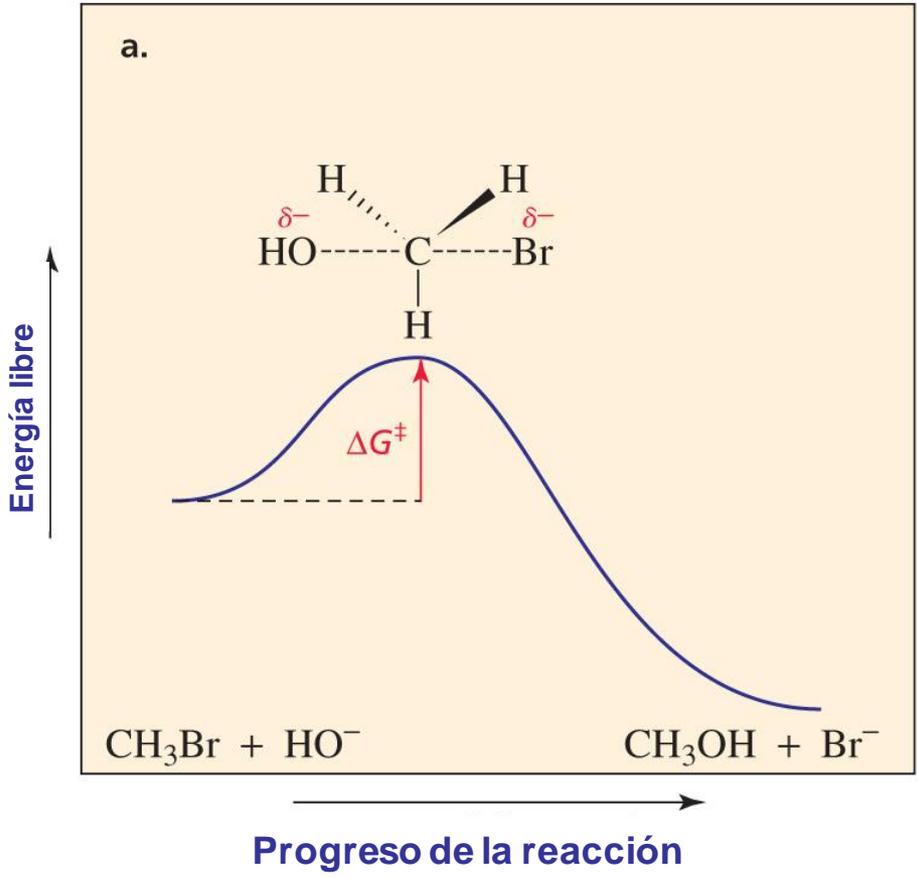


bromuro de terbutilo (3°)
El ataque es imposible

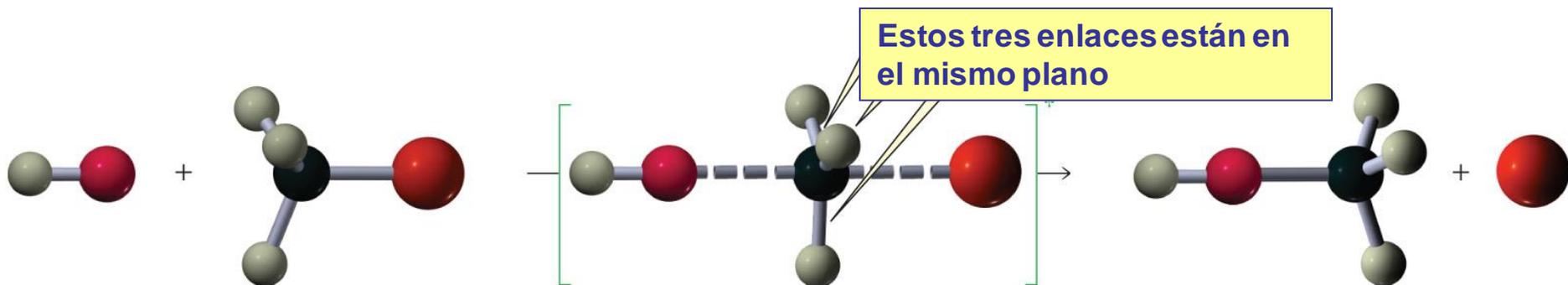




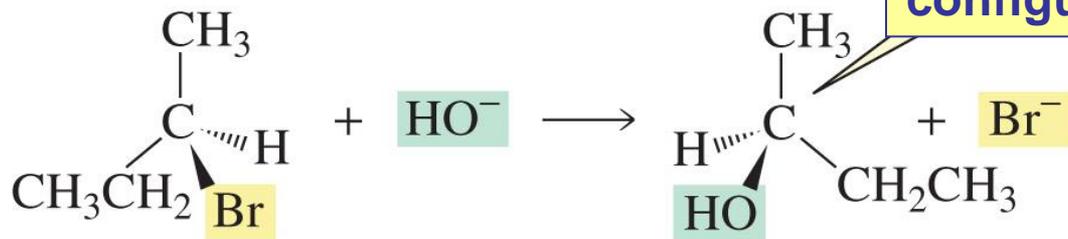
Diagramas de coordenada de reacción para: (a) la reacción S_N2 del bromuro de metilo y (b) una reacción S_N2 en un halogenuro de alquilo con impedimento estérico



La inversión de la configuración (inversión de Walden) en una reacción S_N2 se debe al ataque por la parte de atrás

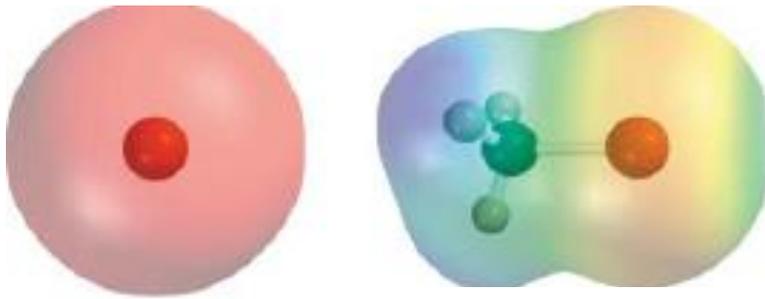


La configuración del producto está invertida con respecto a la configuración del sustrato

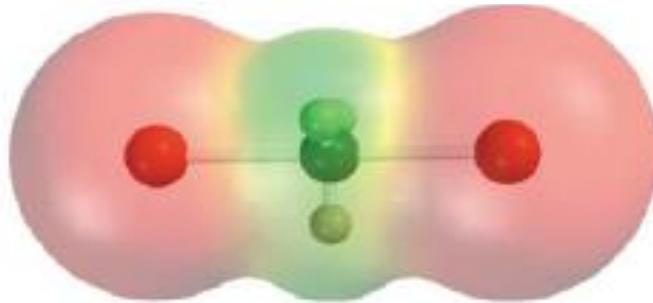


(R)-2-bromobutano

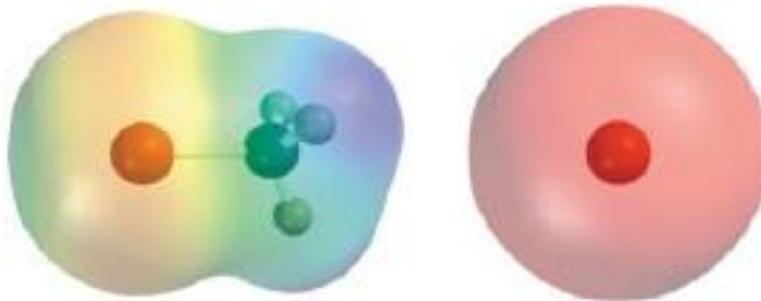
(S)-2-butanol



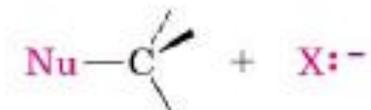
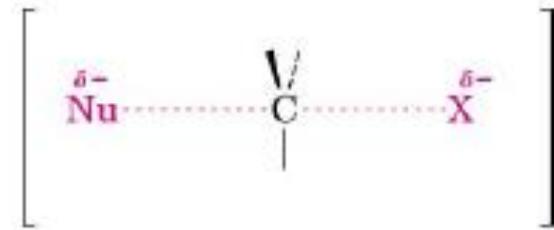
Tetraédrico,
(tetragonal), sp^3



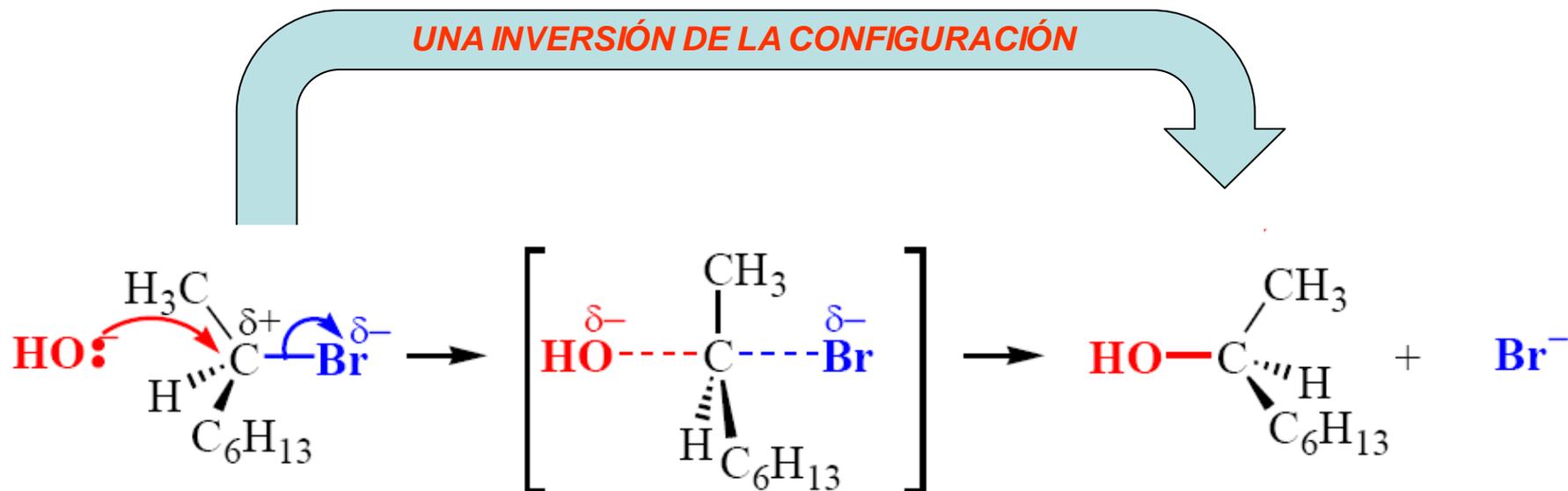
Trigonal,
Plano (tetragonal), sp^2



Tetraédrico,
tetragonal, sp^3



Una reacción S_N2 ocurre con una inversión completa de la configuración (inversión de Walden)



(R)-(-)-2-bromooctano

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.25^{\circ}$$

(S)-(+)-2-octanol

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.90^{\circ}$$

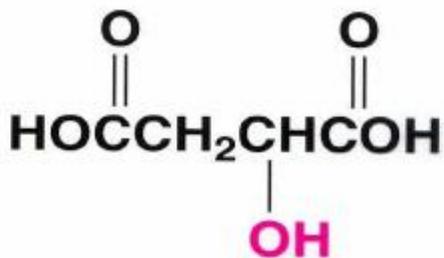
En 1896, Paul Walden demostró que el ácido (-)-málico se puede convertir en el ácido (+)-málico por una serie de transformaciones químicas utilizando reactivos aquirales



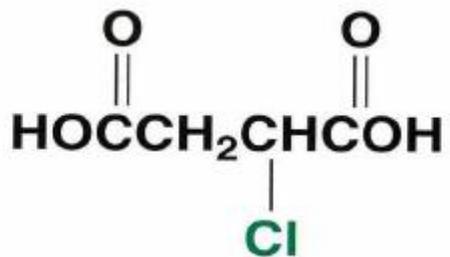
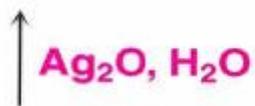
Paul E. Walden
(1863-1957)

Químico ruso

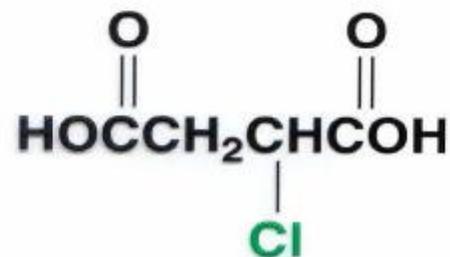
Nació en Rozulas, Gobernatura de Livonia, Imperio Ruso (ahora Pīpēni, parroquia de Stalbe, Letonia)



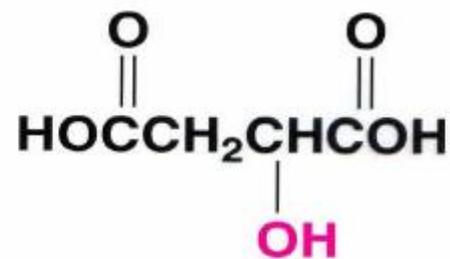
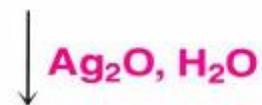
Ácido (-)-málico
 $[\alpha]_D = -2.3^\circ$



Ácido (-)-clorosuccínico



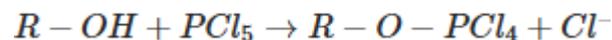
Ácido (+)-clorosuccínico



Ácido (+)-málico
 $[\alpha]_D = +2.3^\circ$

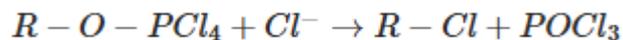


La reacción entre el alcohol (R-OH) y el pentacloruro de fósforo (PCl₅) implica la conversión del alcohol en un cloruro de alquilo, junto con la formación de subproductos. Aquí hay un desglose paso a paso del mecanismo:

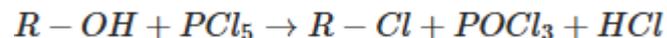


Formación del intermedio de alquilfosfato:

- El alcohol (R-OH) interactúa con PCl₅, donde el grupo hidroxilo (-OH) del alcohol ataca a uno de los átomos de fósforo en PCl₅.
- Esto da como resultado la formación de un intermedio de alquilfosfato (R-O-PCl₄) y la liberación de un ion cloruro (Cl⁻).



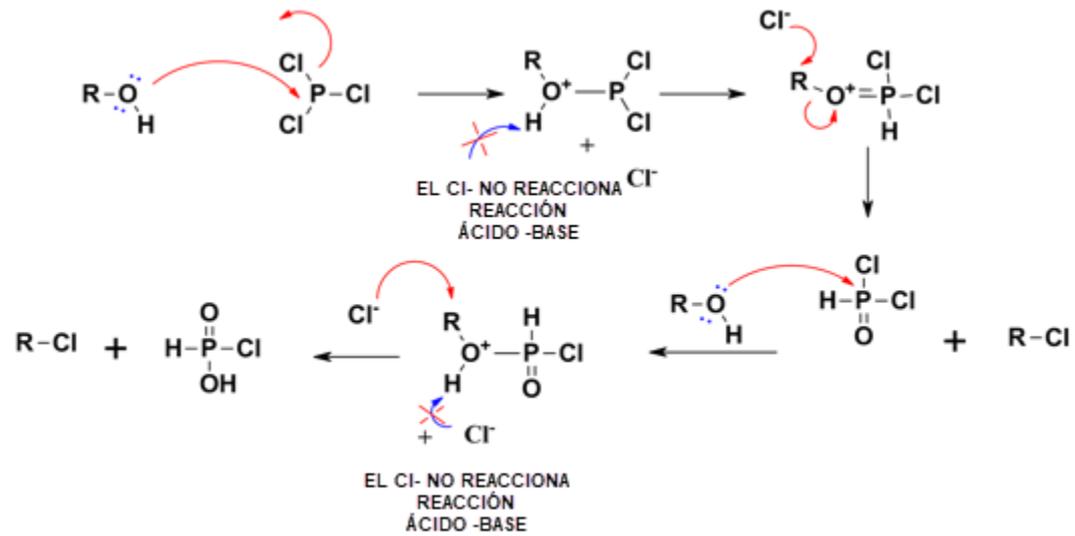
Reacción global:



Resumen

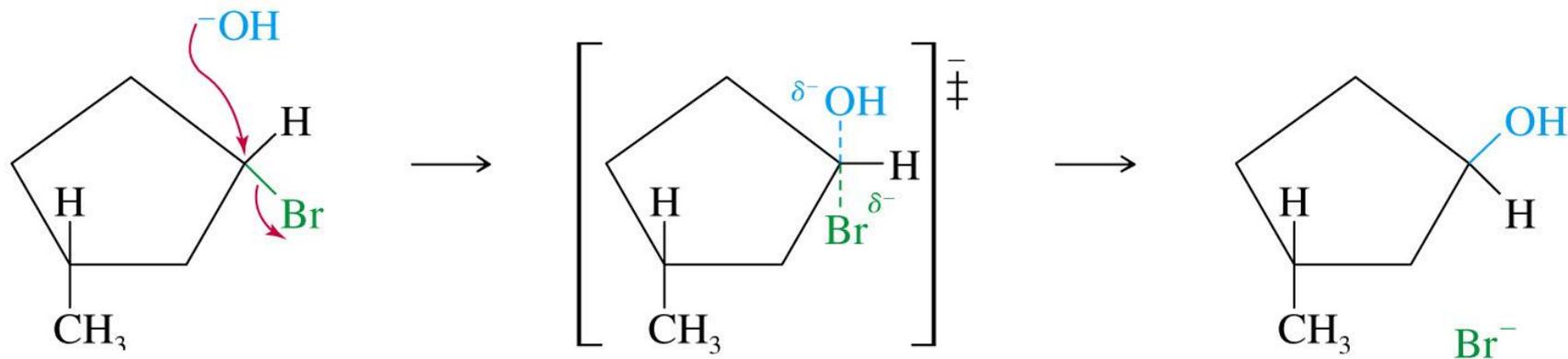
El mecanismo implica la formación de un intermedio de alquilfosfato, que posteriormente reacciona para producir un cloruro de alquilo y subproductos (POCl₃ y HCl). Este proceso es útil en síntesis orgánica para convertir alcoholes en cloruros de alquilo, que suelen ser más reactivos en reacciones posteriores.

MECANISMO DE LA REACCIÓN DE ALCOHOLES CON PCl_3



En las décadas de 1920 y 1930, Kenyon y Phillips llevaron a cabo una serie de experimentos para encontrar como ocurre una inversión y determinar el mecanismo preciso de la reacción de sustitución nucleofílica

Inversión de la configuración en la reacción S_N2



(cis)-1-bromo-3-metilciclopentano

Estado de transición

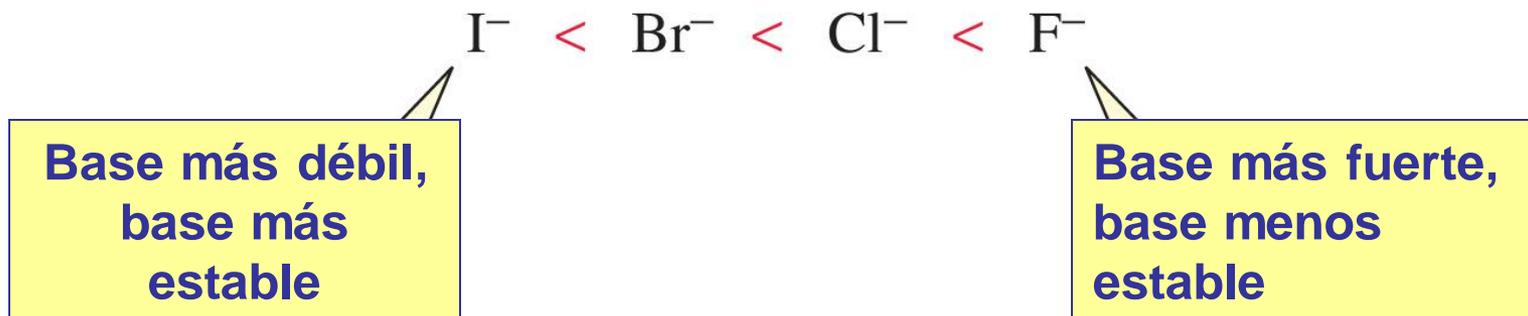
(trans)-3-metilciclopentanol

Las reacciones S_N2 son afectadas por el grupo saliente

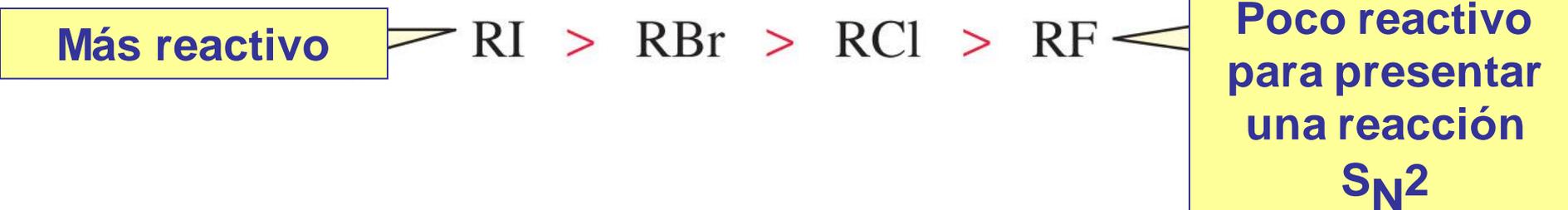
				Rapidez relativa de reacción
HO ⁻	+	RCH ₂ I	→ RCH ₂ OH + I ⁻	30,000
HO ⁻	+	RCH ₂ Br	→ RCH ₂ OH + Br ⁻	10,000
HO ⁻	+	RCH ₂ Cl	→ RCH ₂ OH + Cl ⁻	200
HO ⁻	+	RCH ₂ F	→ RCH ₂ OH + F ⁻	1

Conforme la base sea más débil, mejor será como grupo saliente

Basicidad relativa de los iones halogenuro



Reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$



Las bases más estables son bases débiles

El carbono y el yodo tienen la misma electronegatividad

¿Por que es el **R-I** el más reactivo?

Los átomos más grandes son más polarizables que los átomos pequeños

La alta polarizabilidad de un átomo de yodo grande, hace que éste reaccione como si fuera polar

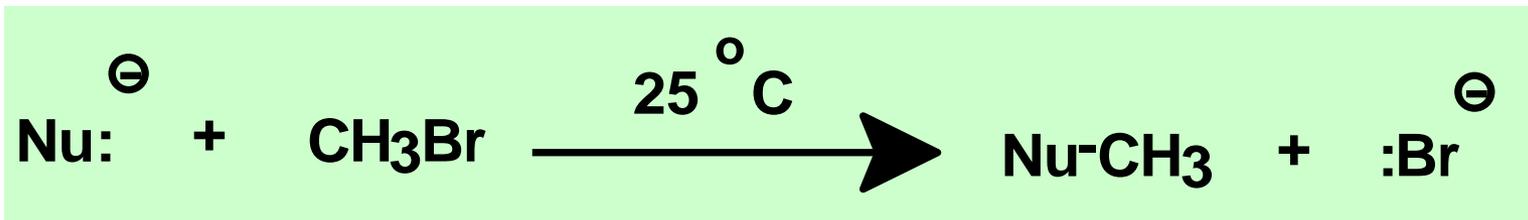
- la estructura del halogenuro de alquilo (sustrato)
- **la reactividad del nucleófilo**
- la concentración del nucleofilo
- el disolvente de la reacción

La naturaleza del Nucleófilo afecta a una reacción S_N2

NUCLEOFILICIDAD

La **Nucleofilicidad** es una medida de la facilidad de un compuesto (un nucleófilo) es capaz de atacar a un átomo deficiente de electrones

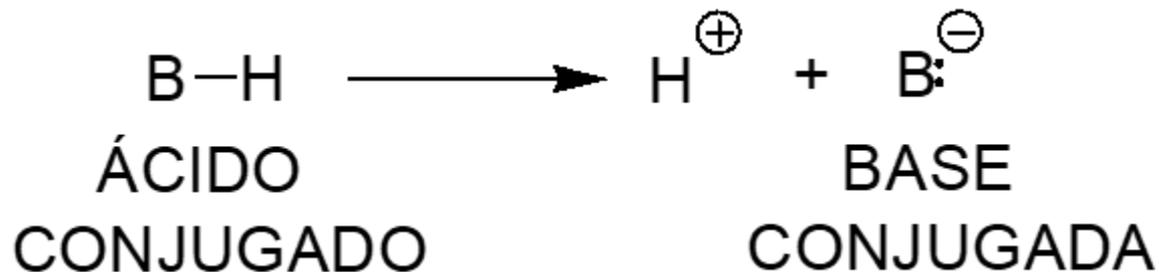
La **Nucleofilicidad** es medida por una constante de rapidez (k)



Hay una diferencia importante con

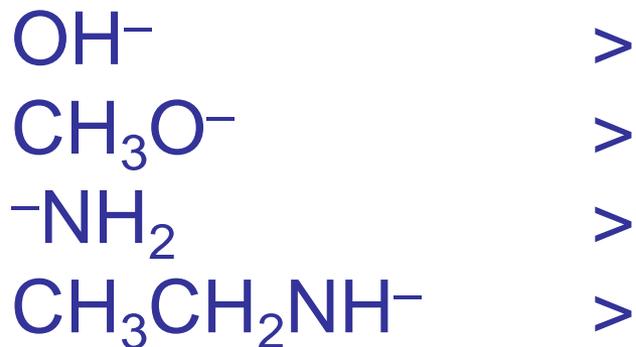
La **basicidad** es una medida de que tan bien un compuesto (una base) comparte su par de electrones con un protón

La **basicidad** se mide por la constante de disociación como ácido (K_a)

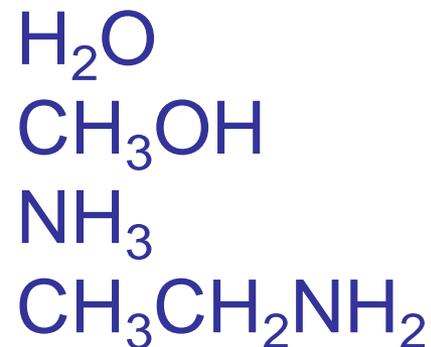


Cuando se comparan moléculas con el mismo átomo nucleofílico

**Base más fuerte,
mejor nucleófilo**

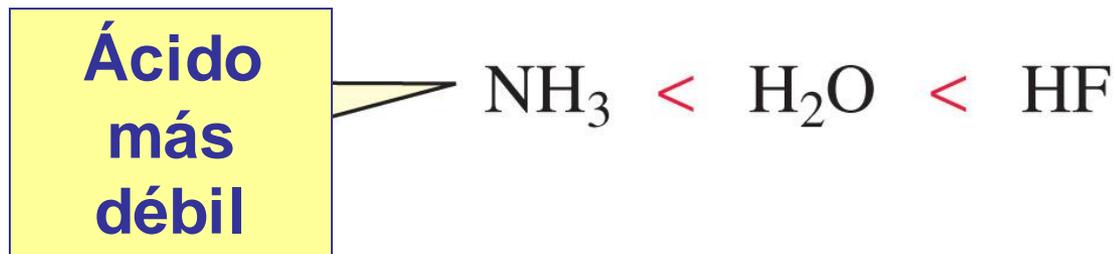


**Base más débil,
peor nucleófilo**

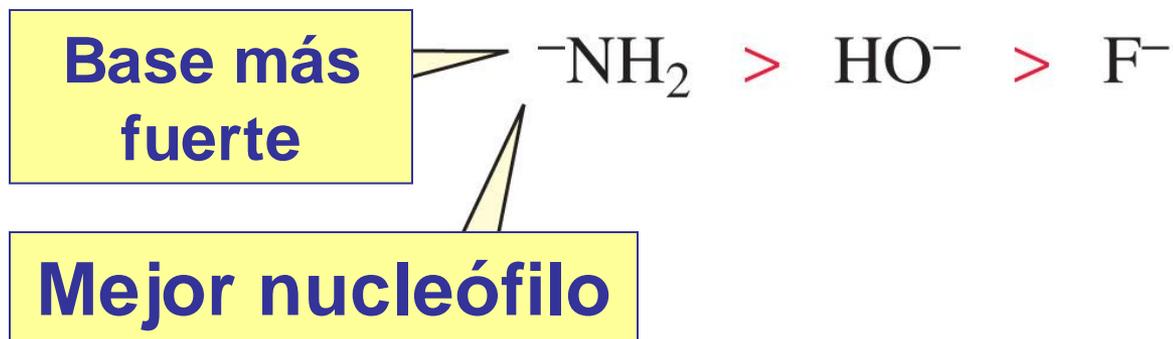


Cuando se comparan moléculas con átomos nucleofílicos que tengan aproximadamente el mismo tamaño, las bases más fuertes son los mejores nucleófilos.

