

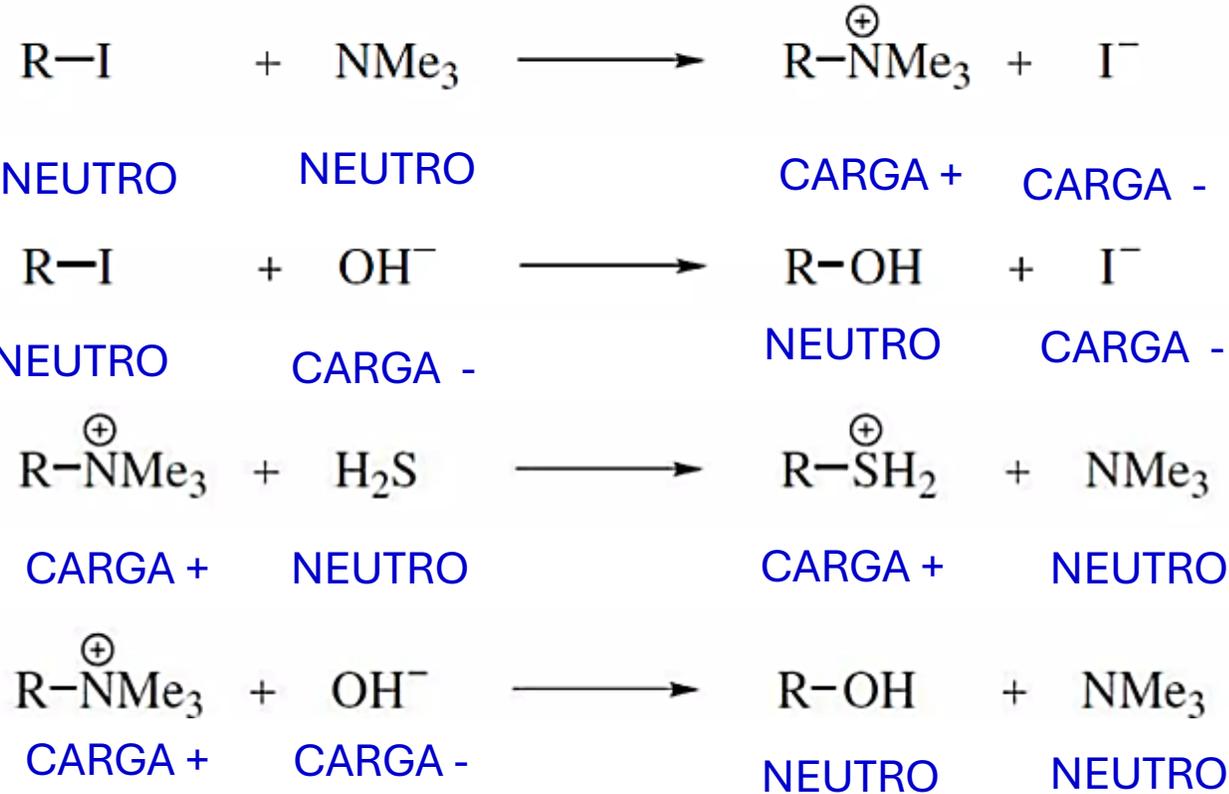
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN EN C sp^3 Y REACCIONES DE ELIMINACIÓN



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