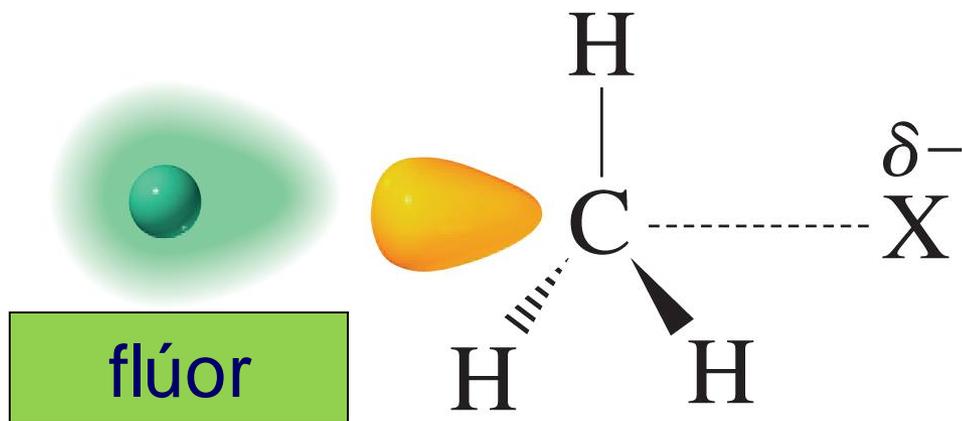
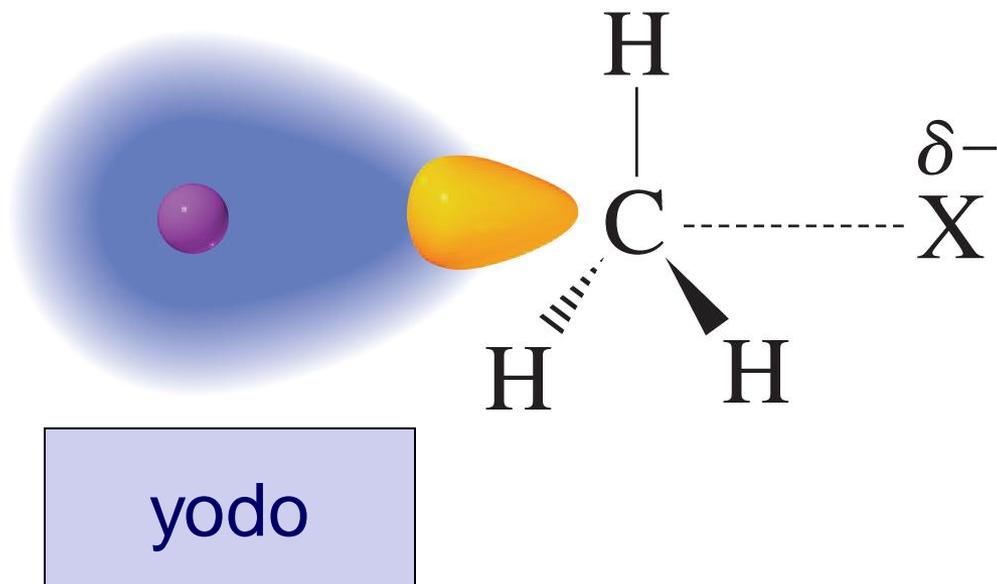
Fuerza ácida relativa



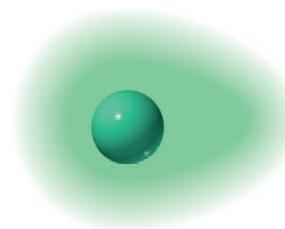
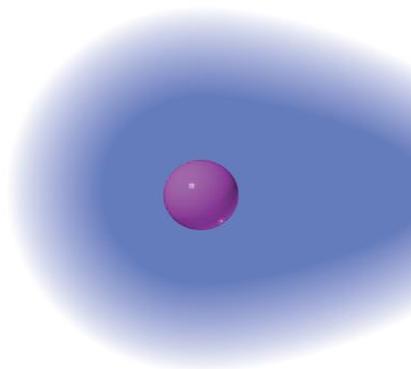
Fuerza básica relativa y nucleofilicidades relativas



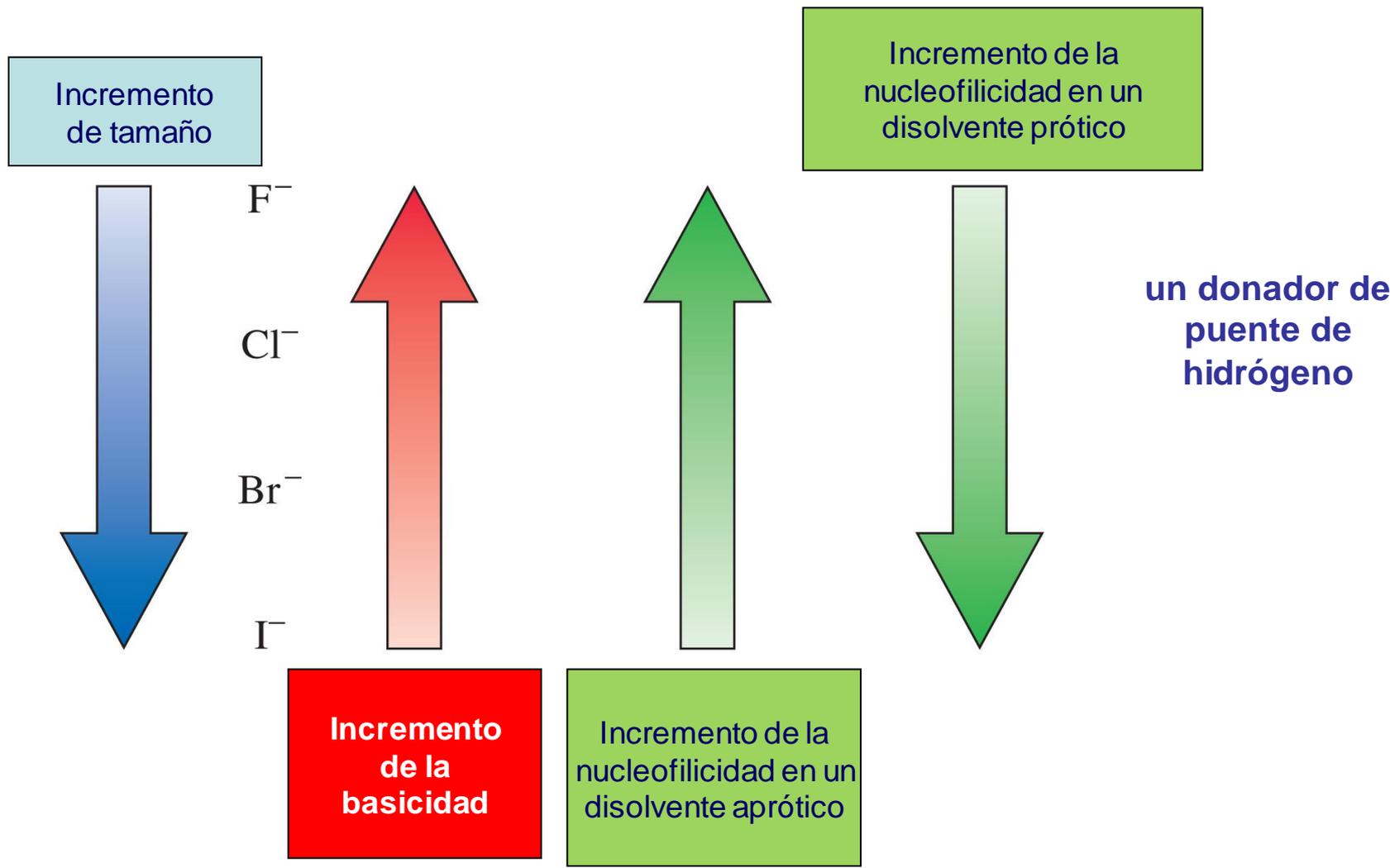
Cuando se comparan moléculas con átomos nucleofílicos que tengan tamaño diferente



¿Una polarizabilidad más grande, la que ayuda a los átomos más grandes a ser mejores nucleófilos, también explica la disminución en basicidad, y que esta sea la causa por la que ellos sean peores nucleófilos?



¿Una polarizabilidad más grande, la que ayuda a los átomos más grandes a ser mejores nucleófilos, también explica la disminución en basicidad, y que esta sea la causa por la que ellos sean peores nucleófilos?



- la estructura del halogenuro de alquilo (sustrato)
- la reactividad del nucleófilo
- la concentración del nucleofilo
- **el disolvente de la reacción**

El efecto del disolvente en la nucleofilicidad

En un disolvente, el átomo mas pequeño es el peor nucleofilo, aún si este es la base más fuerte

¿Como un disolvente prótico hace a una base fuerte un peor nucleófilo?

Los disolventes próticos son donadores de puentes de hidrógeno que rodean a los nucleófilos por interacciones ion-dipolo y forman un escudo alrededor de ellos

Considere la interacción ion–dipolo

Interacciones ion dipolo
entre un nucleófilo y las
moléculas



Es más fácil romper las interacciones ion-dipolo entre una base débil y el disolvente que entre una base fuerte y el disolvente

En consecuencia, el fluoruro es un mejor nucleófilo en un disolvente no polar, aprótico

También, los disolventes apróticos polares como el DMSO y la DMF, facilitan la reacción de compuestos iónicos ya que solvatan a los cationes dejando libres (“desnudos”) a los aniones

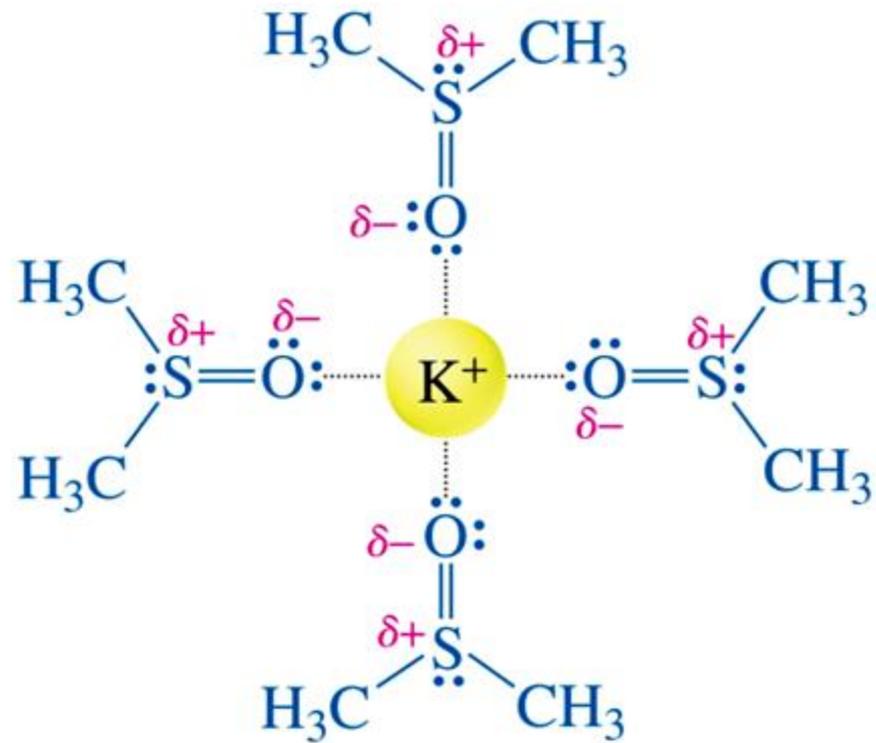
El δ^- se encuentra en la superficie de la molécula



El δ^+ no es accesible

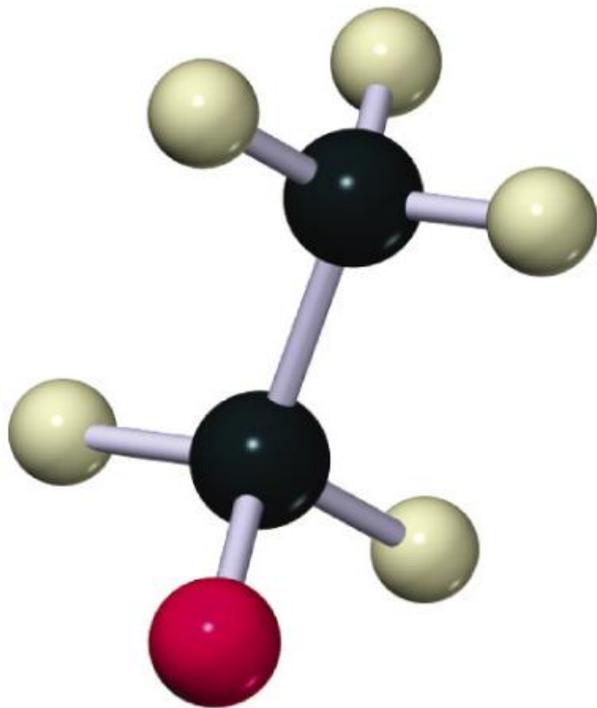
DIMETILFORMAMIDA
DMF

Dimetilsulfóxido
DMSO

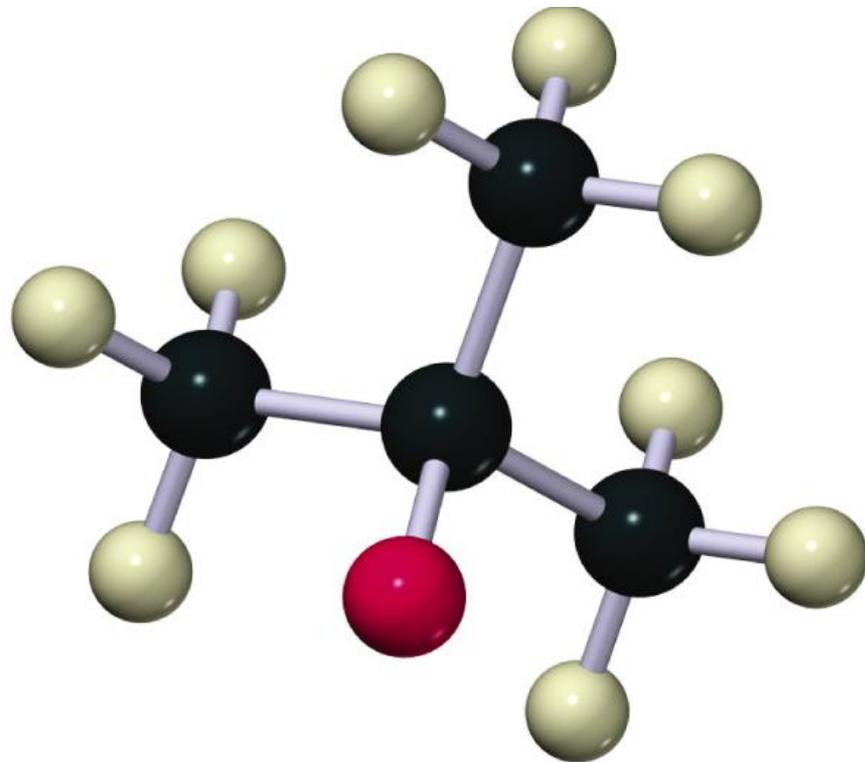


El DMSO puede solvatar un catión mejor que a un anión

La Nucleofilicidad se ve afectada por los efectos estericos en el nucleófilo



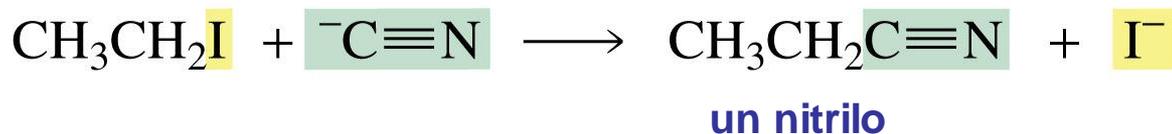
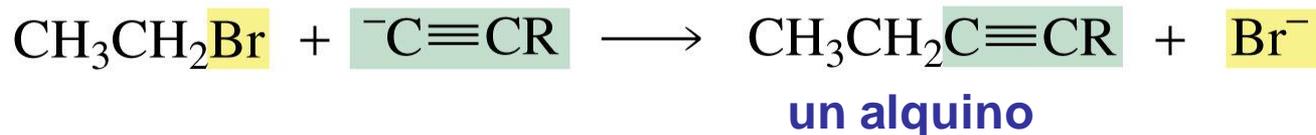
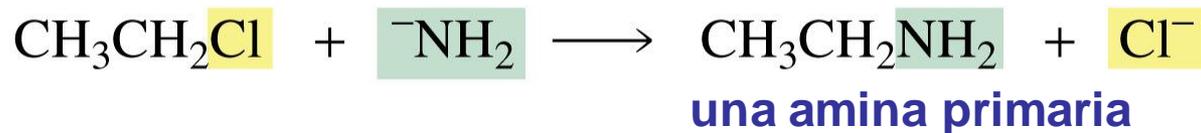
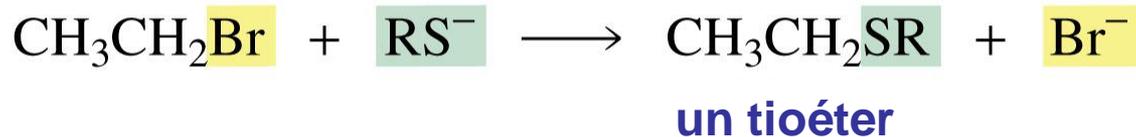
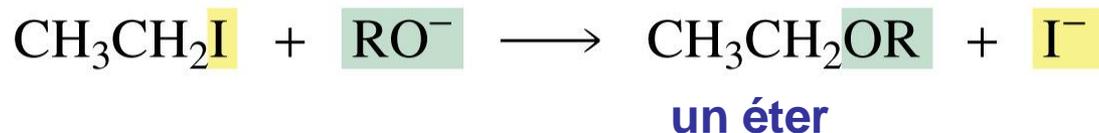
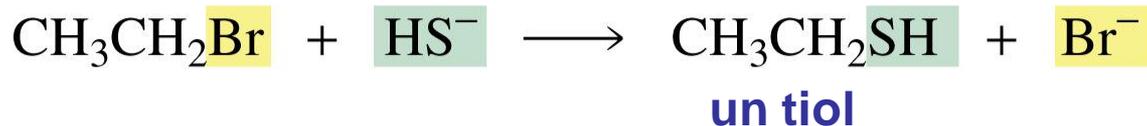
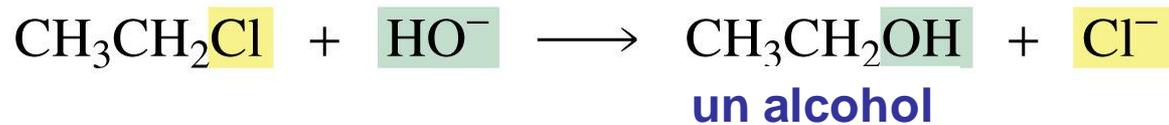
Ion etóxido



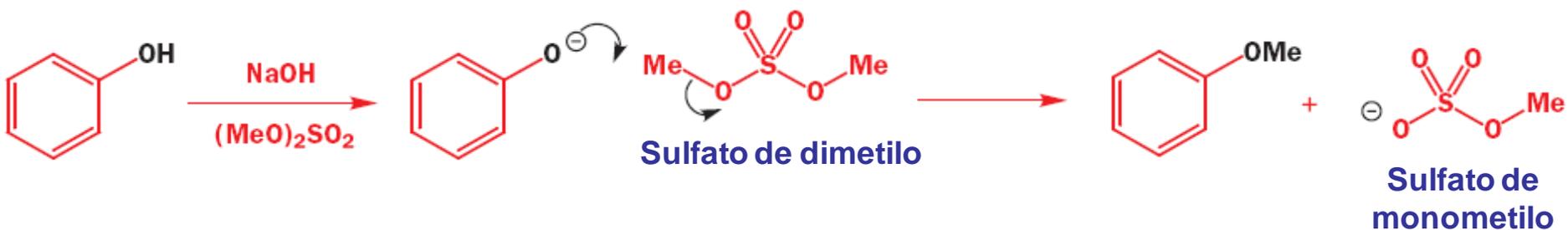
Ion terbutóxido

Los efectos estéricos afectan a la nucleofilicidad, pero no a la basicidad

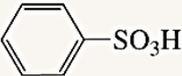
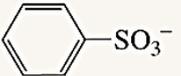
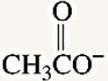
Una reacción S_N2 procede en la dirección que permite a la base más fuerte desplazar a la base más débil



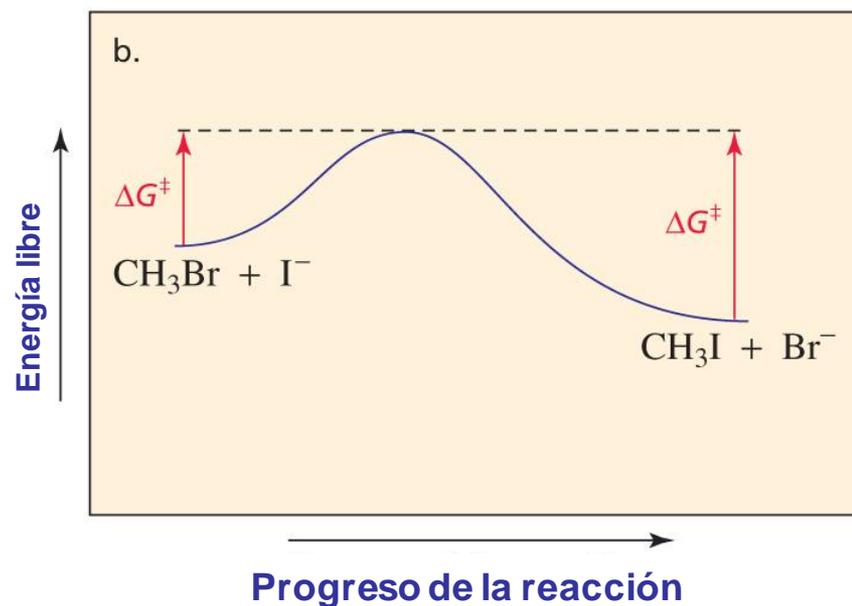
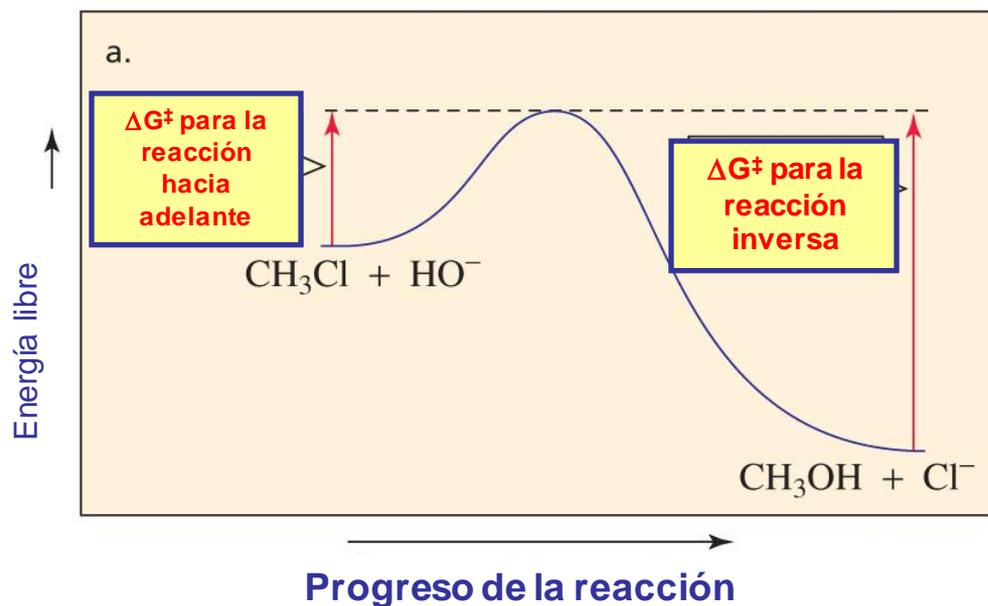
Síntesis de éteres de Williamson



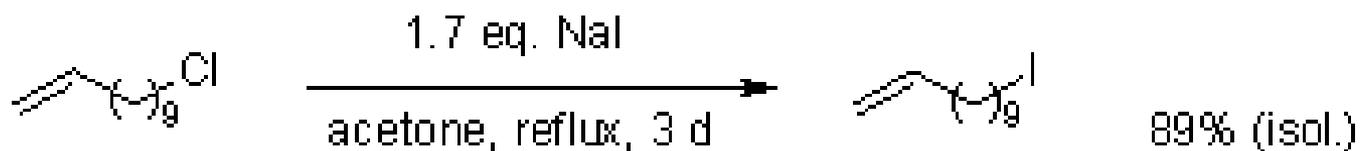
Acidez de los ácidos conjugados de algunos grupos salientes

Ácido	pKa	Base conjugada (grupo saliente)
HI	-10.0	I ⁻
HBr	-9.0	Br ⁻
HCl	-7.0	Cl ⁻
H ₂ SO ₄	-5.0	⁻ OSO ₃ H
CH ₃ ⁺ OH ₂	-2.5	CH ₃ OH
H ₃ O ⁺	-1.7	H ₂ O
	-0.6	
HF	3.2	F ⁻
	4.8	
H ₂ S	7.0	HS ⁻
HC≡N	9.1	⁻ C≡N
NH ₄ ⁺	9.4	NH ₃
CH ₃ CH ₂ SH	10.5	CH ₃ CH ₂ S ⁻
(CH ₃) ₃ NH ⁺	10.8	(CH ₃) ₃ N
CH ₃ OH	15.5	CH ₃ O ⁻
H ₂ O	15.7	HO ⁻
HC≡CH	25	HC≡C ⁻
NH ₃	36	⁻ NH ₂
H ₂	~40	H ⁻

La reacción será reversible si la diferencia entre las basicidades del nucleófilo y del grupo saliente no son muy grandes



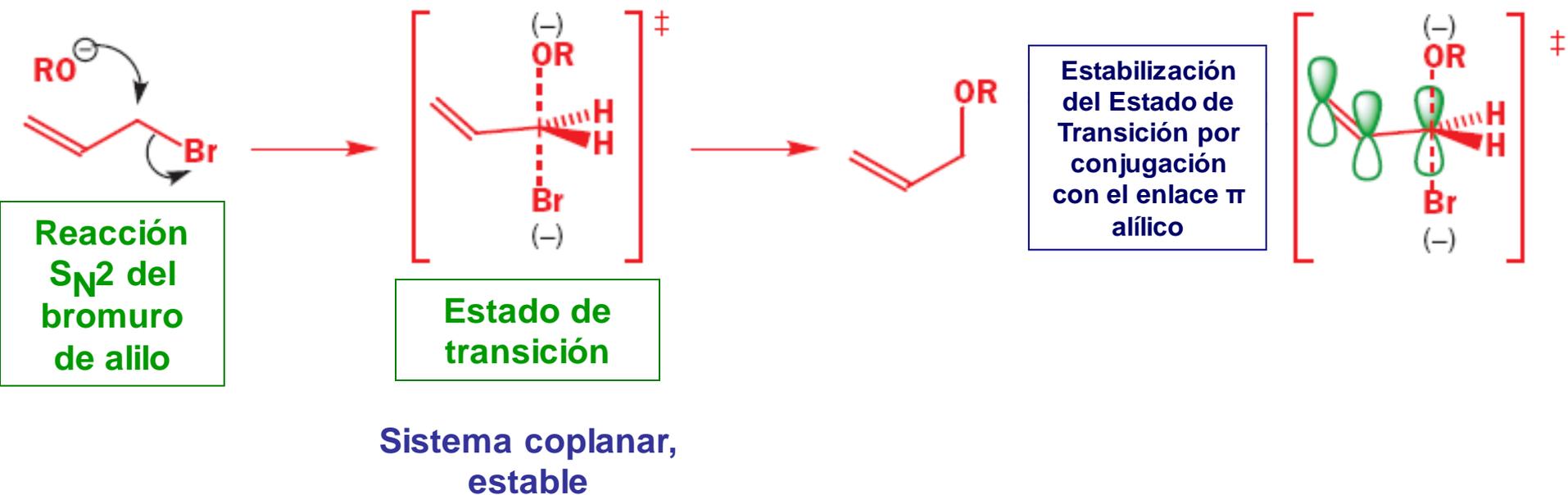
Reacción de Finkelstein



T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10943-10948.

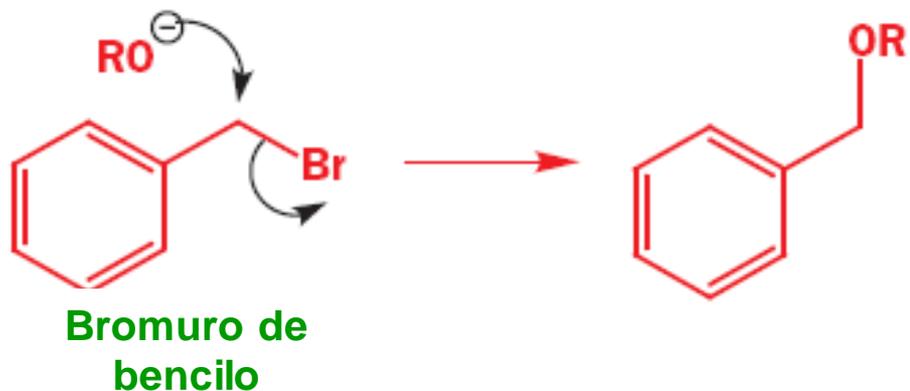


Reacciones S_N2 sobre halogenuros alílicos y bencílicos

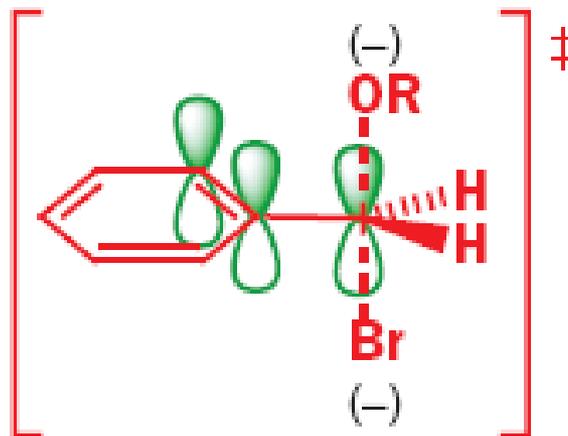


Bromuro de alilo, reacción acelerada por la conjugación π en el Estado de transición

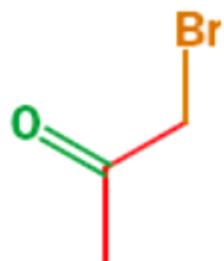
Una reacción S_N2 sobre un halogenuro de bencilo



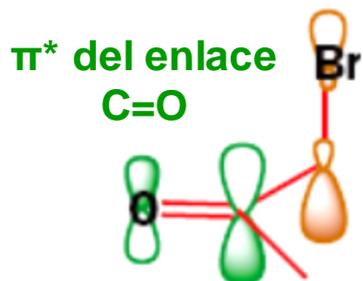
Estabilización del Estado de Transición por conjugación con el anillo bencénico (se muestran solo dos orbitales p en el anillo de benceno)



Orbitales de:



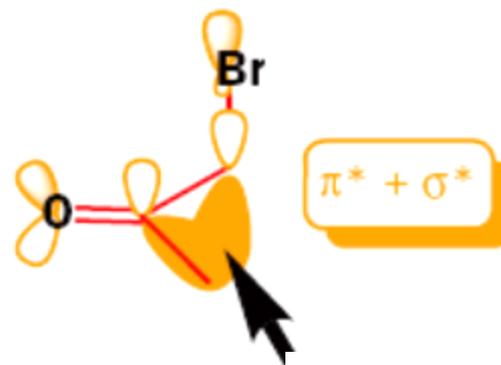
Dos orbitales LUMO



σ^* del enlace C-Br

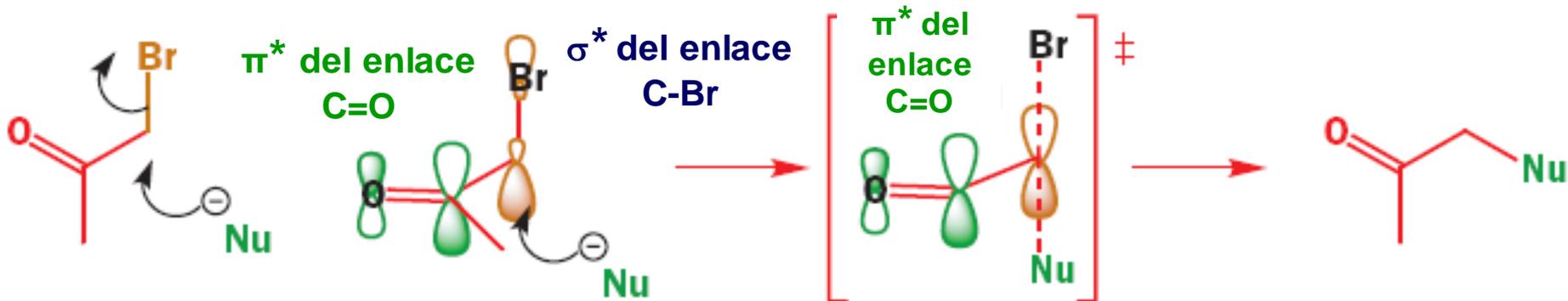
Combinar

Nuevo orbital LUMO



El ataque nucleofílico ocurre con facilidad aquí

Estado de transición para el ataque nucleofílico en una α -bromocetona



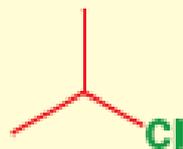
COMENTARIOS

cloruro de alquilo

Rapidez relativa



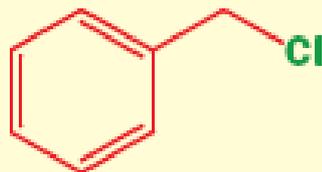
200



0.02



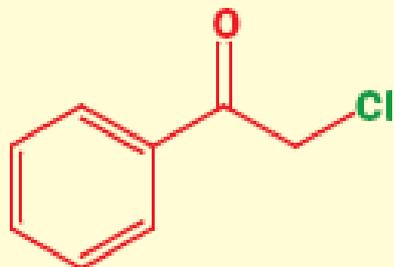
79



200

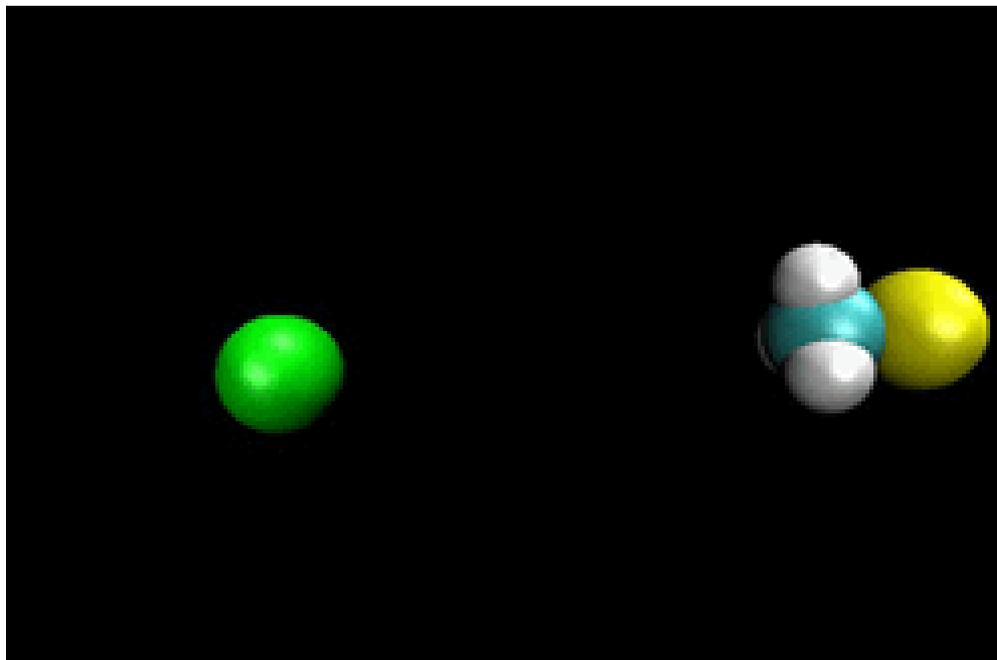


920



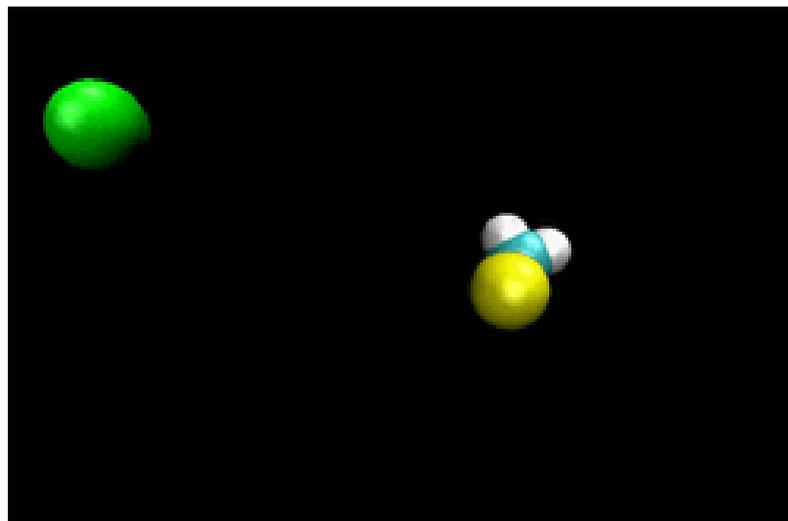
100 000

Cloruro de alquilo menos impedido**Cloruro de alquilo 2°.; reacción lenta debido al impedimento estérico****Cloruro de alilo, reacción acelerada por la conjugación π en el Estado de transición****Cloruro de bencilo ligeramente más reactivo que el alilo; el anillo de benceno es mejor por la conjugación π que un solo doble enlace****la conjugación del el par de electrones del oxígeno acelera la reacción****La conjugación con el grupo carbonilo es mucho más efectiva que un alqueno simple o bien un anillo de benceno. Estos halogenuros de α -carbonilo son los más reactivos de todos**



En el mecanismo de reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ clásico, el anion cloruro reacciona sobre el cloruro de metilo por el lado opuesto al grupo saliente yodo. El sustrato experimenta una inversión de la configuración, tipo sombrilla (inversión de Walden) por el lado opuesto, directamente a lo largo de un eje con respecto a la trayectoria de aproximación del anion cloruro

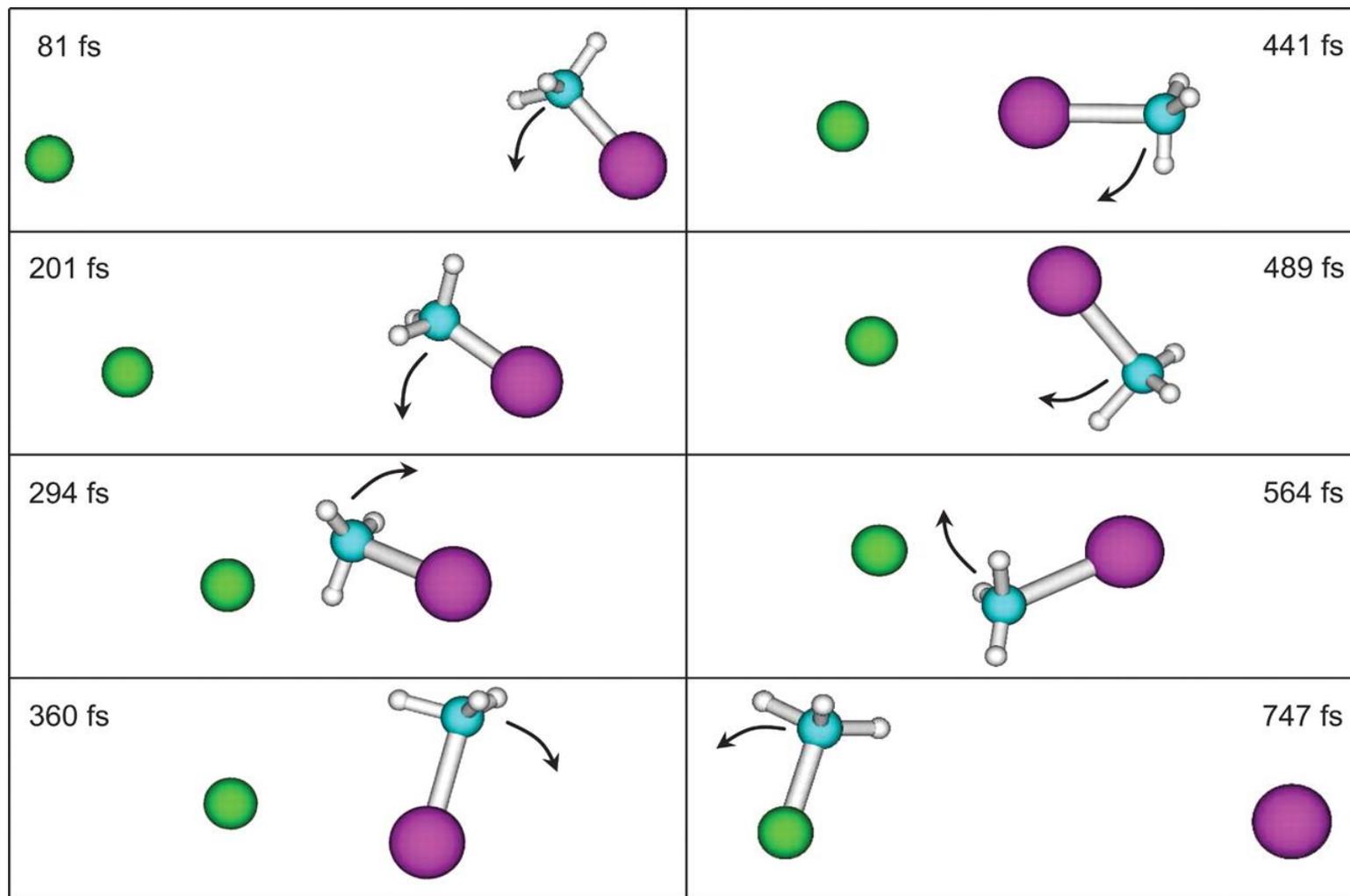
Drahl, C.; Surprise From $\text{S}_{\text{N}}2$ Snapshots Ion velocity measurements unveil additional unforeseen mechanism, *Chemical & Engineering News*, 2008, January 14, Volume 86, Number 2, p. 9



Mediciones sobre la rapidez y la dirección del ion yoduro como grupo saliente mostraron una versión no esperada del mecanismo de reacción S_N2 . Un ion cloruro que ataca bombea al grupo metilo en el yoduro de metilo cuando se aproximan los dos reactivos. El yoduro de metilo gira 360° antes de la sustitución del cloruro y expulsión del anion metilo

Drahl, C.; Surprise From S_N2 Snapshots Ion velocity measurements unveil additional unforeseen mechanism, *Chemical & Engineering News*, 2008, January 14, Volume 86, Number 2, p. 9

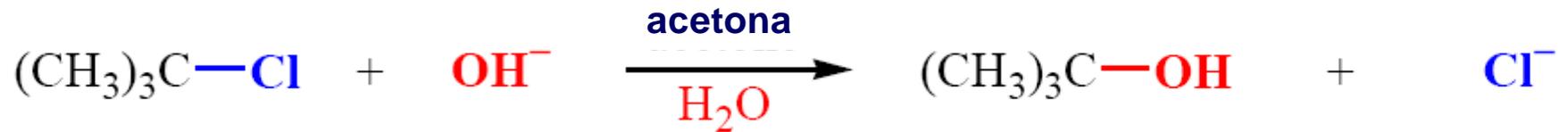
Fig. 3. View of a typical trajectory for the indirect roundabout reaction mechanism at 1.9 eV that proceeds via CH₃ rotation.



J. Mikosch et al. Science 2008;319:183-186

REACCIONES SN1

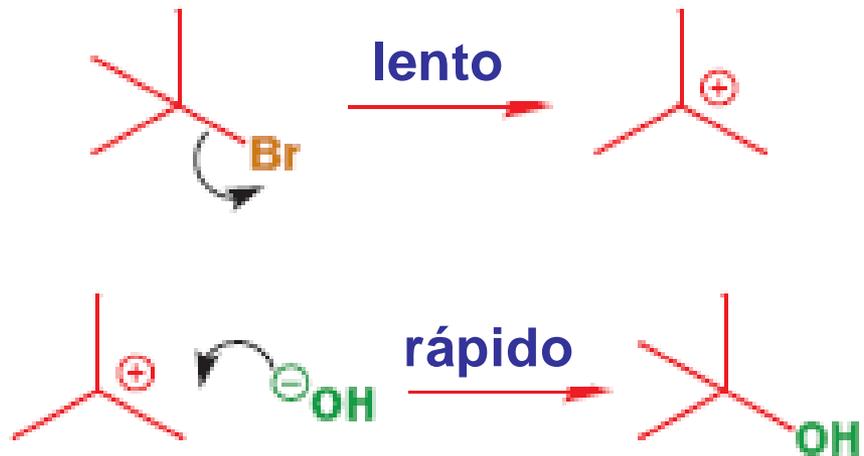
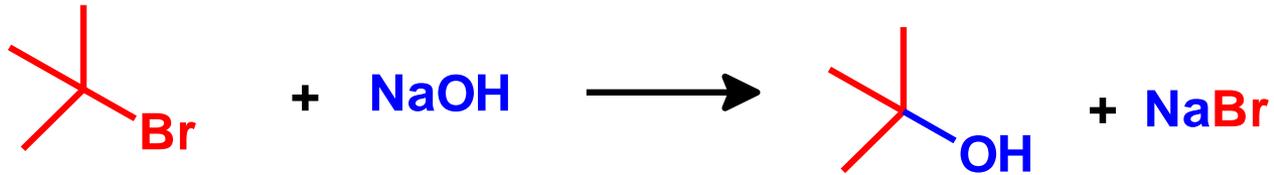
Reacciones S_N1



$$\text{Rapidez} \propto [(\text{CH}_3)_3\text{CCl}] \Rightarrow \text{Rapidez} = k [(\text{CH}_3)_3\text{CCl}]$$

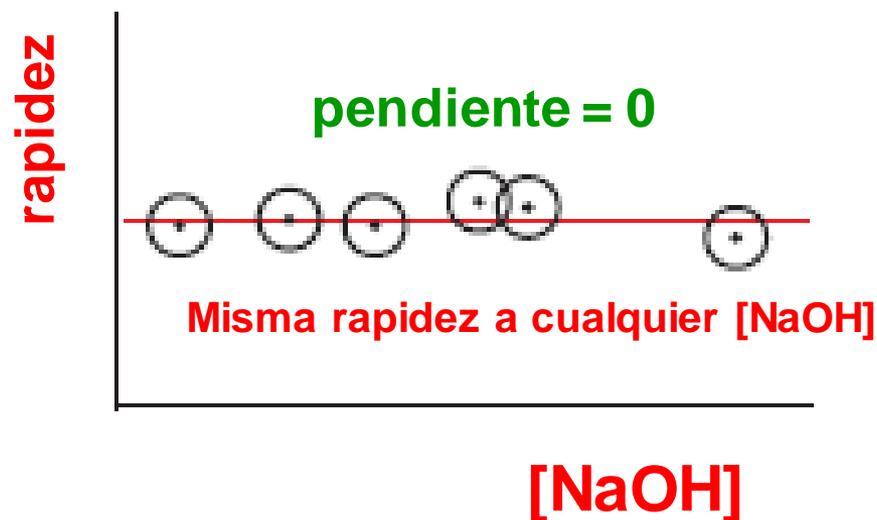
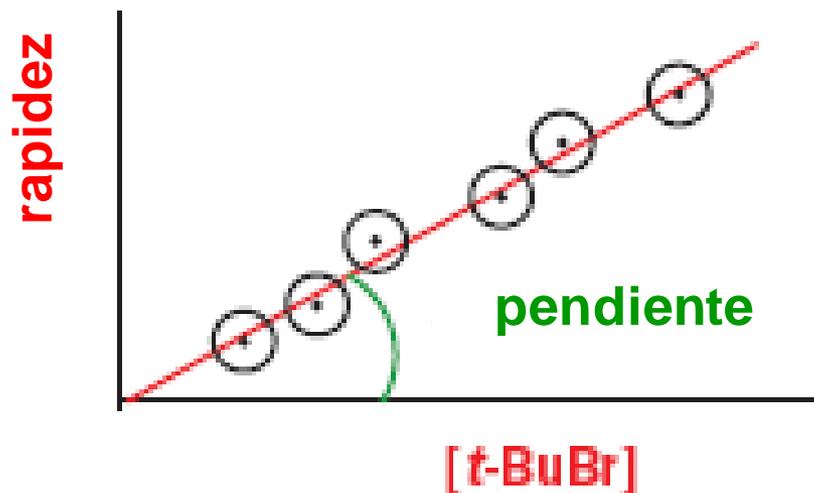
Reacciones S_N1

1. La rapidez de la reacción depende solamente de la concentración del halogenuro de alquilo



Evidencia experimental para una reacción S_N1

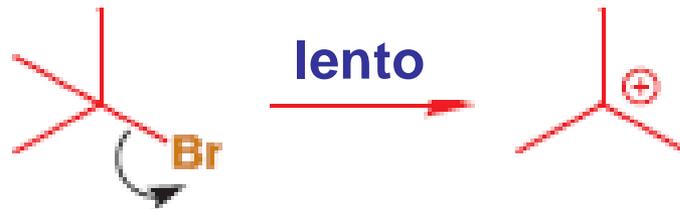
1. La rapidez de la reacción depende solamente de la concentración del halogenuro de alquilo



$$\text{Rapidez} = k [\text{t-BuBr}]$$

Evidencia experimental para una reacción S_N1

2. La rapidez de la reacción es favorecida por un sustituyente alquilo voluminoso



Carbocación 3°.
muy estable

3. En la sustitución de un halogenuro de alquilo quiral, se obtiene una mezcla de productos estereoisoméricos

Rapidez relativas de reacciones S_N1 para diversos bromuros de alquilo (el disolvente es H₂O y el nucleófilo es H₂O)

Halogenuro de alquilo	Tipo de Halogenuro de alquilo	Rapidez relativa
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	terciario	1,200,000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	secundario	11.6
CH ₃ CH ₂ -Br	primario	1.00*
CH ₃ -Br	metilo	1.05*

*no obstante que la rapidez para la reacción S_N1 para este compuesto con agua es 0, se observa una pequeña rapidez como resultado de una reacción S_N2.

Una reacción S_N1 es una reacción que ocurre en dos pasos, el grupo saliente sale antes de que se aproxime el nucleófilo

Mecanismo para una reacción S_N1 de un halogenuro de alquilo

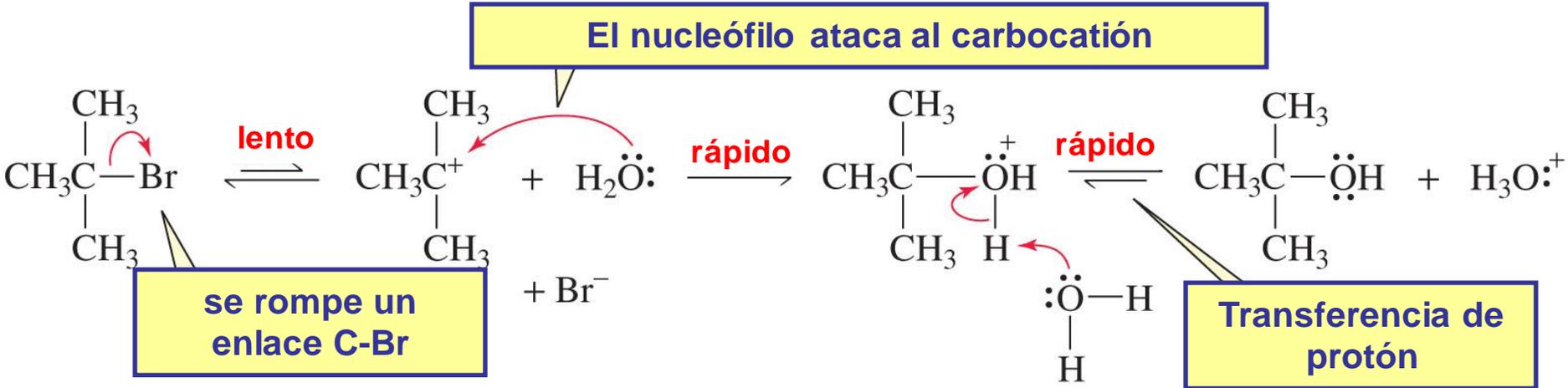
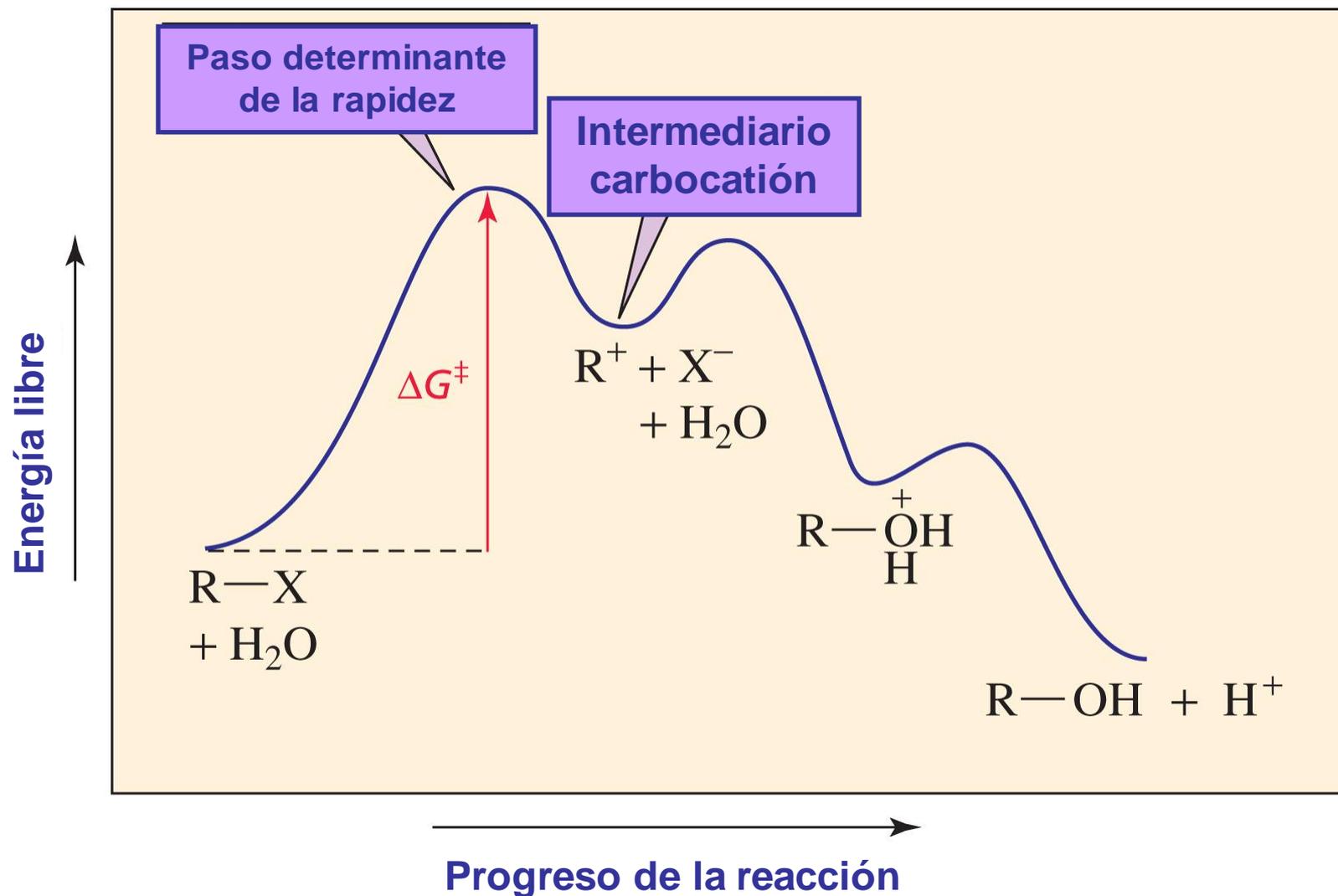
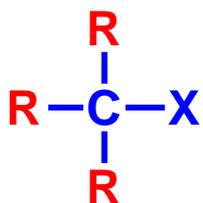


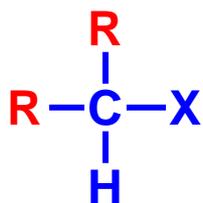
Diagrama de Coordenada de Reacción para una reacción S_N1



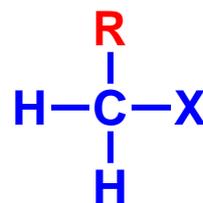
Reactividades relativas de los Halogenuros de alquilo en una reacción S_N1



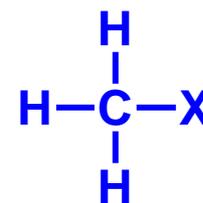
>



>



>



HALOGENURO
3o.

HALOGENURO
2o.

HALOGENURO
1o.

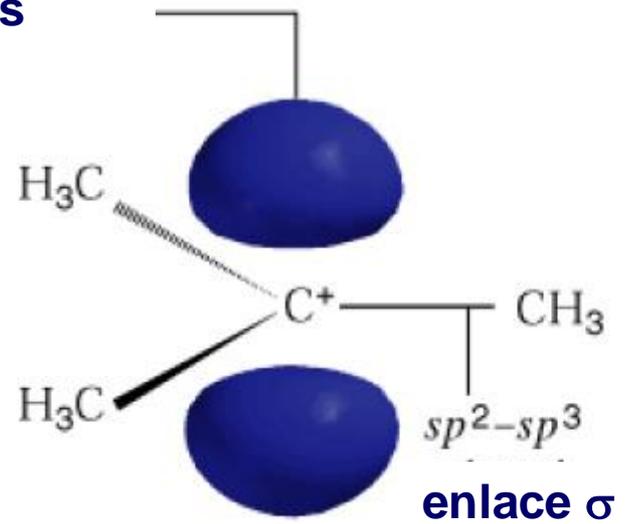
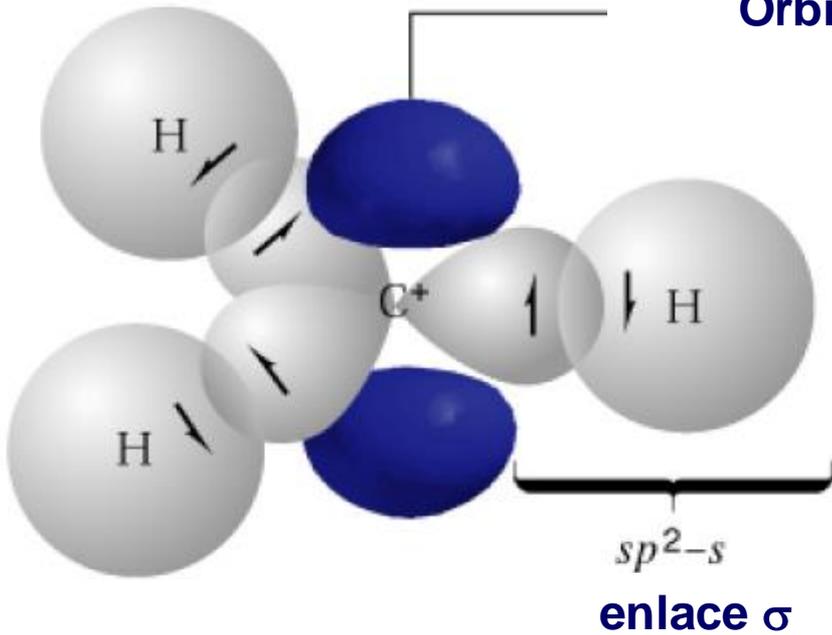
HALOGENURO
DE METILO

Más
reactivo

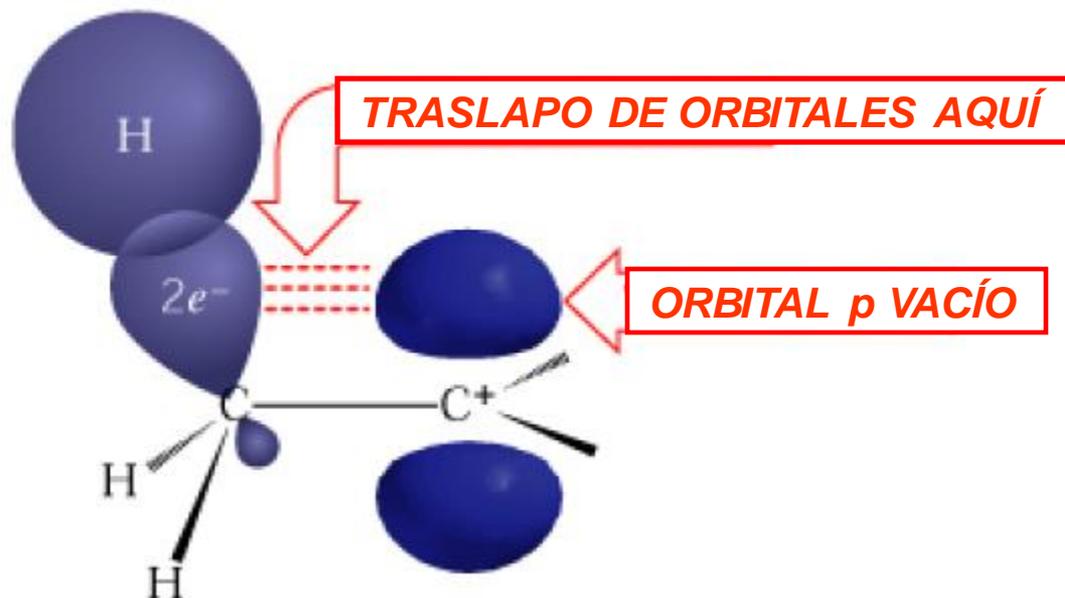
Menos
reactivo.
Reacción
muy lenta

Estructura del carbocation

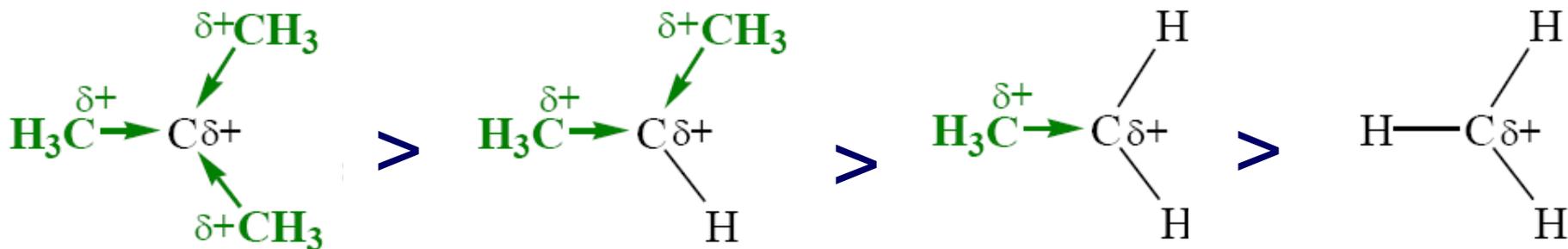
Orbitales p vacíos



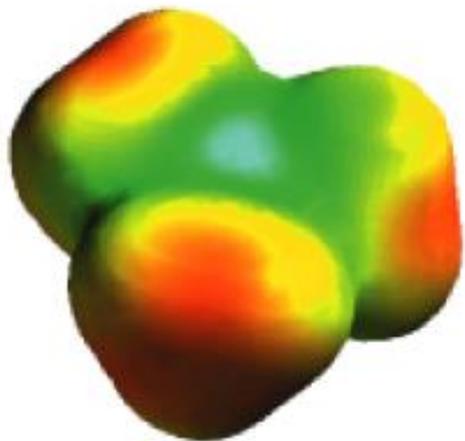
Estabilización por hiperconjugación



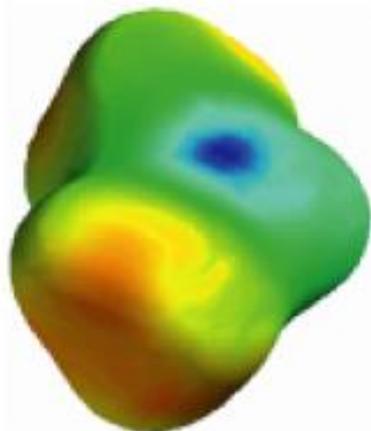
Estabilidad de los diferentes tipos de carbocationes



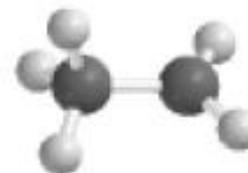
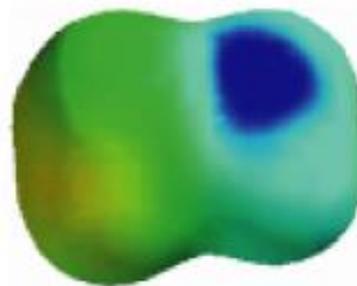
Mapas de potencial electrostático para los diferentes carbocationes



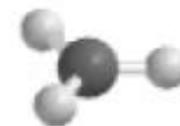
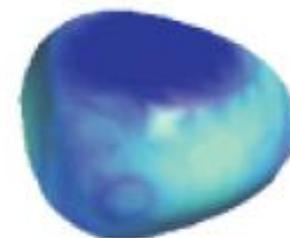
ter-butilo
3o.



iso-propilo
2o.

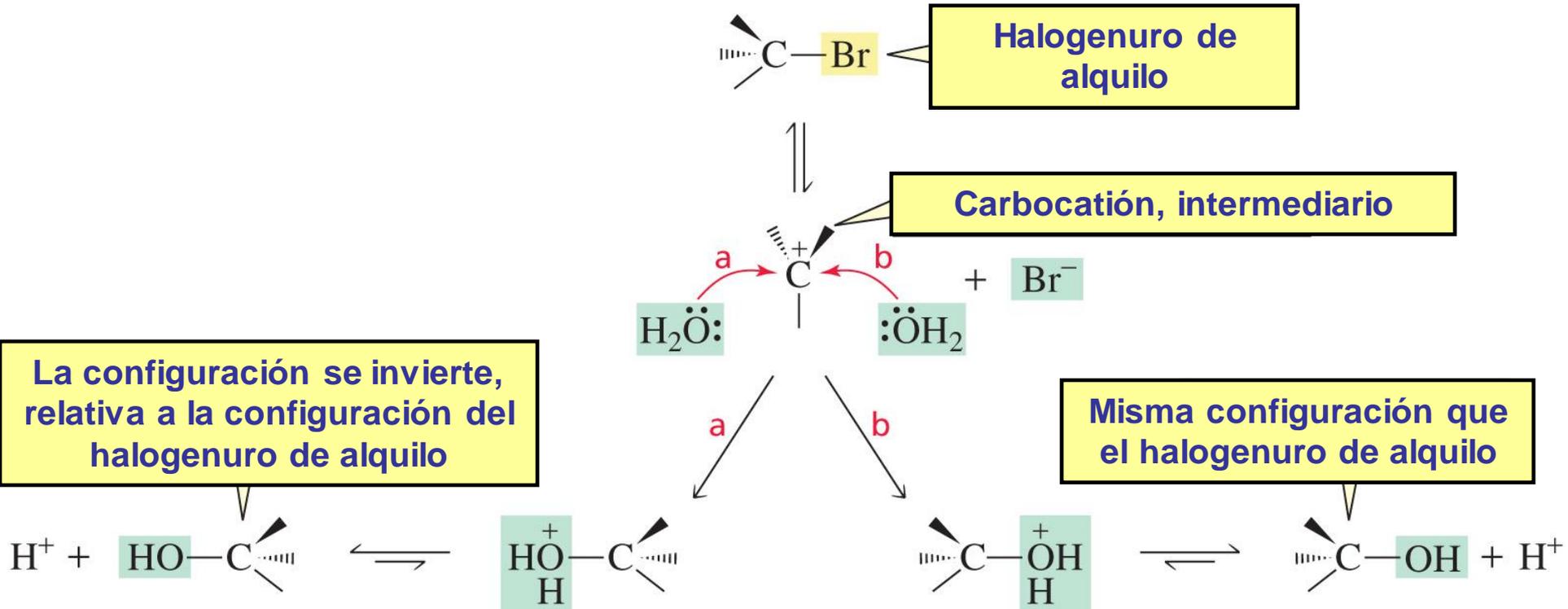


etilo
1o.

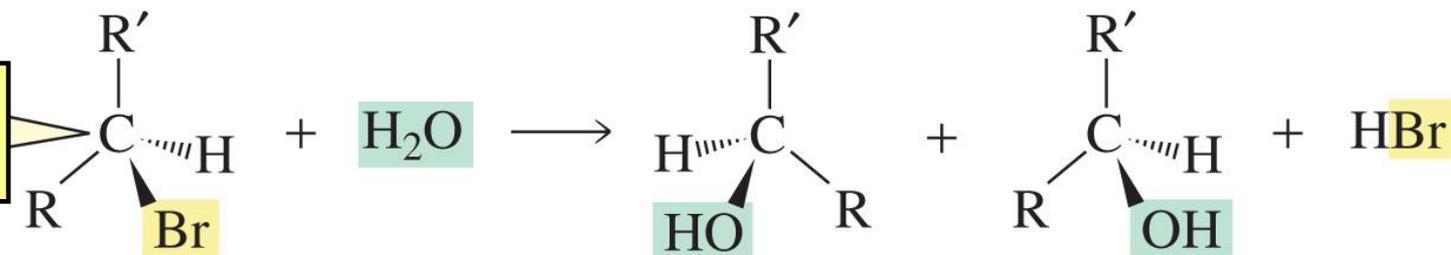


metilo

El carbocatión, intermediario en la reacción, da lugar a una mezcla de productos estereoisoméricos



**Un centro
asimétrico**



Si el grupo saliente en una reacción $\text{S}_{\text{N}}1$ se encuentra unido a un centro asimétrico, se forman como productos un par de enantiómeros

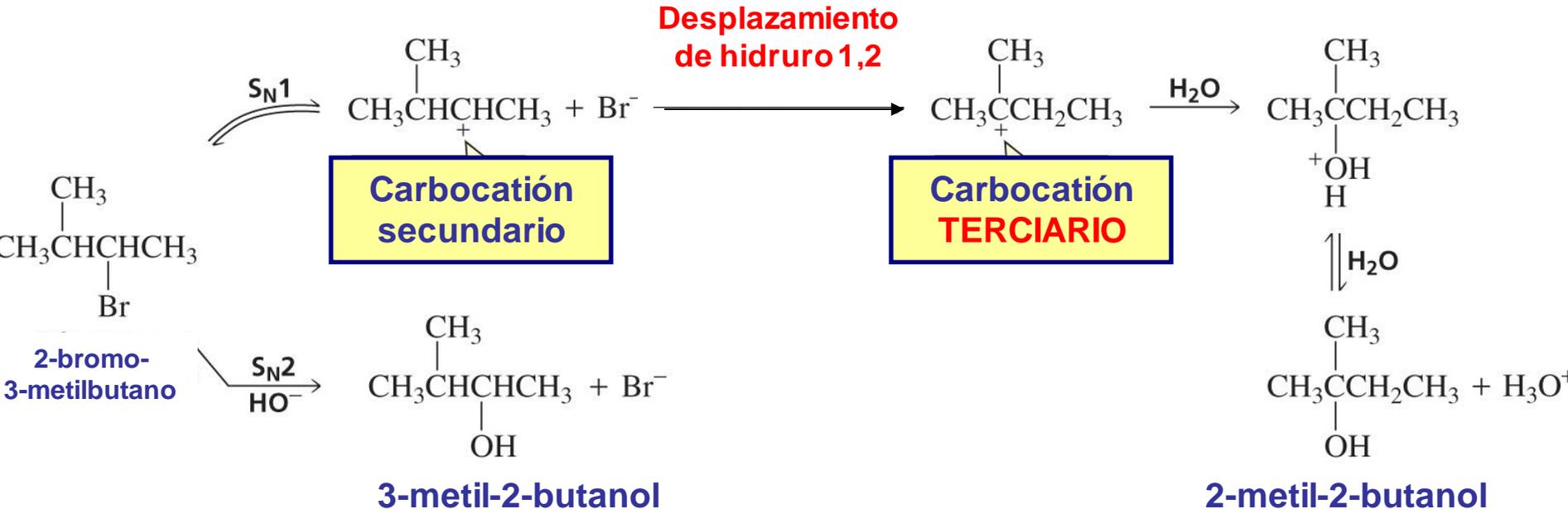
El efecto del grupo saliente en una reacción S_N1

La rapidez de la reacción es afectada por:

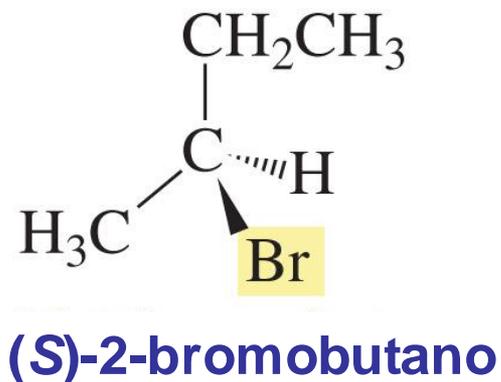
- 1) la facilidad con la que el grupo saliente se disocia del carbono**
- 2) la estabilidad del carbocatión que es formado**

El nucleófilo no tiene efecto en la rapidez de una reacción S_N1

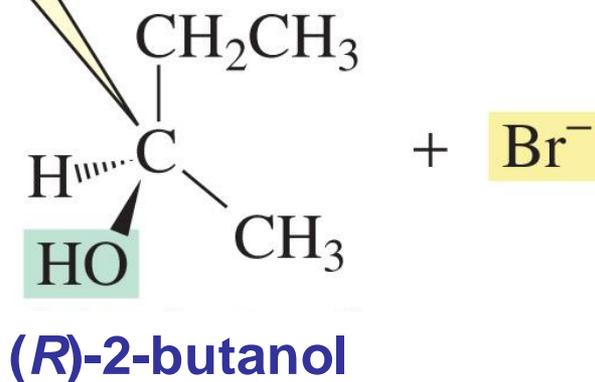
Cuando una reacción forma un carbocatión como intermediario, siempre se debe confirmar la posibilidad de un rearrreglo del propio carbocatión, para formar uno más estable



La estequiometría de las reacciones S_N2

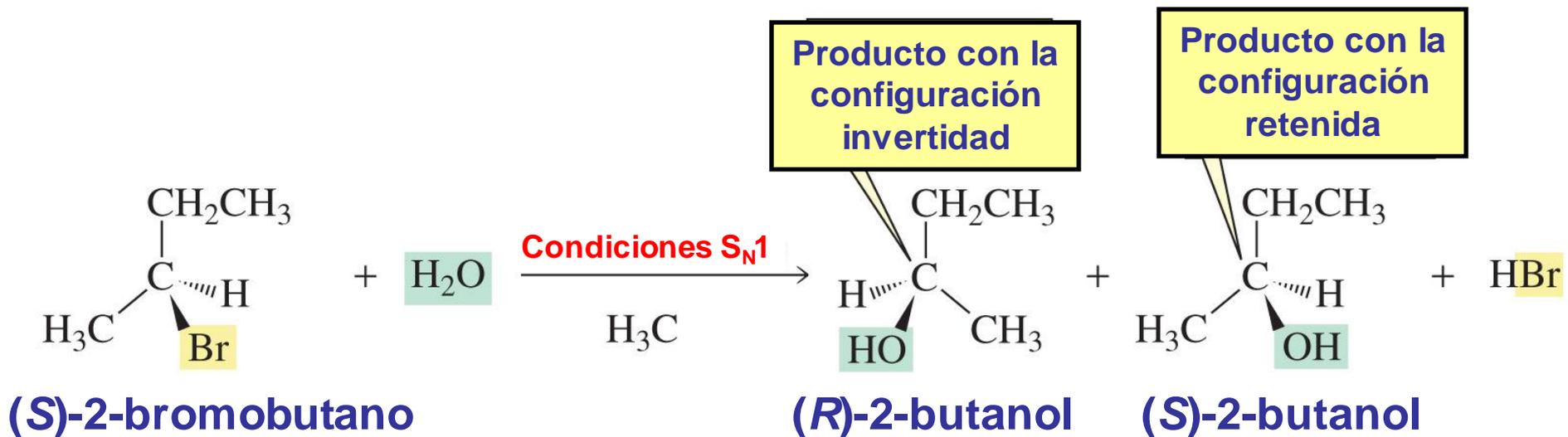


Condiciones S_N2

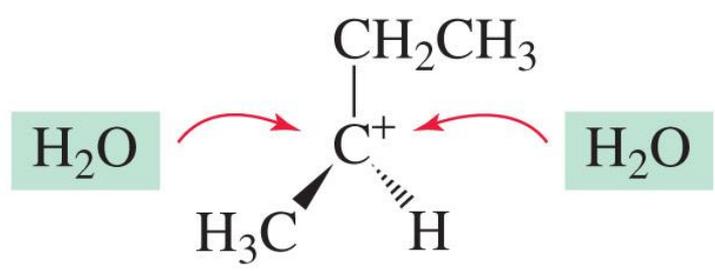
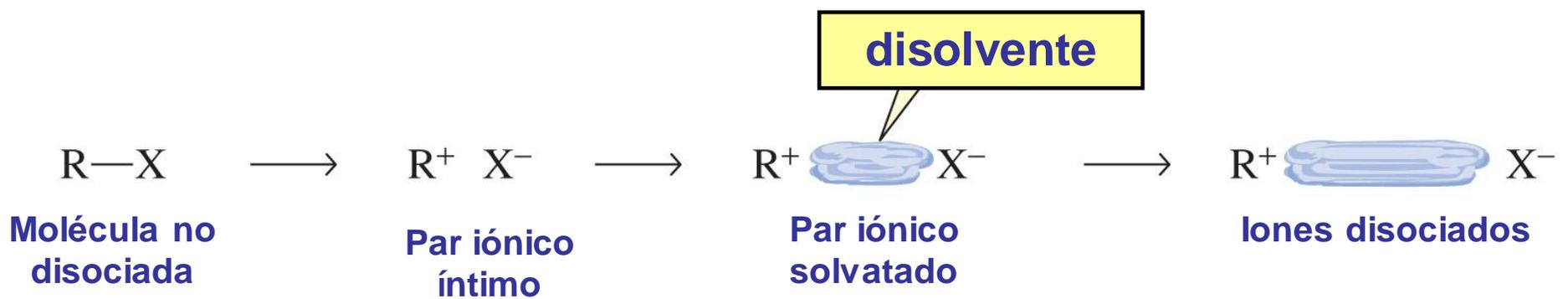


La configuración se invierte,
relativa a la del reactivo

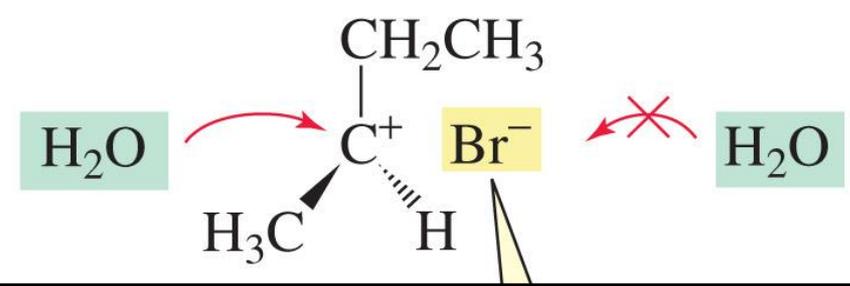
La esteereoquímica de las reacciones S_N1



En las reacciones S_N1, en algunas ocasiones se forma un poco más producto de inversión, debido a :



Si el Br⁻ se ha separado, da un acceso por igual a las dos caras del carbocatión



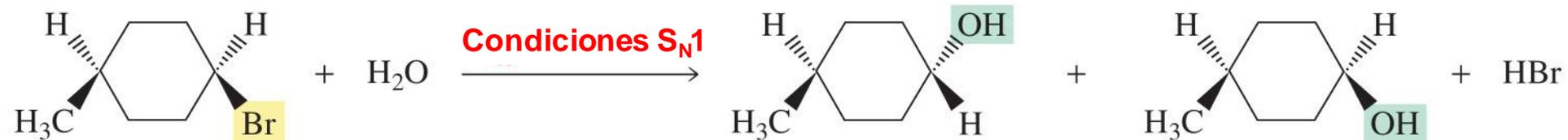
Si el Br⁻ no se ha separado por completo, bloquea la aproximación del H₂O por una cara del carbocatión

Los productos que se forman de una sustitución sobre compuestos cíclicos



Cis-1-bromo-4-metilciclohexano

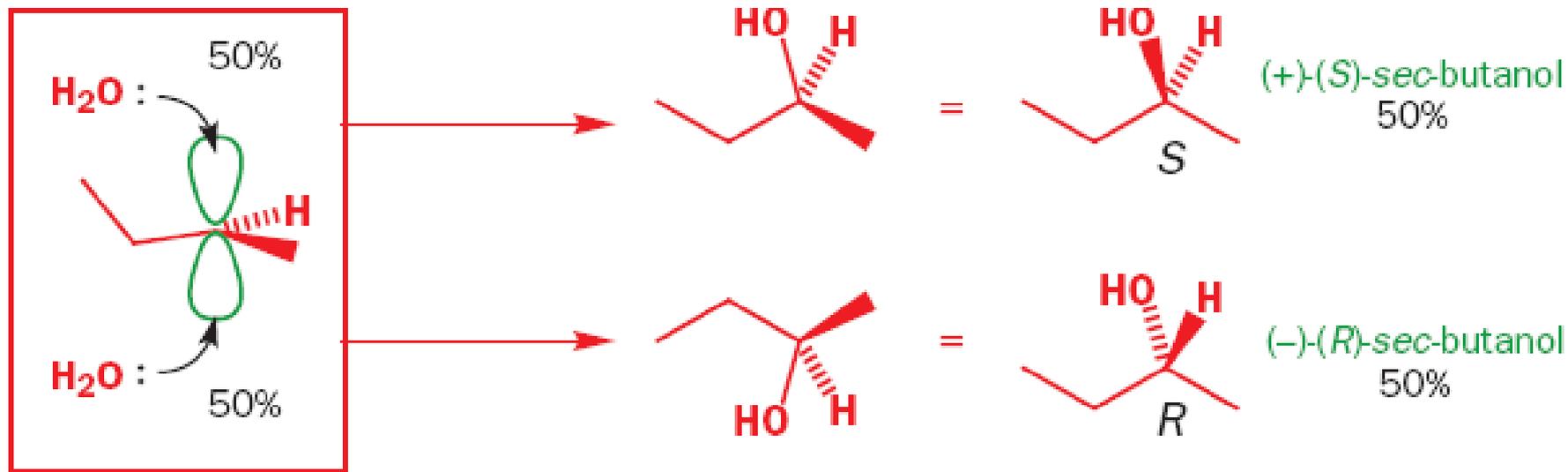
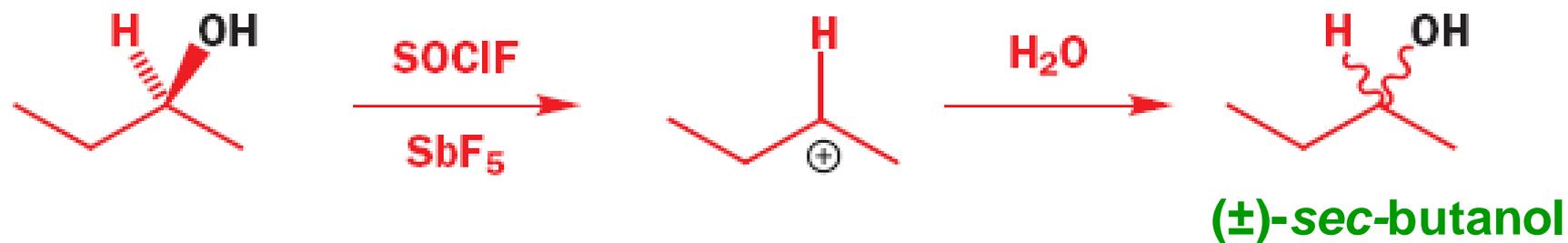
Trans-4-metilciclohexanol

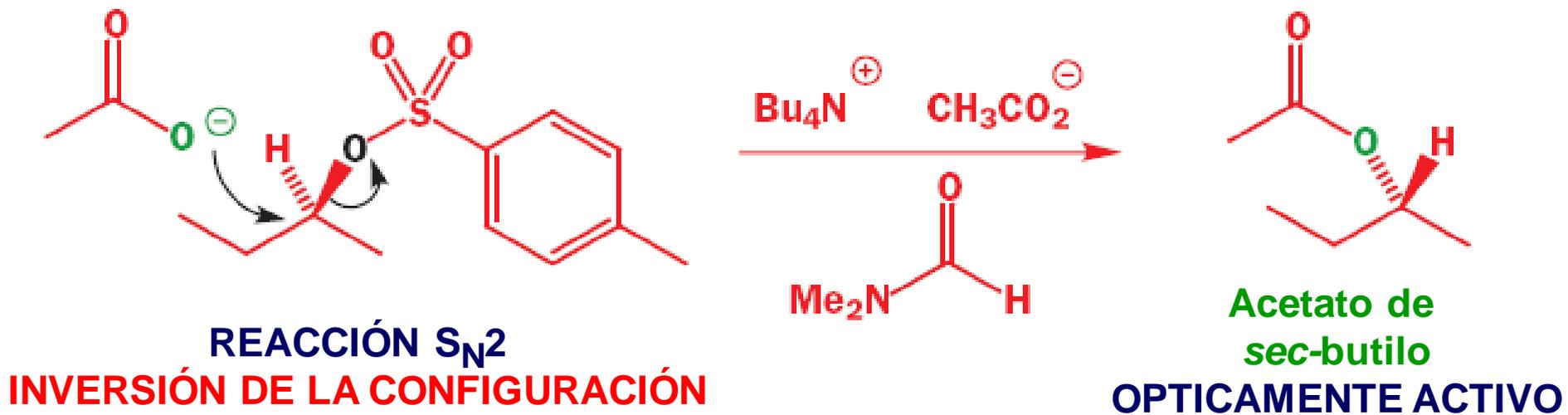
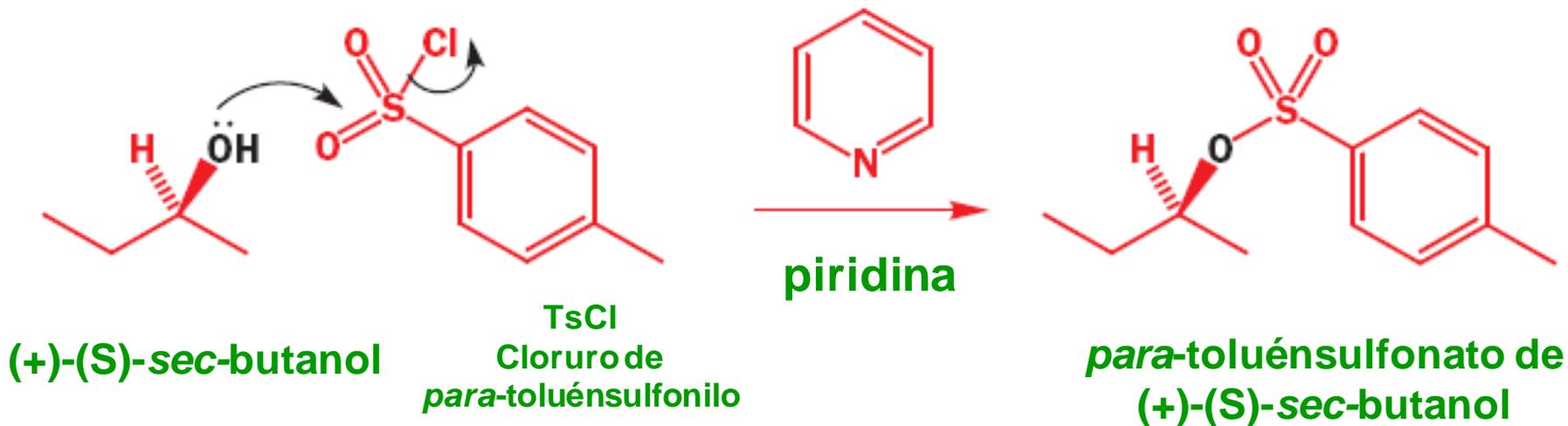


Cis-1-bromo-4-metil-ciclohexano

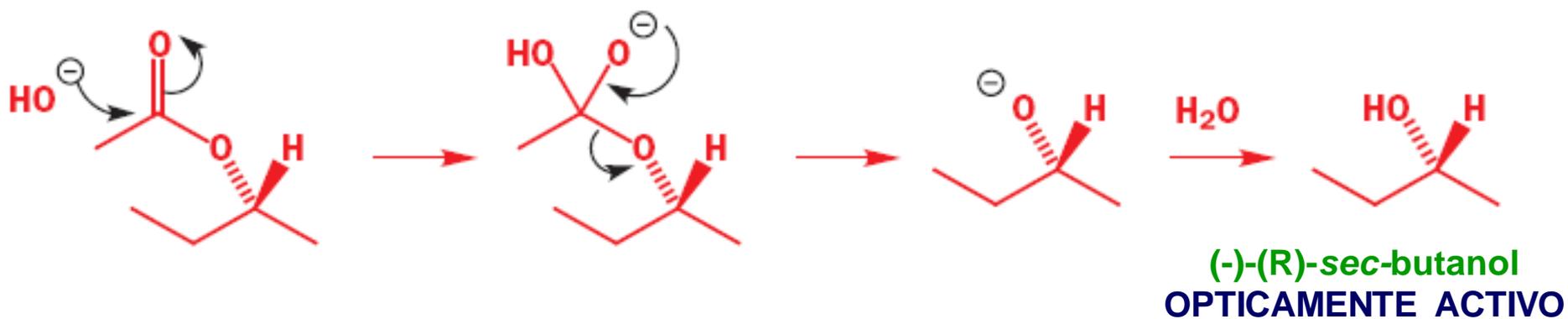
Trans-4-metil-ciclohexanol

Cis-4-metil-ciclohexanol



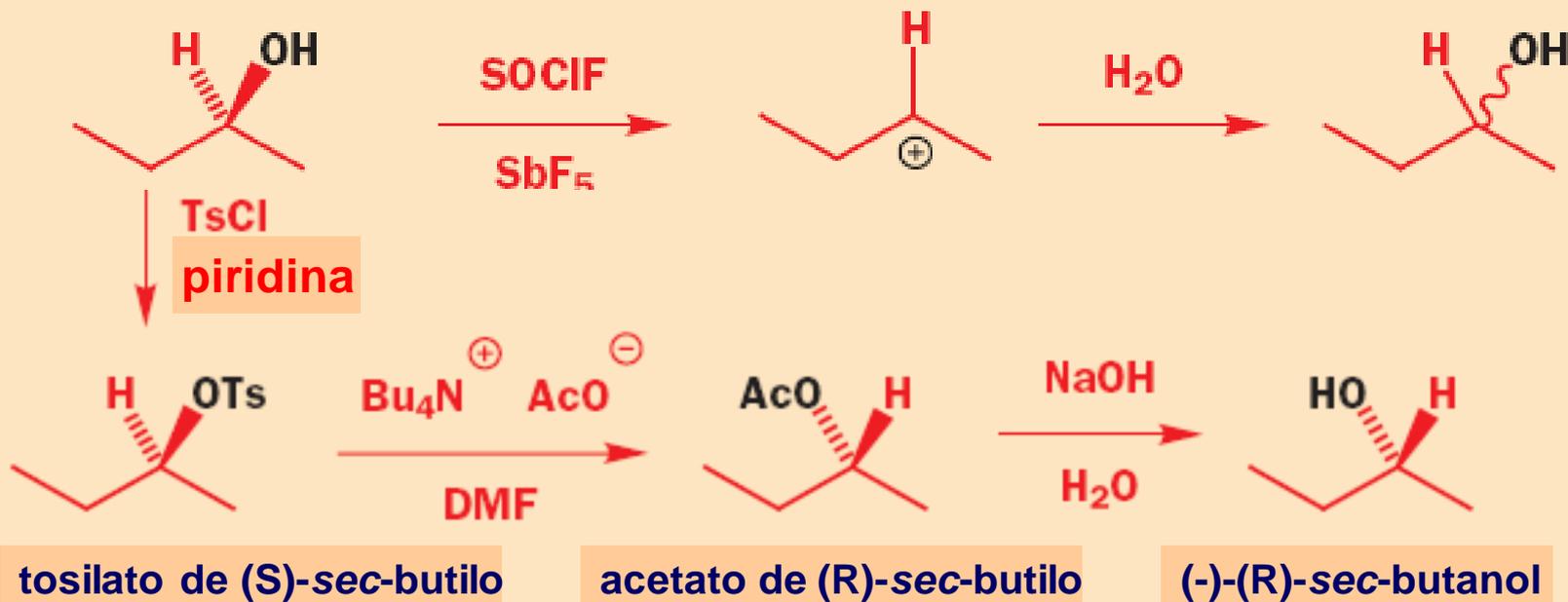


HIDRÓLISIS DEL ÉSTER



S_N1

RACEMIZACIÓN



S_N2

INVERSIÓN

Los halogenuros bencílicos y alílicos presentan reacciones S_N2 , a menos que ellos sean terciarios



Cloruro de bencilo

Éter bencilmetílico



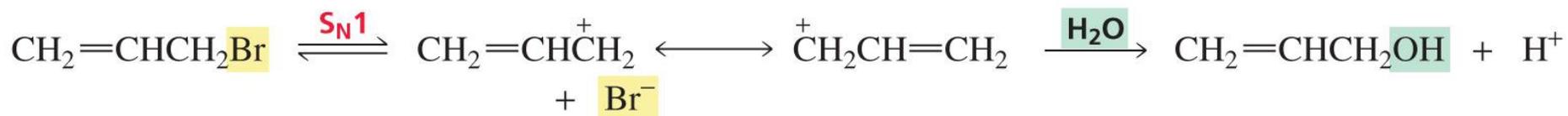
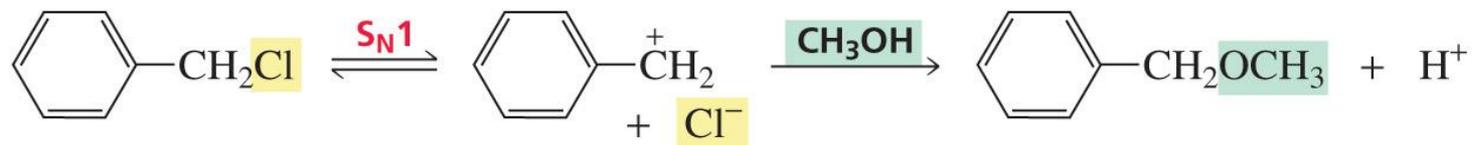
1-bromo-2-buteno

2-buten-1-ol

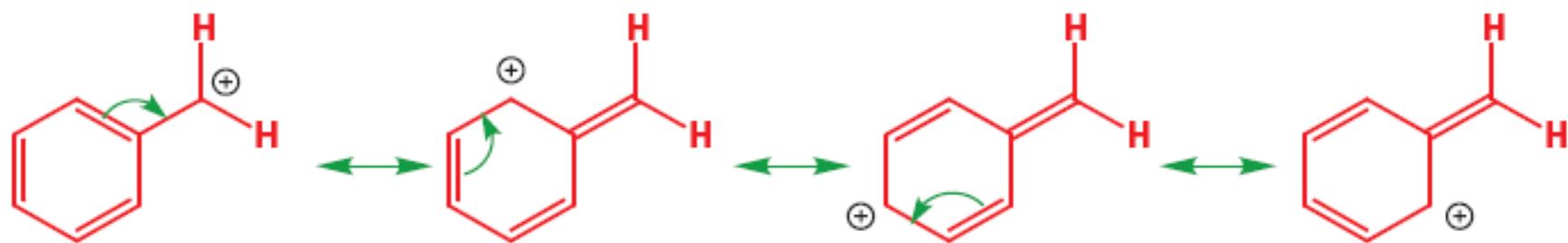
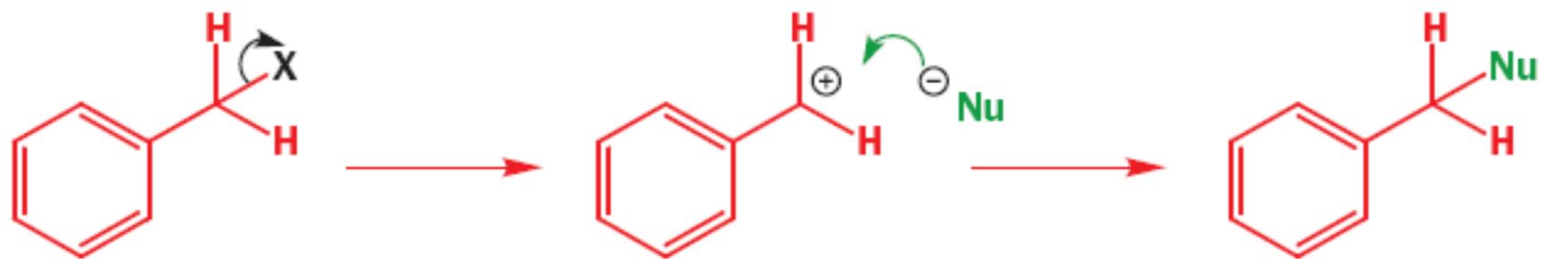
Un halogenuro de alilo

Los halogenuros terciarios bencílicos y alílicos son poco reactivos hacia las condiciones S_N2 debido al impedimento estérico

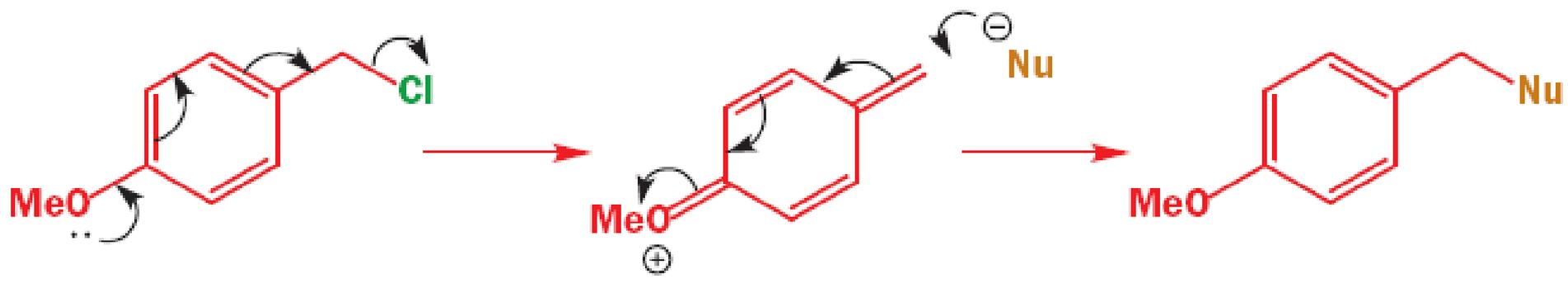
Los halogenuros bencílicos y alílicos también presentan reacciones S_N1



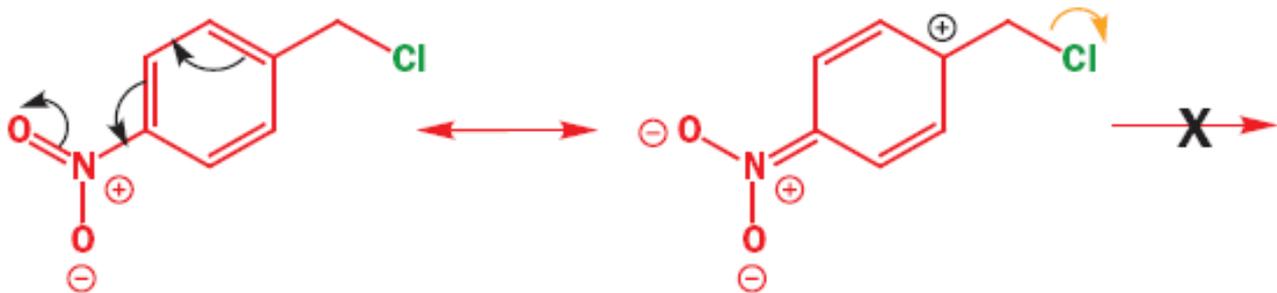
Los halogenuros bencílicos y alílicos forman **carbocationes estables por resonancia**



Cloruro de bencilo sobre el que se favorece una S_N1



Cloruro de bencilo sobre el que no se favorece una S_N1



No se observa
reacción S_N1

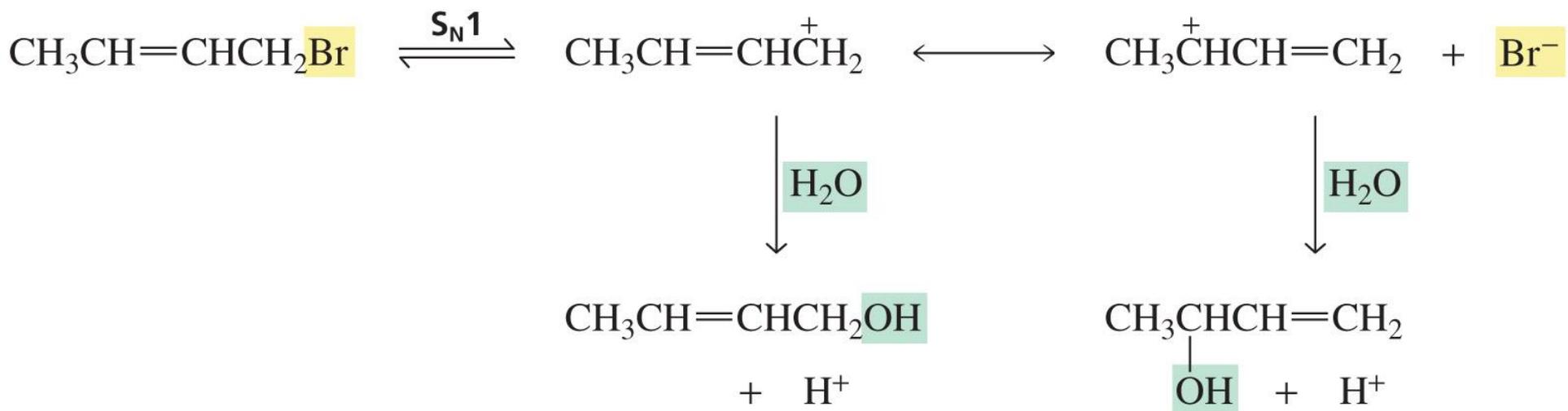
El grupo nitro
desestabiliza al
carbocatión

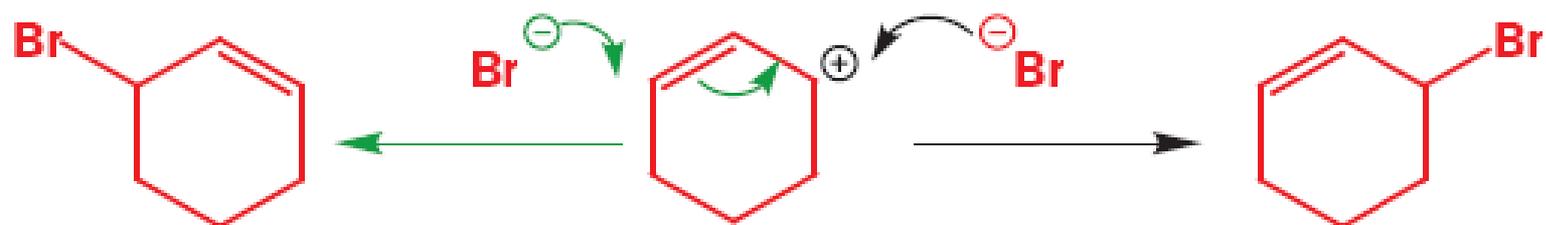
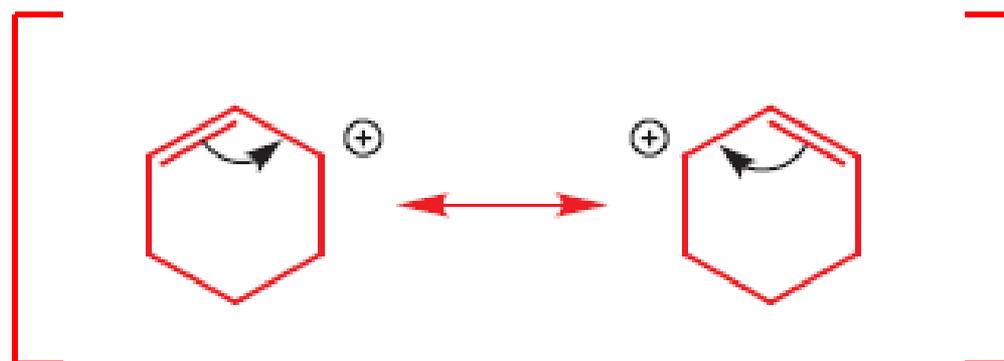
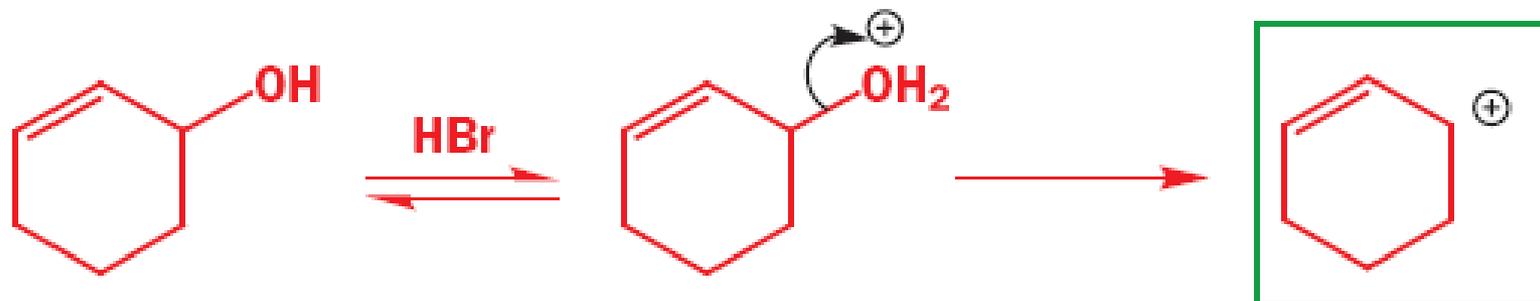
Pero el mismo grupo funcional favorece la reacción S_N2

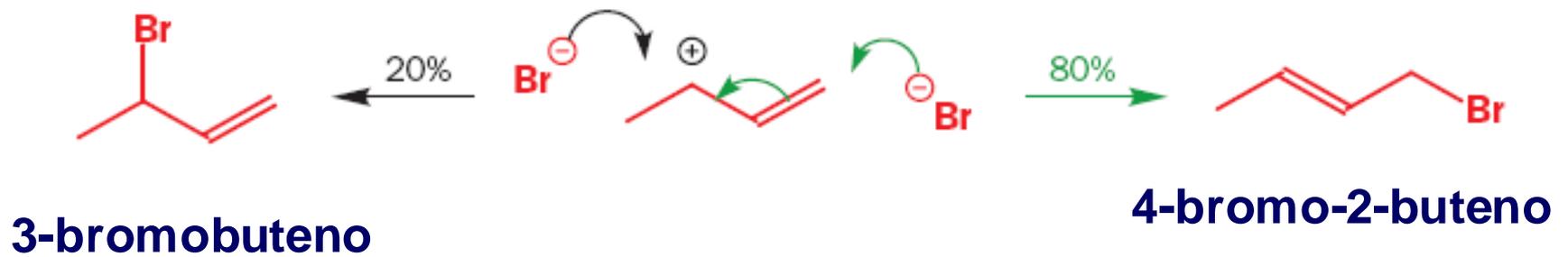
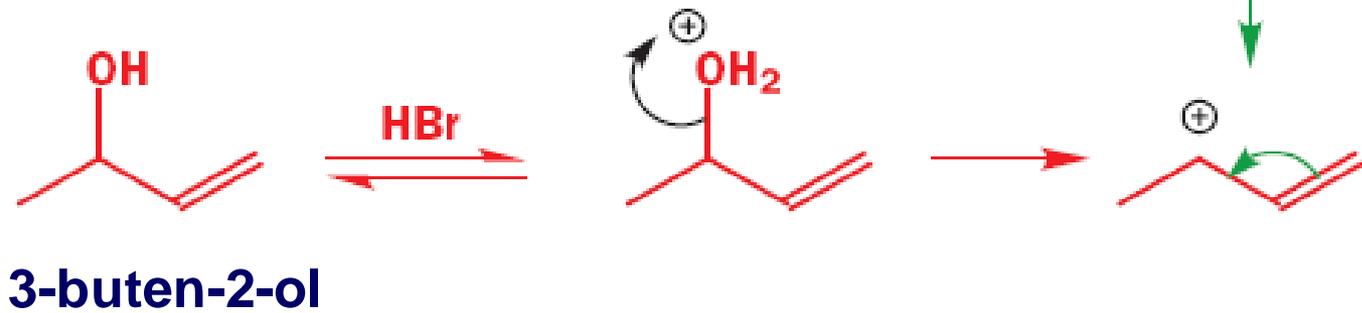
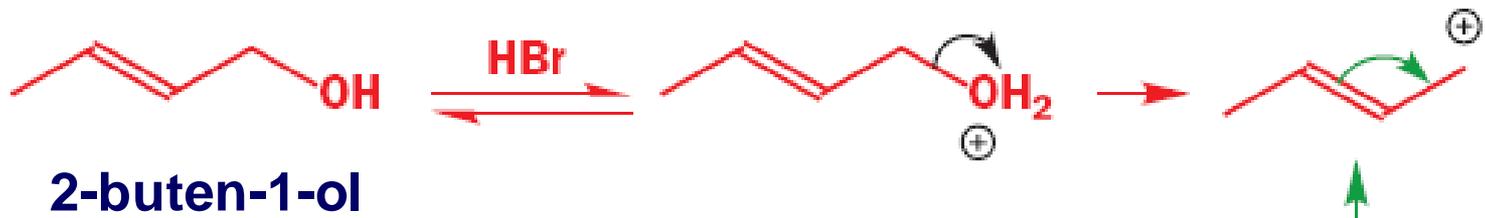


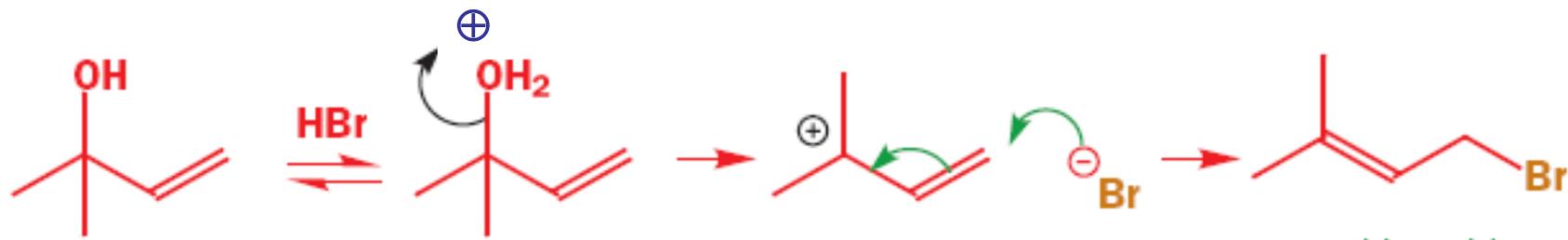
El grupo nitro
estabiliza al
estado de
transición

En una reacción S_N1 sobre un halogenuro de alilo, se puede obtener más de un producto







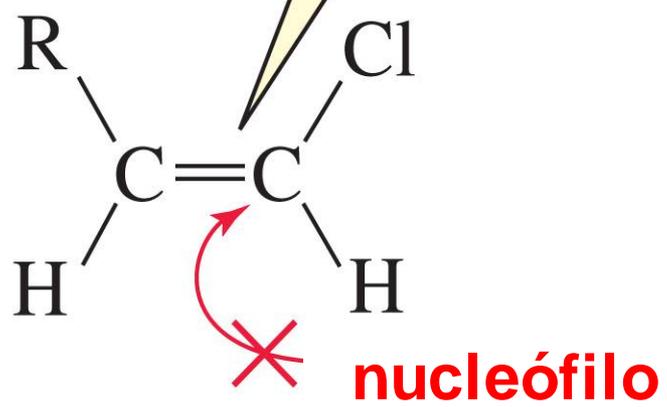


2-metil-3-buten-1-ol

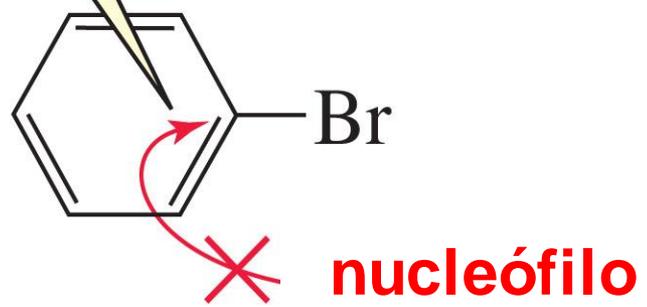
Bromuro de prenilo
1-bromo-3-metil-2-buteno

Los halogenuros de vinilo y de arilo no presentan reacciones S_N2 debido a:

Un nucleófilo sufre una repulsión por la nube de electrones π



Un halogenuro vinílico



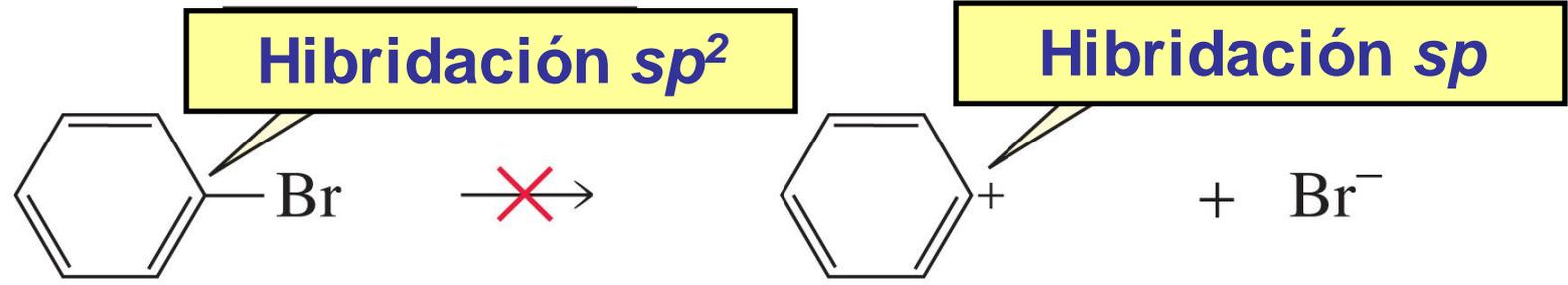
Un halogenuro de arilo

Los halogenuros de vinilo y de arilo no presentan reacciones S_N1 debido a:



Catión vinílico

Muy inestable para ser formado



Catión arilo

Muy inestable para ser formado

Comparación entre las reacciones S_N2 y S_N1

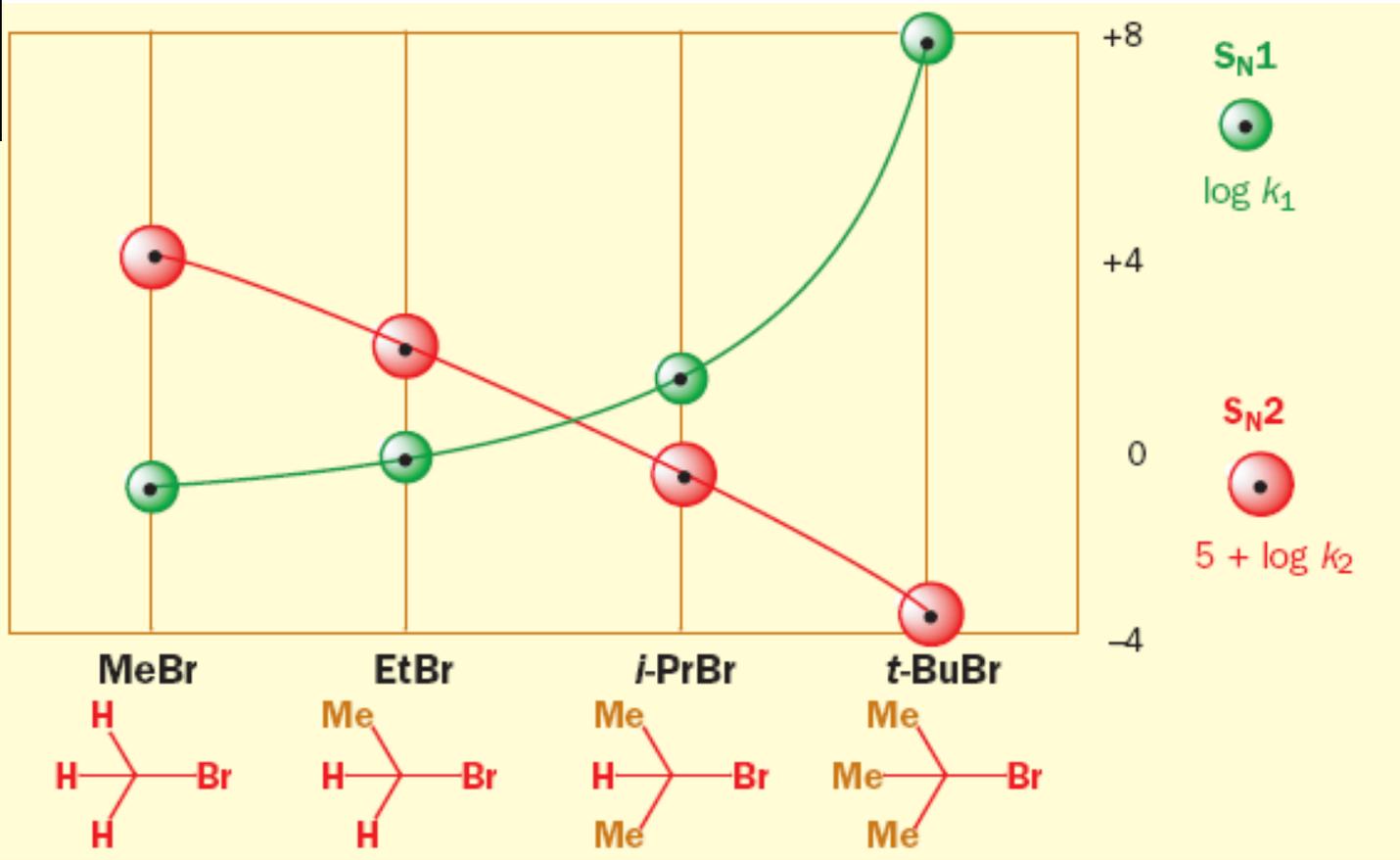
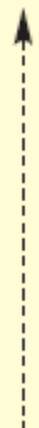
S _N 2	S _N 1
Mecanismo en un paso	Mecanismo en dos pasos, con la formación de un carbocatión
El paso determinante de la rapidez es bimolecular	El paso determinante de la rapidez es unimolecular
No hay rearrreglos por carbocatión	Hay rearrreglos por la formación de un carbocatión
Producto con inversión de la configuración relativa al sustrato	Productos con inversión y retención de la configuración relativa al sustrato. Formación de una mezcla racémica
Orden de reactividad: Metilo > 1°. > 2°. > 3°.	Orden de reactividad: 3° > 2°. > 1°. > Metilo

Resumen de la reactividad de los halogenuros de alquilo en reacciones de sustitución nucleofílica

Halogenuros de metilo y de alquilo 1os.	Solo S_N2
Halogenuros vinílicos y de arilo	Nunca S_N2 o S_N1
Halogenuros de alquilo 2os.	S_N2 y S_N1
Halogenuros bencílicos 1os. y 2os., alílicos 1os. y 2os.	S_N2 y S_N1
Halogenuros de alquilo 3os.	Solo S_N1
Halogenuros bencílicos 3os. y alílicos 3os.	Solo S_N1

Rapidez para las reacciones S_N2 y S_N1 . Halogenuros de alquilo simples

Reacción más rápida



Cuando un halogenuro de alquilo puede presentar tanto reacciones S_N1 o S_N2 ,

- **La concentración** del nucleófilo,
- **La reactividad** del nucleófilo,
- **y el disolvente** de la reacción

Determinarán cual reacción predominará

Una reacción S_N2 se verá favorecida por una alta concentración de un buen nucleófilo

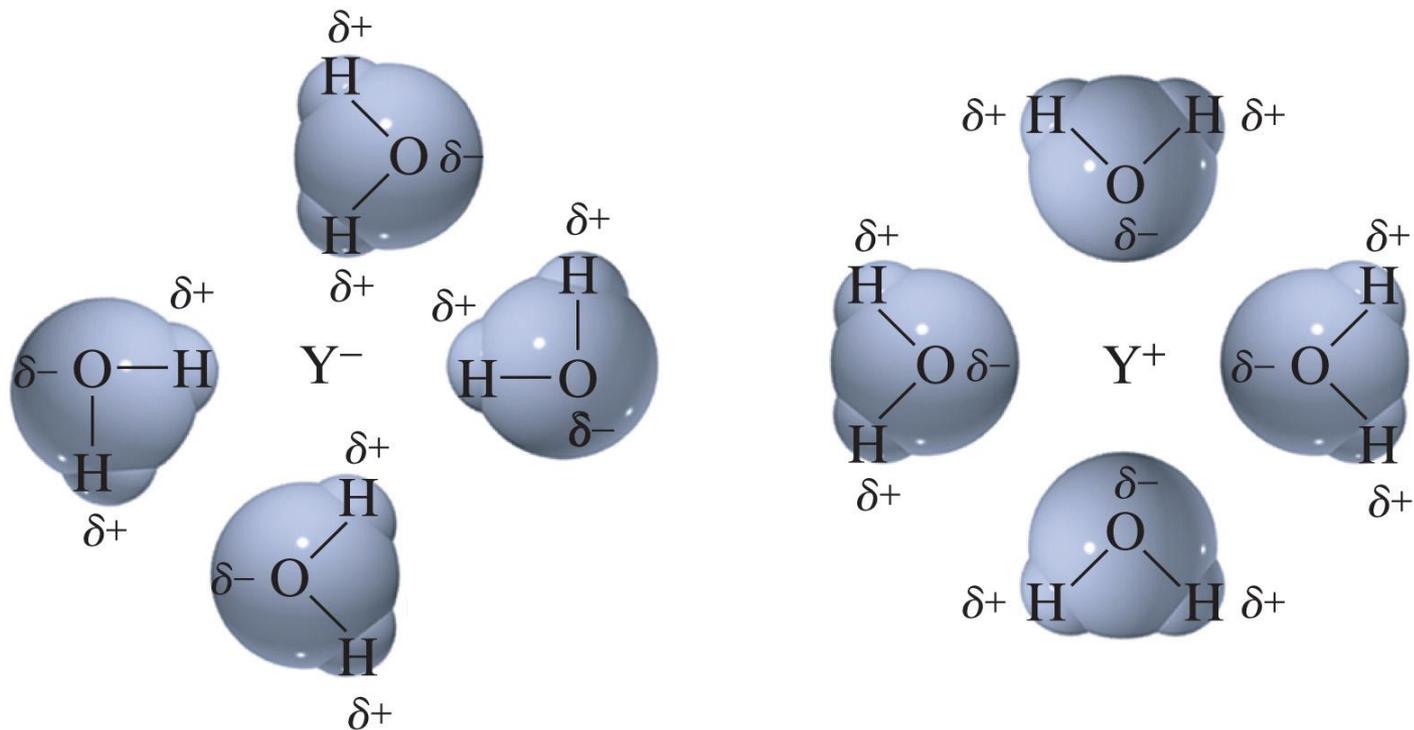
Una reacción S_N1 se verá favorecida por una baja concentración de un mal nucleófilo

La importancia del disolvente en las reacciones S_N2 y S_N1

Uno o más de los reactivos tiene carga en el paso determinante de la rapidez	Ninguno de los reactivos tiene carga en el paso determinante de la rapidez
Incremento en la polaridad del disolvente	Incremento en la polaridad del disolvente
Disminución en la rapidez de la reacción	Incremento en la rapidez de la reacción

Los disolventes pueden estabilizar a las moléculas orgánicas

La constante dieléctrica es una medida de como el disolvente puede aislar cargas opuestas entre sí



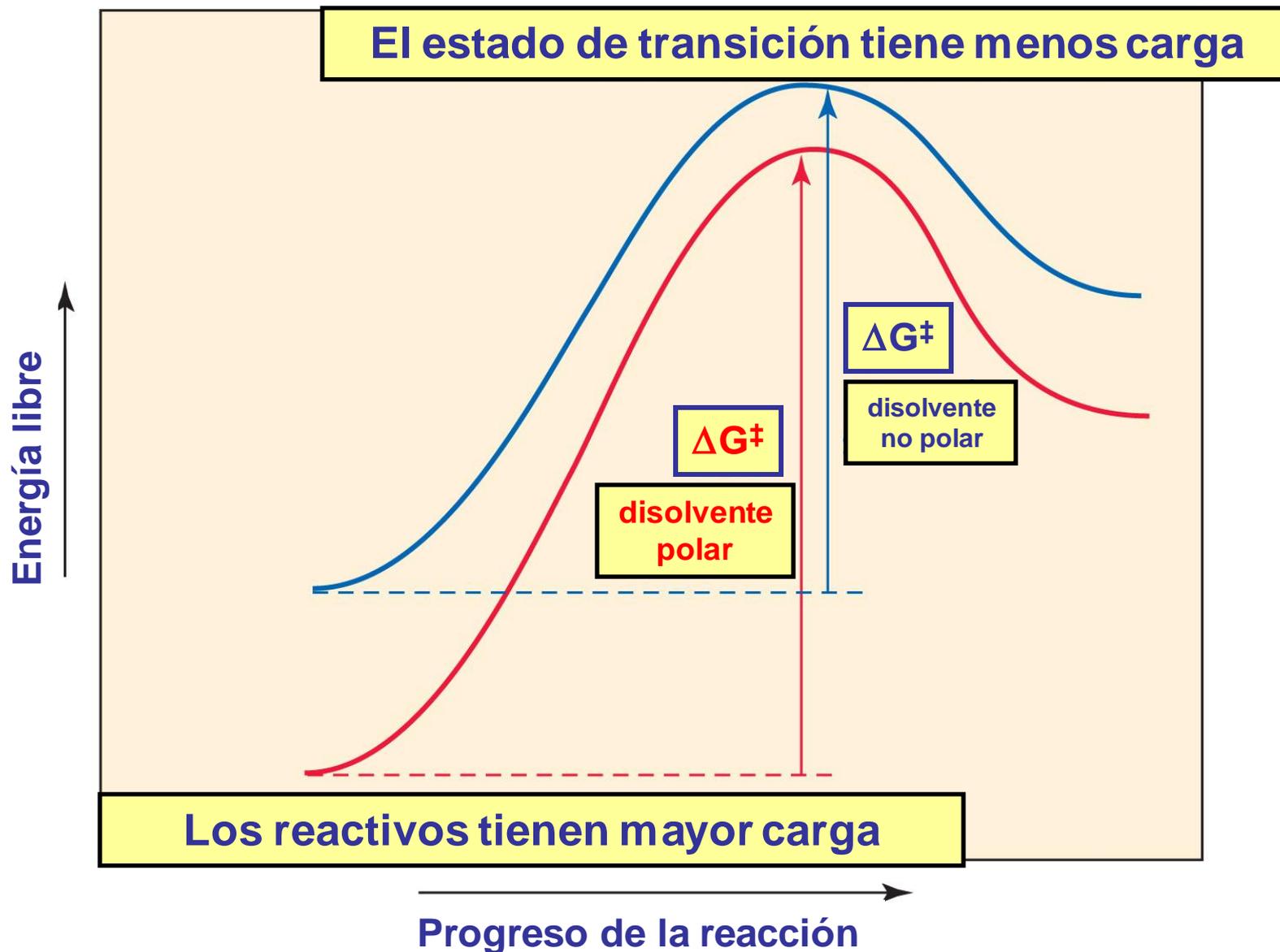
Interacciones ion-dipolo entre una especie cargada negativamente y el agua

Interacciones ion-dipolo entre una especie cargada positivamente y el agua

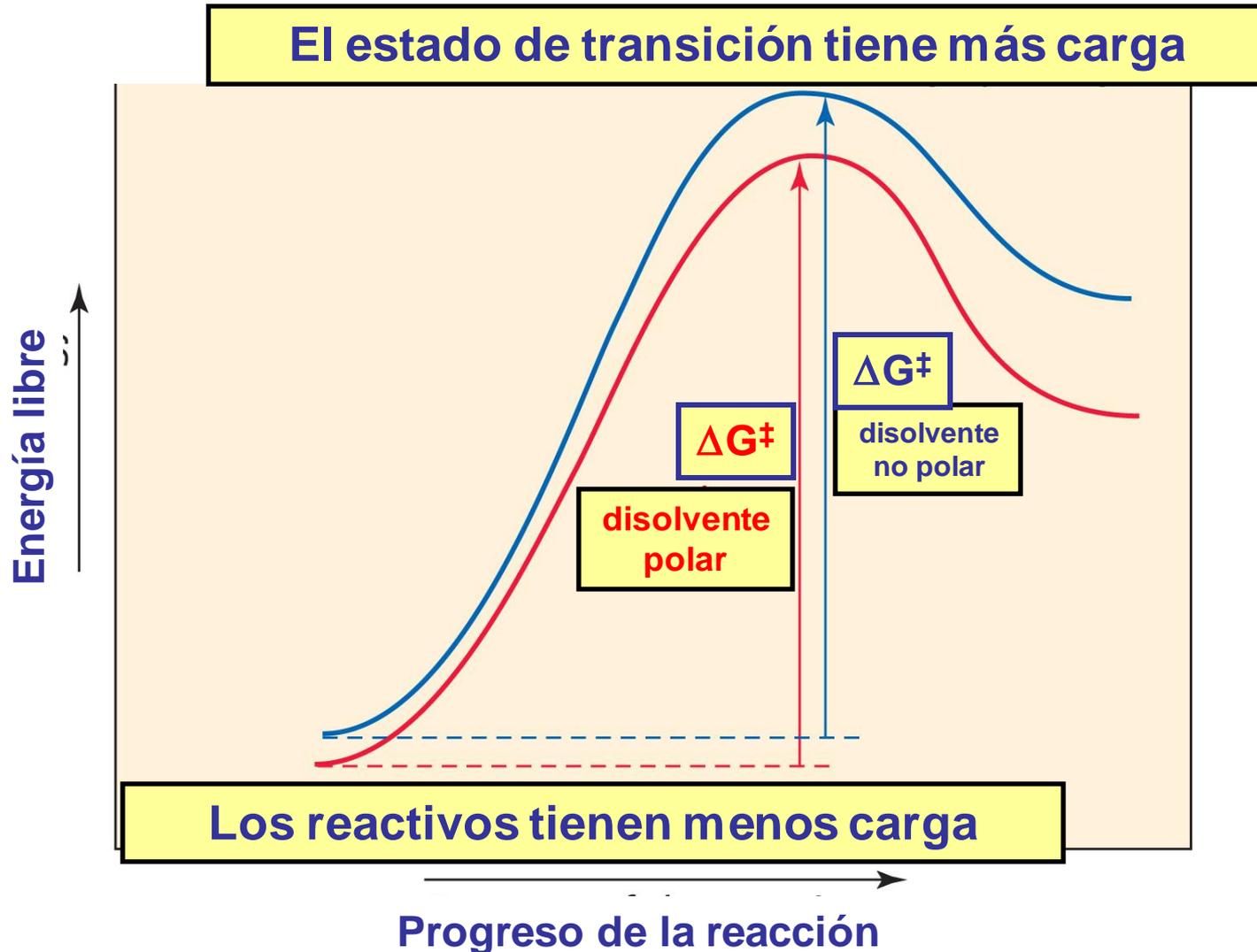
Los disolventes polares tienen altas constantes dieléctricas y son buenos para solvatar (aislar) cargas

Una reacción S_N1 no puede ocurrir en un disolvente no polar o en fase gaseosa

Conforme sea más grande la carga de un molécula solvatada, más fuerte será su interacción con un disolvente polar y ...



Si la carga en el estado de transición es más grande que la carga en los reactivos, un disolvente polar estabilizará más al estado de transición ...



El efecto de un disolvente en la rapidez de una reacción S_N1

Paso determinante de la rapidez de una reacción S_N1



El efecto de la polaridad del disolvente en la rapidez de la reacción del 2-bromo-2-metilpropano en una reacción S_N1

Disolvente	Rapidez relativa
Agua 100%	1200
Agua 80% / EtOH 20%	400
Agua 50% / EtOH 50%	60
Agua 20% / EtOH 80%	10
EtOH 100%	1

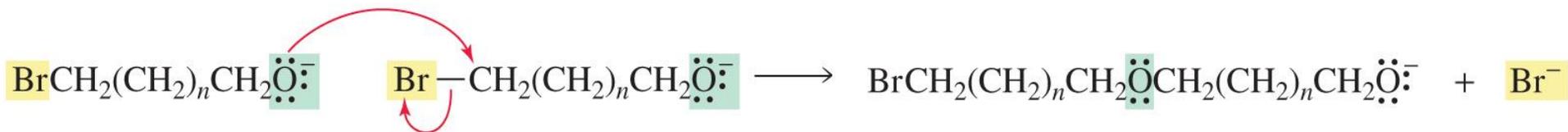
El efecto de un disolvente en la rapidez de una reacción S_N2

Cuando un halogenuro neutro reacciona con un nucleófilo con carga, cuando se incrementa la polaridad del disolvente se disminuye la rapidez de la reacción

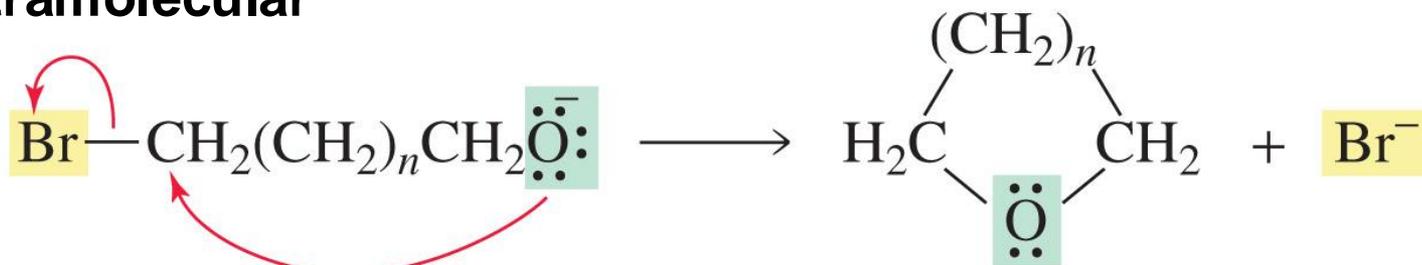
Cuando un halogenuro neutro reacciona con un nucleófilo neutro, cuando se incrementa la polaridad del disolvente se incrementa la rapidez de la reacción

Reacciones intermoleculares contra intramoleculares

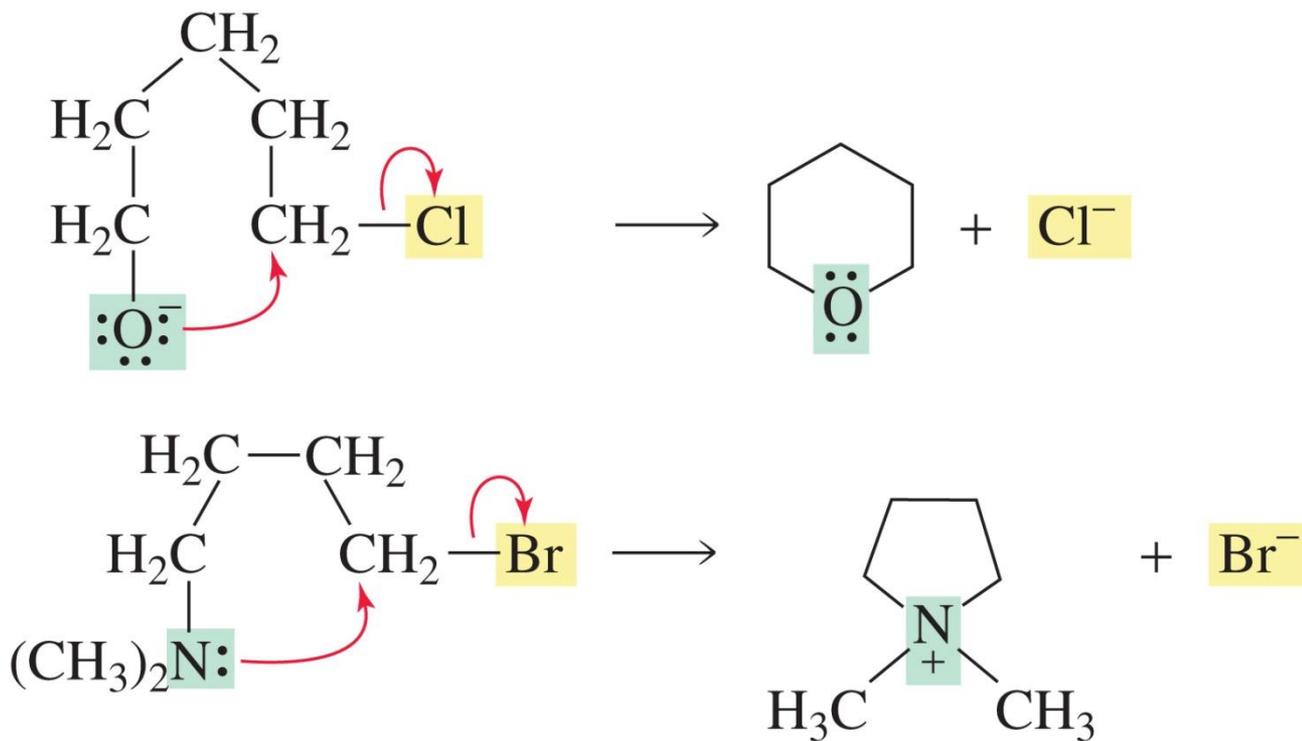
Una reacción intermolecular



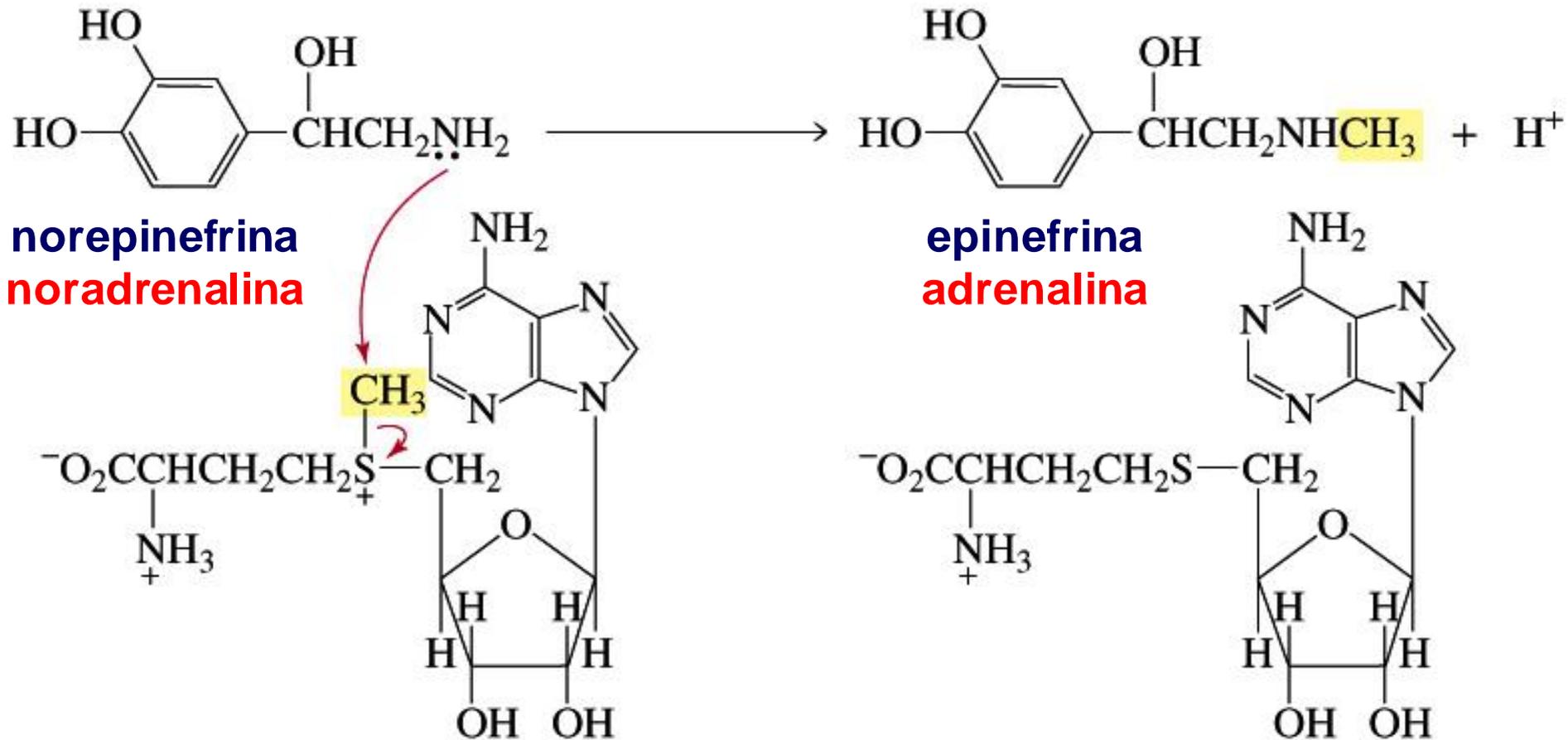
Una reacción intramolecular



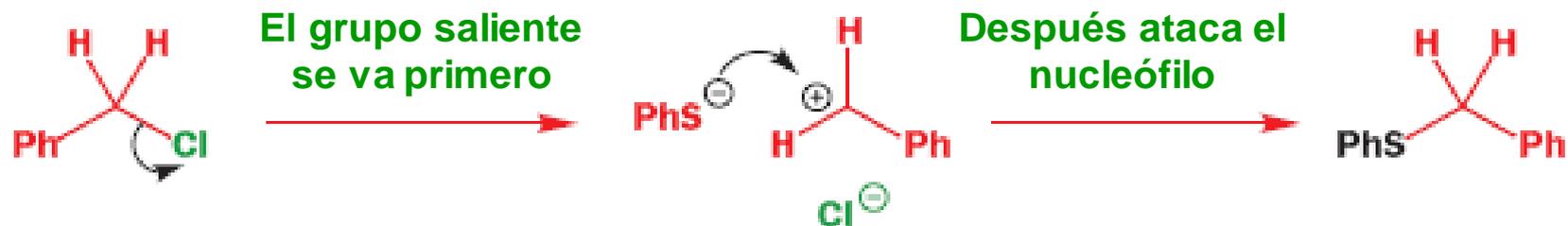
Una reacción intramolecular se ve favorecida cuando se forma un anillo de cinco o de seis miembros



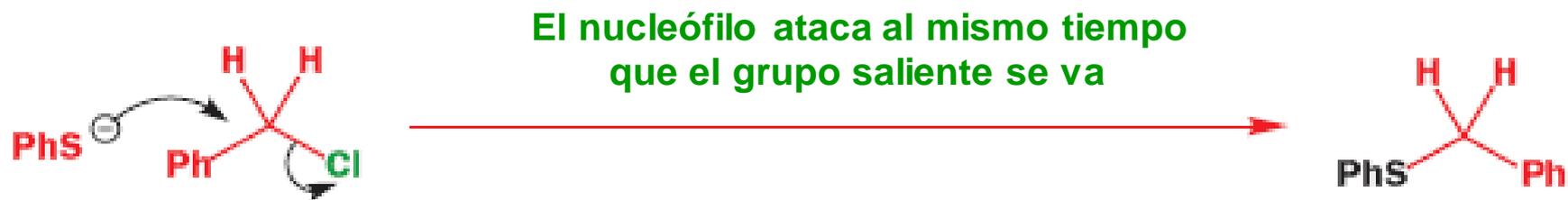
ALGUNOS REACTIVOS BIOLÓGICOS METILANTES



Reacción S_N1:



Reacción S_N2:

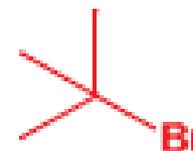
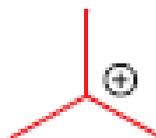
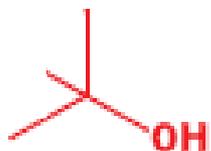


Reacción de sustitución muy común:
Formación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes

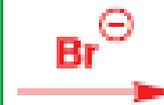
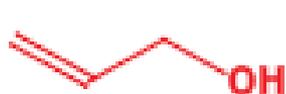


Alcoholes que reaccionan con rapidez con HBr

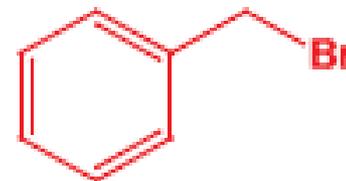
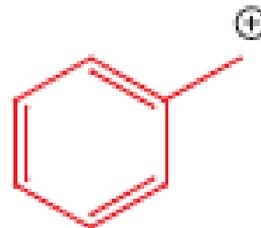
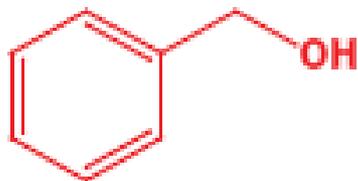
Alcoholes terciarios



Alcoholes alílicos



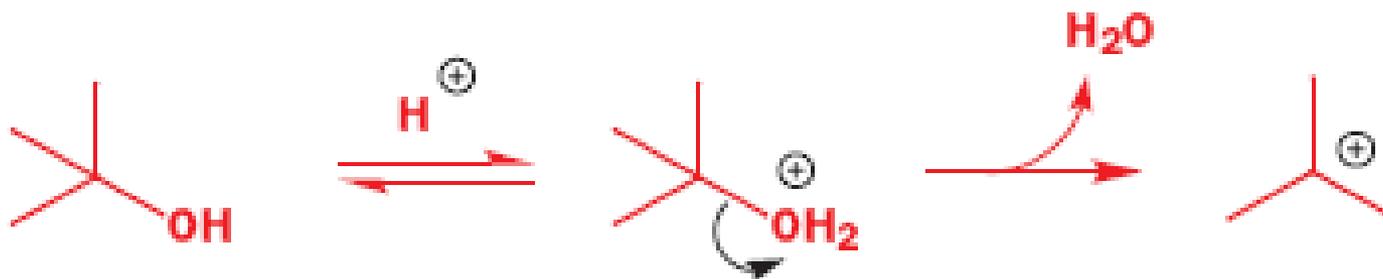
Alcoholes bencílicos



Carbocationes estables

Mecanismo

Primer paso: equilibrio ácido-base, deshidratación y formación de un carbocatión

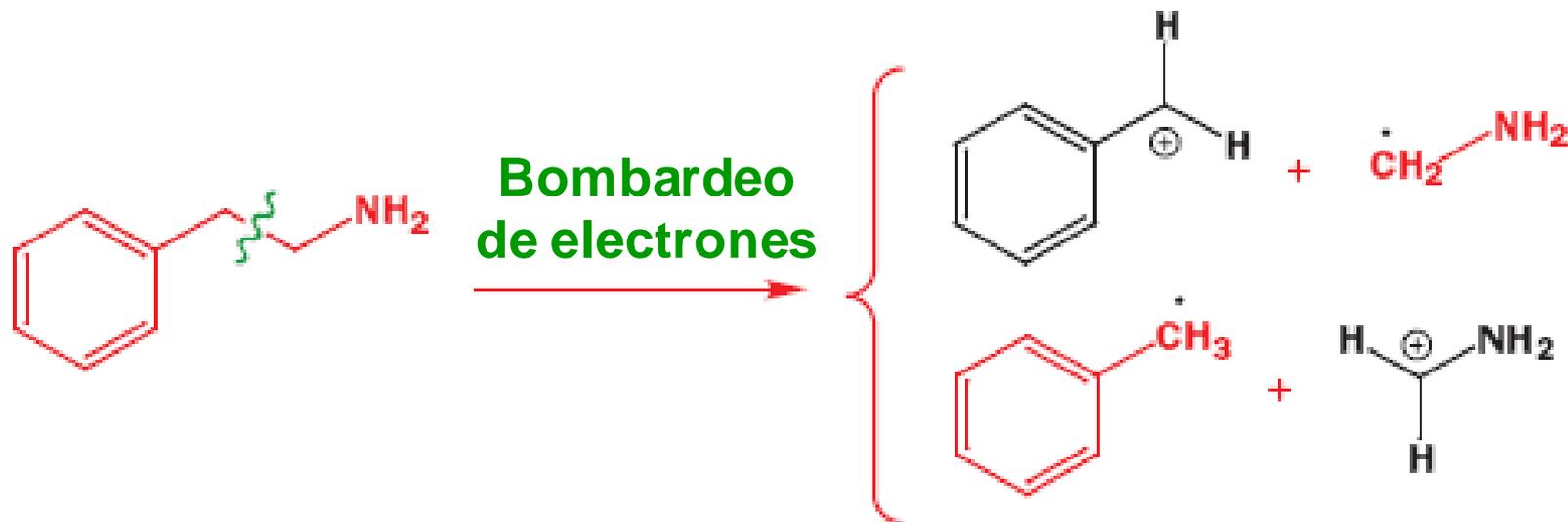


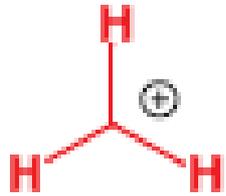
Segundo paso: reacción entre el nucleófilo y el carbocatión. Formación del halogenuro de alquilo



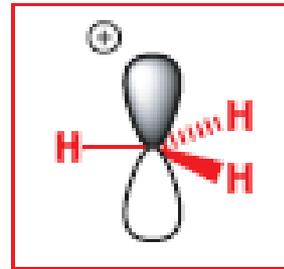
Estabilidad de los carbocationes

Carbocationes formados en un espectrometro de masas





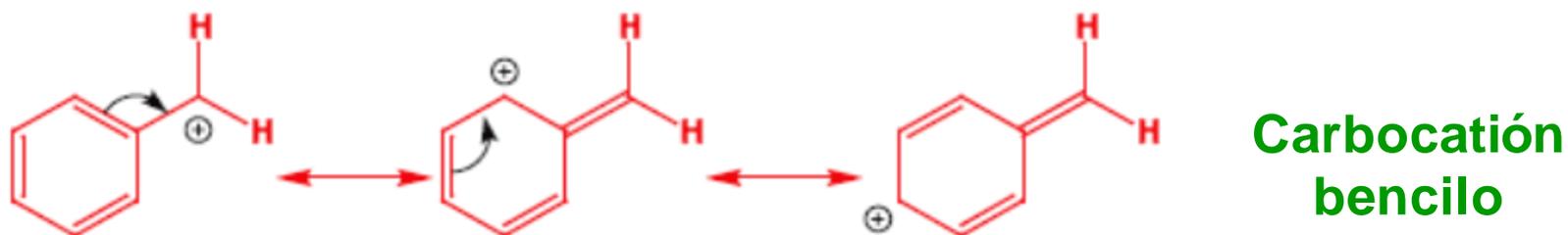
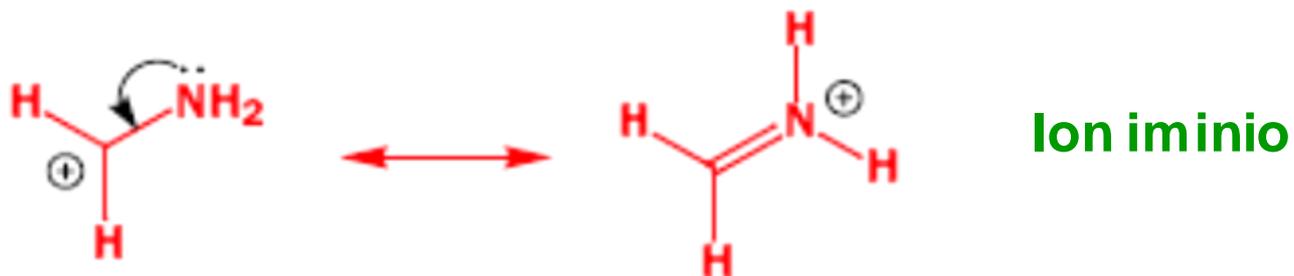
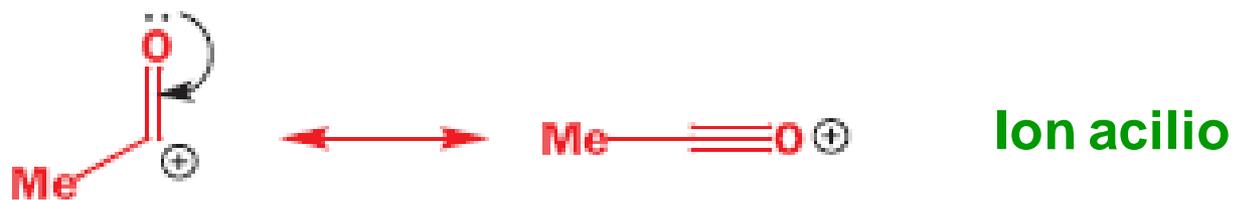
Catión metilo



Trigonal,
hibridación
 sp^2 , plano,
ángulos de
enlace 120°

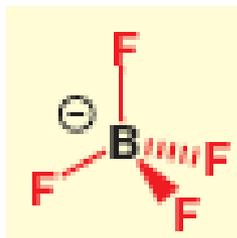
Orbital p vacío

Cationes estabilizados

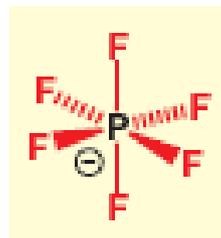


Carbocationes estables en medio superácido

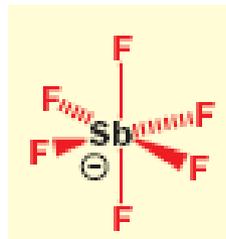
Aniones no nucleofílicos



Tetrafluoroborato, BF_4^-

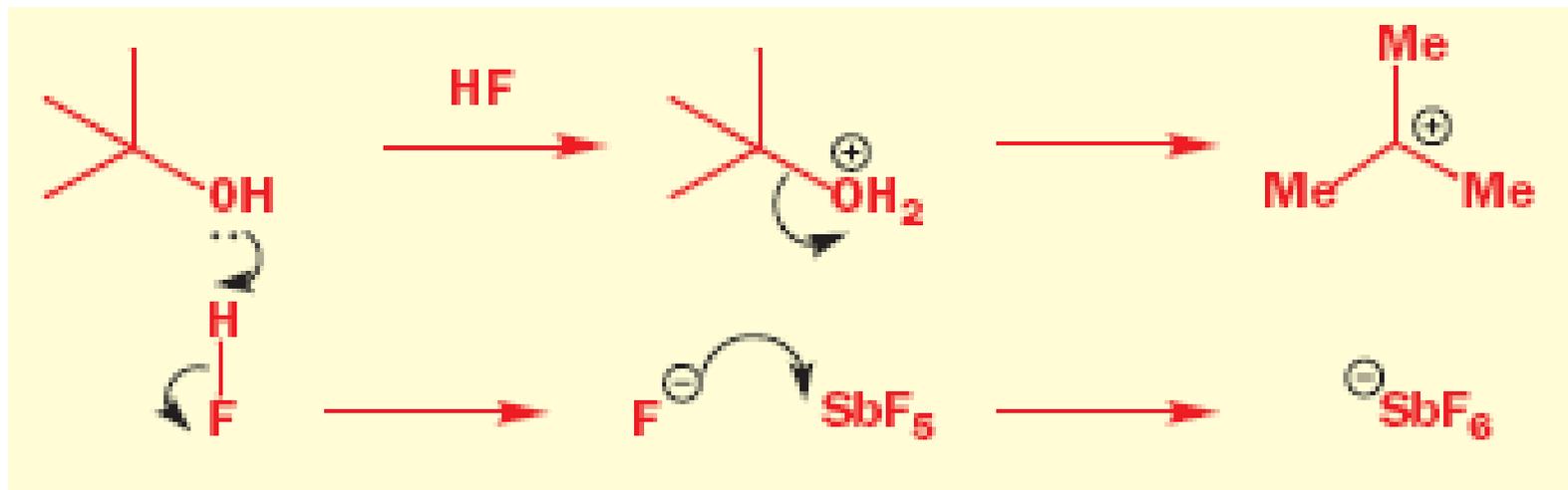


Hexafluorofosfato, PF_6^-



Hexafluoroantimonato,
 SbF_6^-

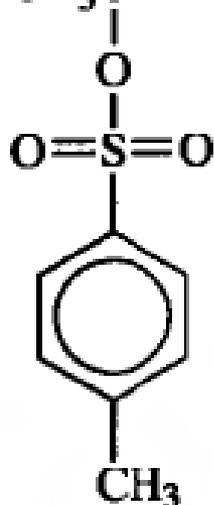
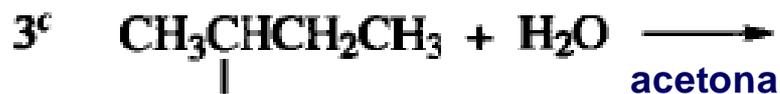
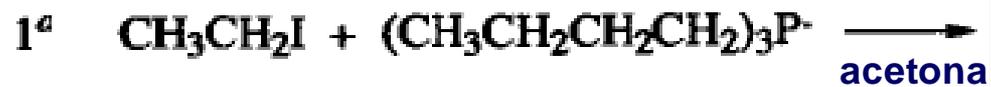
Carbocationes estables en medio superácido



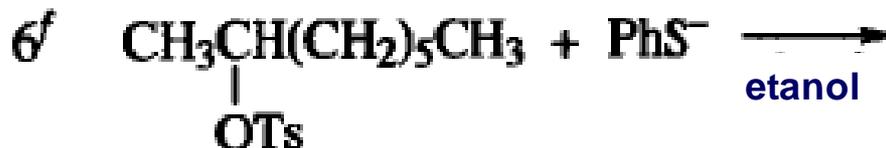
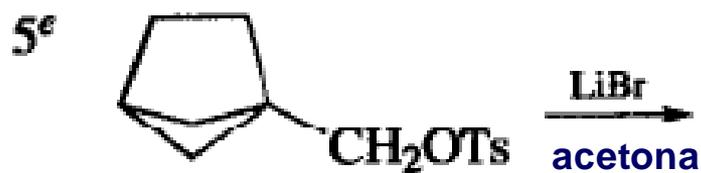
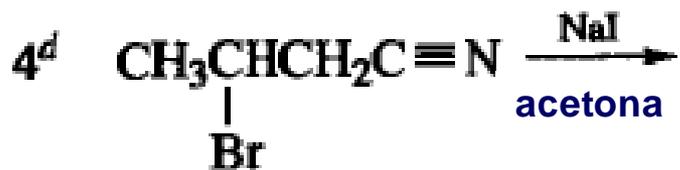
En RMN-¹H se observó: una señal a $\delta = 4.15$ ppm

En RMN-¹³C se observaron:
una señal a $\delta = 47.5$ ppm (CH₃)
una señal a $\delta = 320.6$ ppm (C⁺)

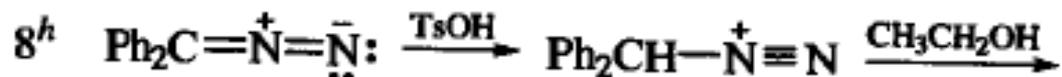
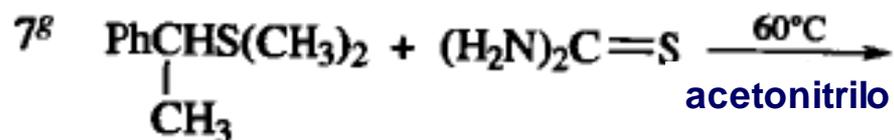
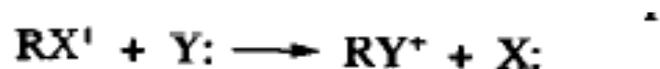
Sustrato neutro + nucleófilo neutro



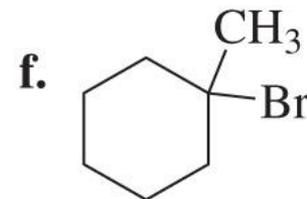
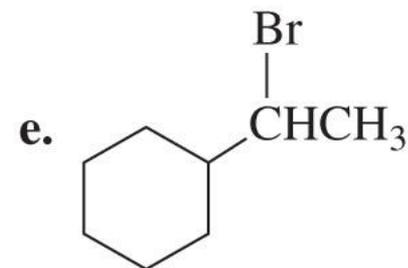
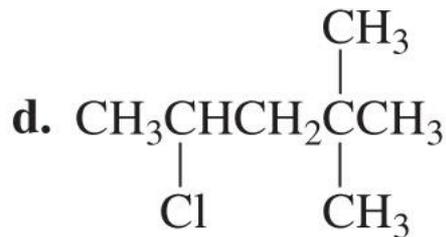
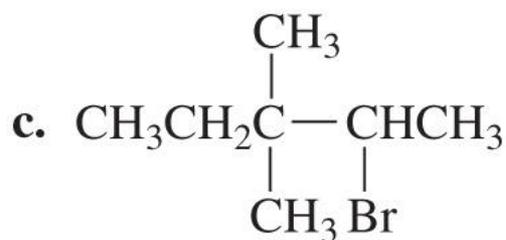
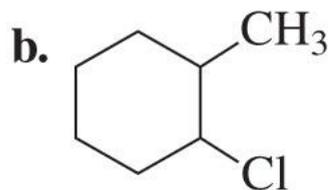
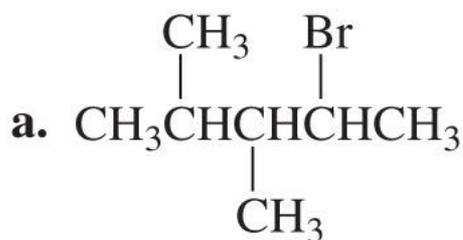
Sustrato neutro + nucleófilo aniónico



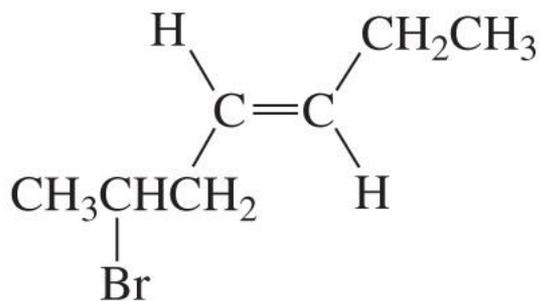
Sustrato catiónico + nucleófilo neutro



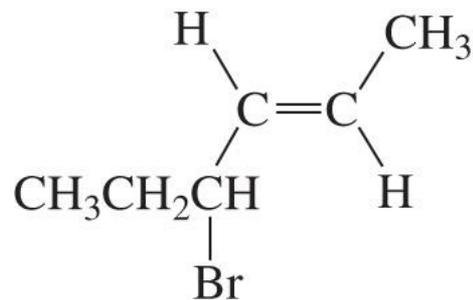
¿Cuál de los siguientes halogenuros de alquilo formarían un producto de sustitución en una reacción S_N1 que sería diferente del producto de sustitución en una reacción S_N2 ?



¿Cuál de los siguientes halogenuros de alquilo sería más reactivo en una reacción de solvólisis S_N1 ?

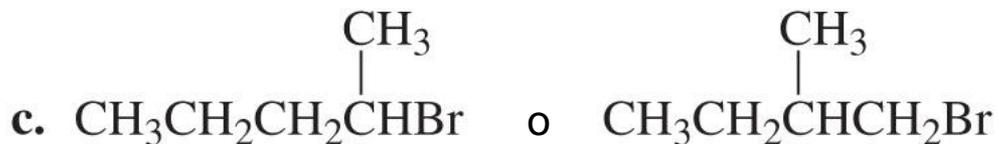
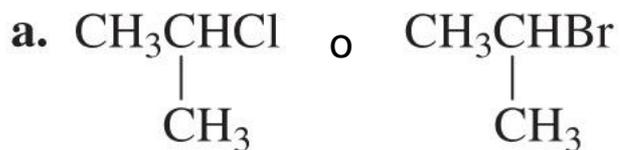


or



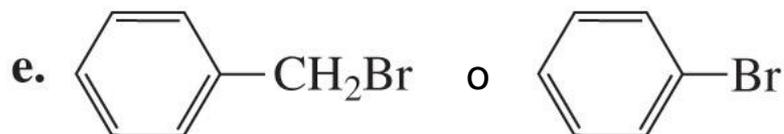
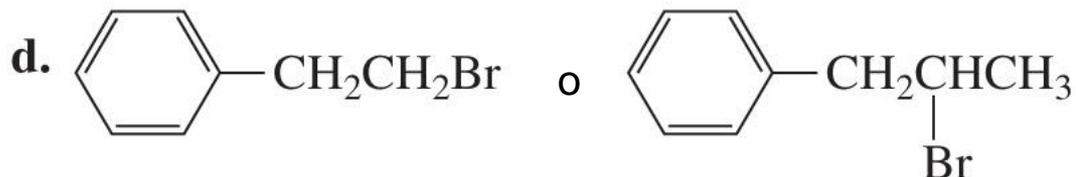
¿Cuál de los siguientes halogenuros de alquilo espera usted que sería más reactivo en una reacción S_N2 con un nucleófilo dado?

En cada caso asuma que los dos halogenuros de alquilo tienen la misma estabilidad

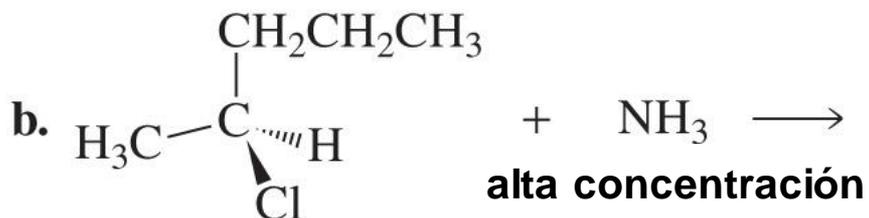
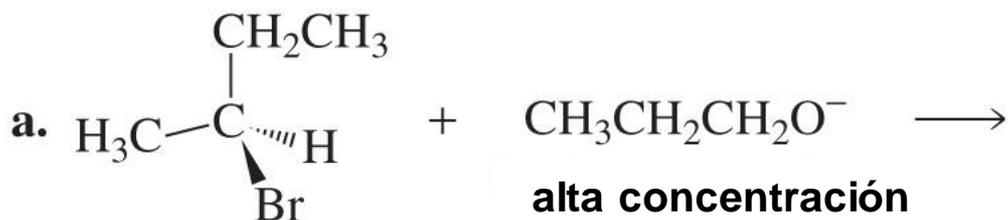


¿Cuál de los siguientes halogenuros de alquilo espera usted que sería más reactivo en una reacción S_N2 con un nucleófilo dado?

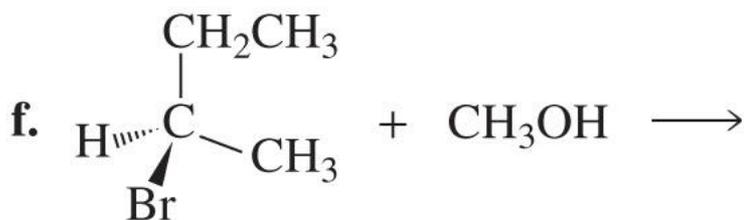
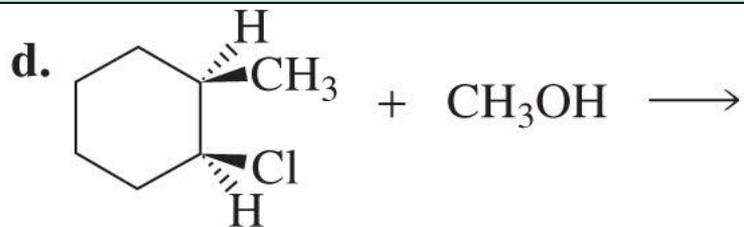
En cada caso asuma que los dos halogenuros de alquilo tienen la misma estabilidad



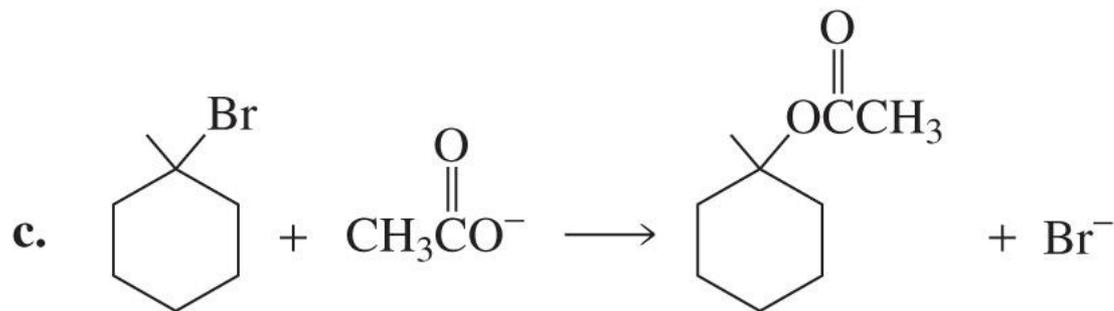
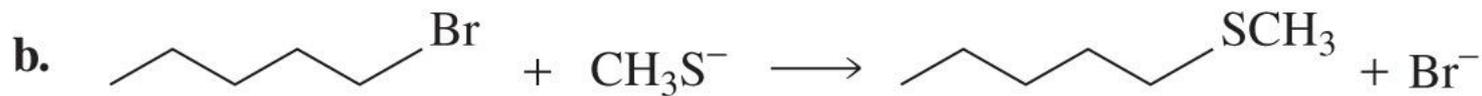
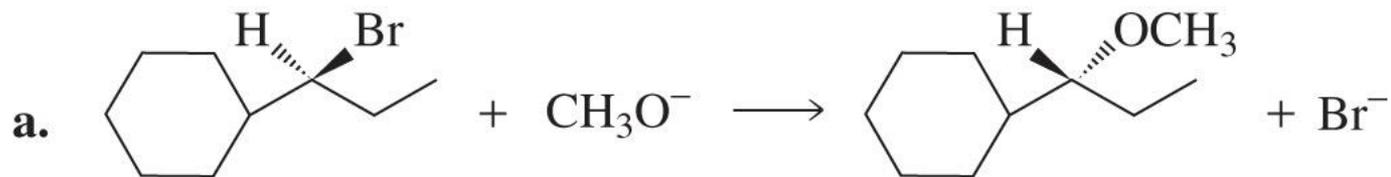
De la configuración de los productos de sustitución que se formarán de las reacciones de los siguientes halogenuros de alquilo con el nucleófilo indicado



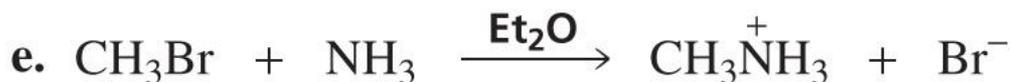
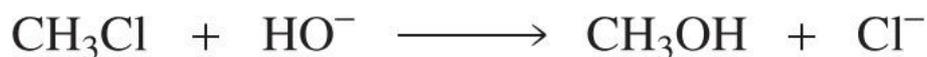
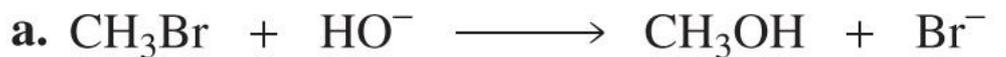
De la configuración de los productos de sustitución que se formarán de las reacciones de los siguientes halogenuros de alquilo con el nucleófilo indicado



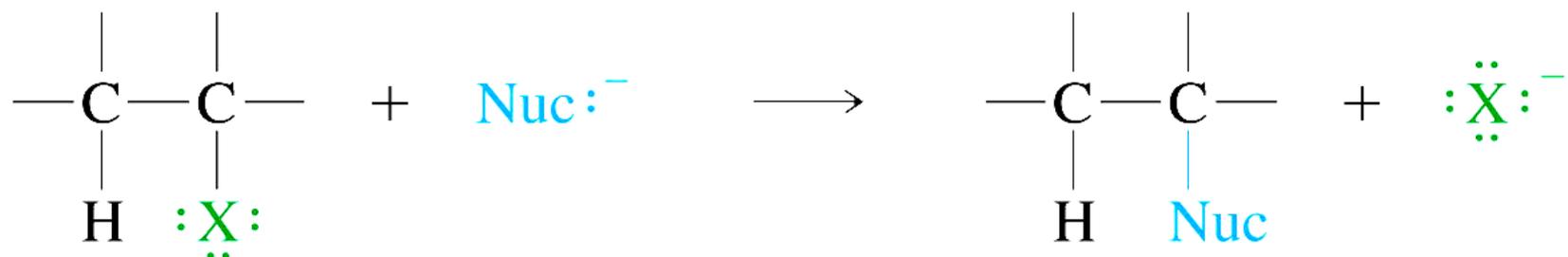
¿Cuál de las siguientes reacciones irá más rápido si la concentración del nucleófilo se incrementa?



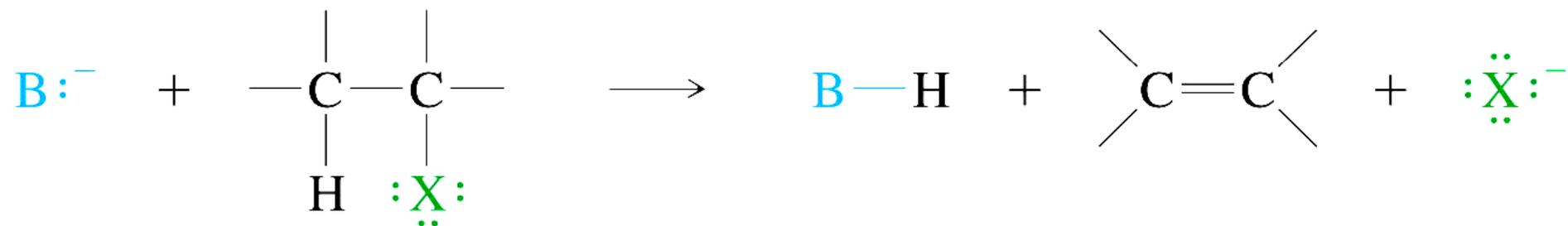
¿Cuál reacción de los siguientes pares se llevará a cabo con mayor rapidez?



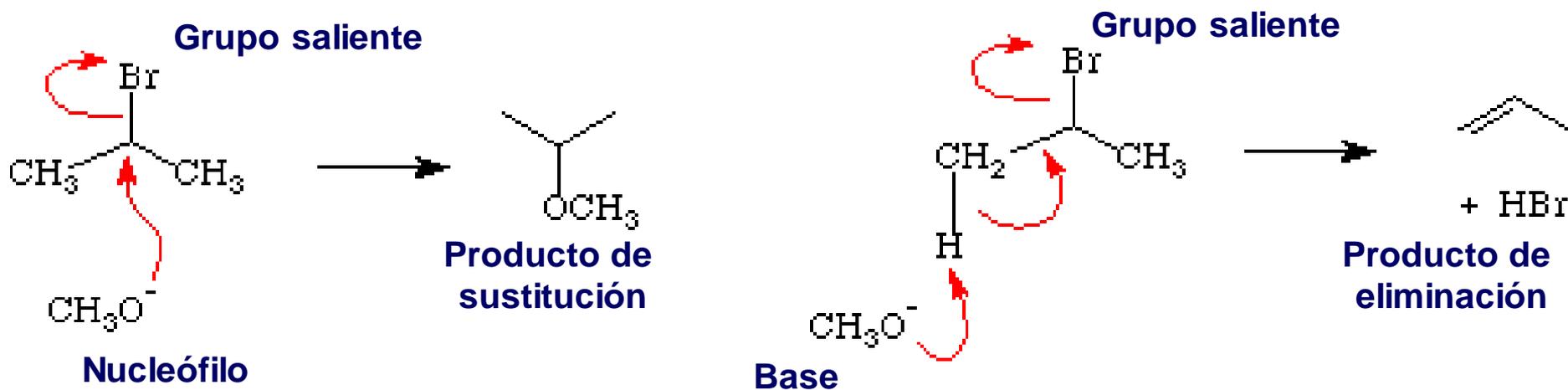
Sustitución nucleofílica



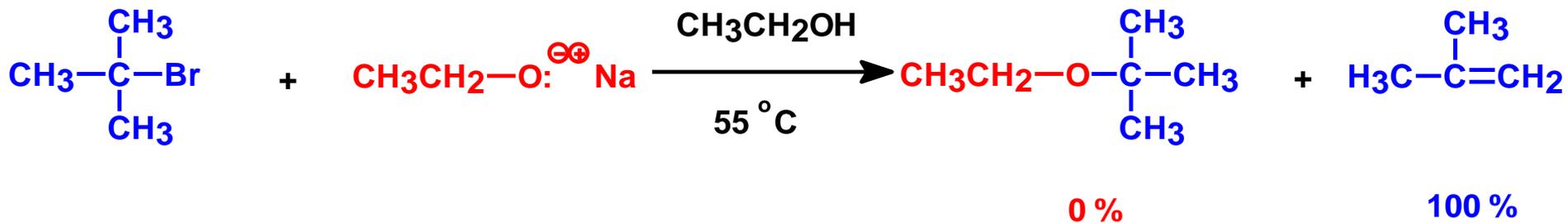
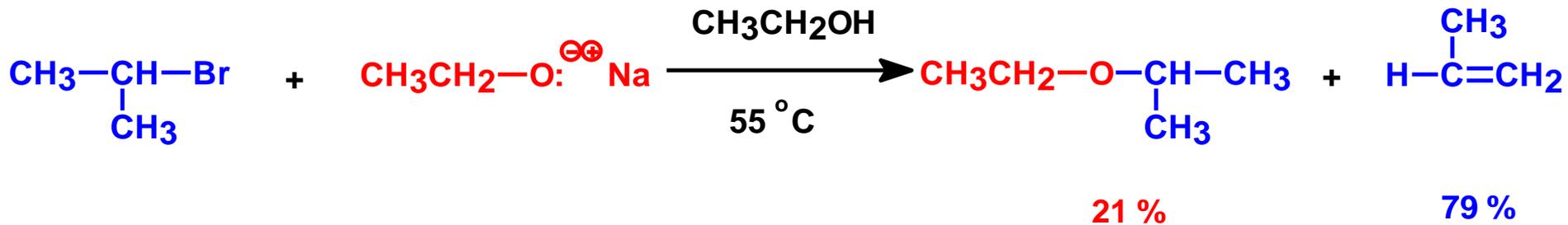
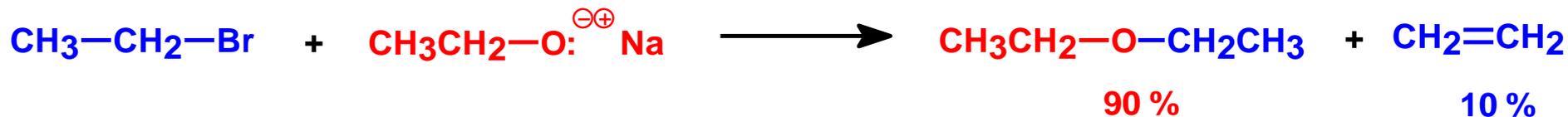
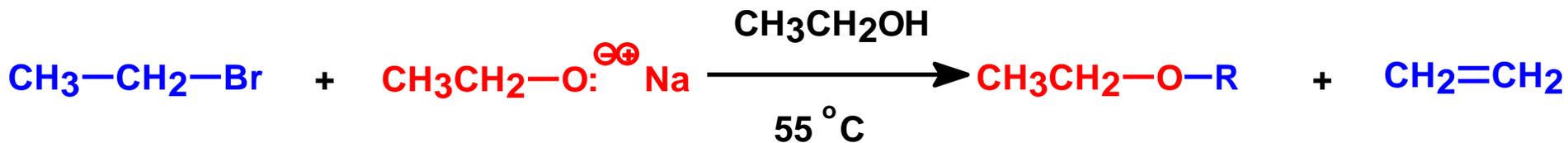
Eliminación



Competencia entre una S_N2 y una E_2

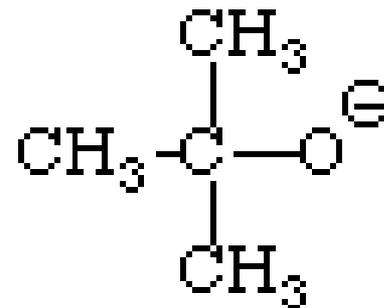
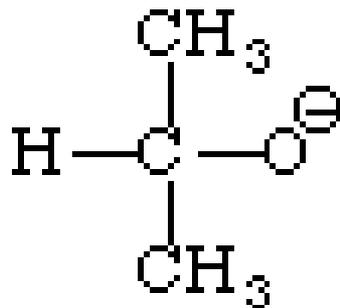


Competencia entre una S_N2 y una E₂





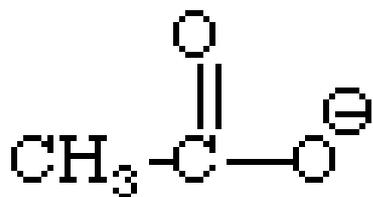
Nucleófilo sin impedimento



Nucleófilo con impedimento



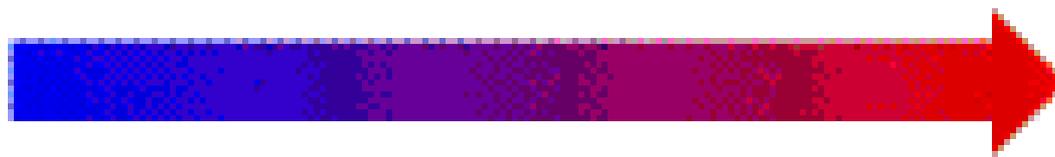
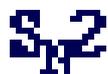
Selectividad $\text{S}_\text{N}2$ y E_2



Base débil



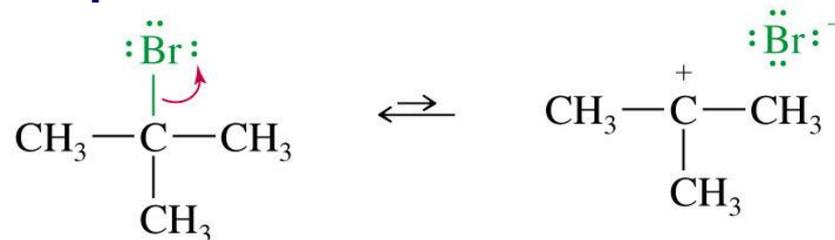
Base fuerte



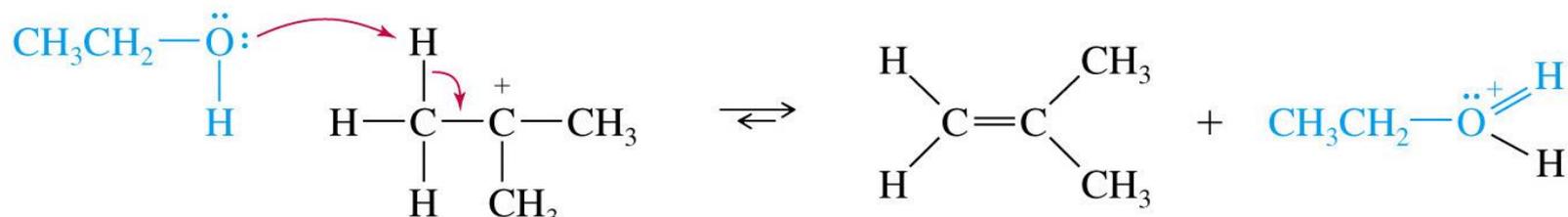
Selectividad $\text{S}_\text{N}2$ y E_2

Mecanismos E₁ vs S_N1

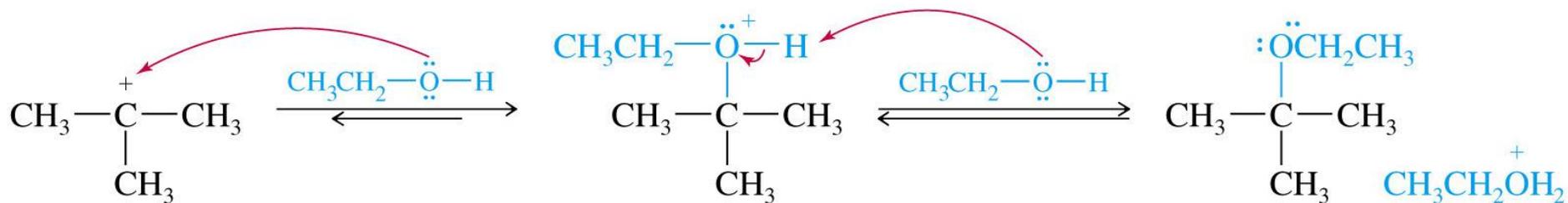
Paso 1: Ionización para formar un carbocatión



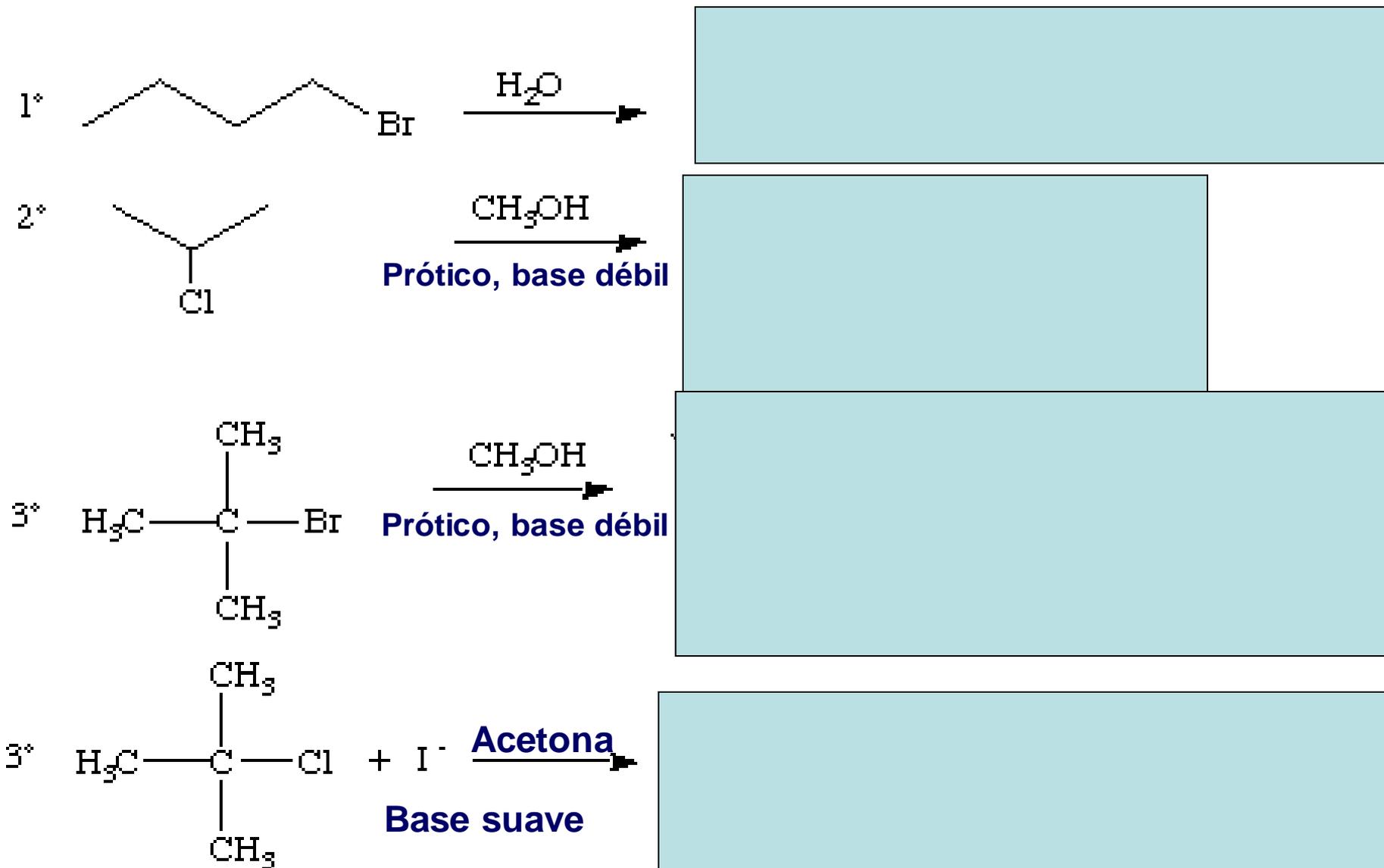
Paso 2: Ataque como base del disolvente (reacción E₁)



ó: Ataque nucleofílico por el disolvente (reacción S_N1)



Competencia S_N2 y E₂



Competencia S_N2 y E₂

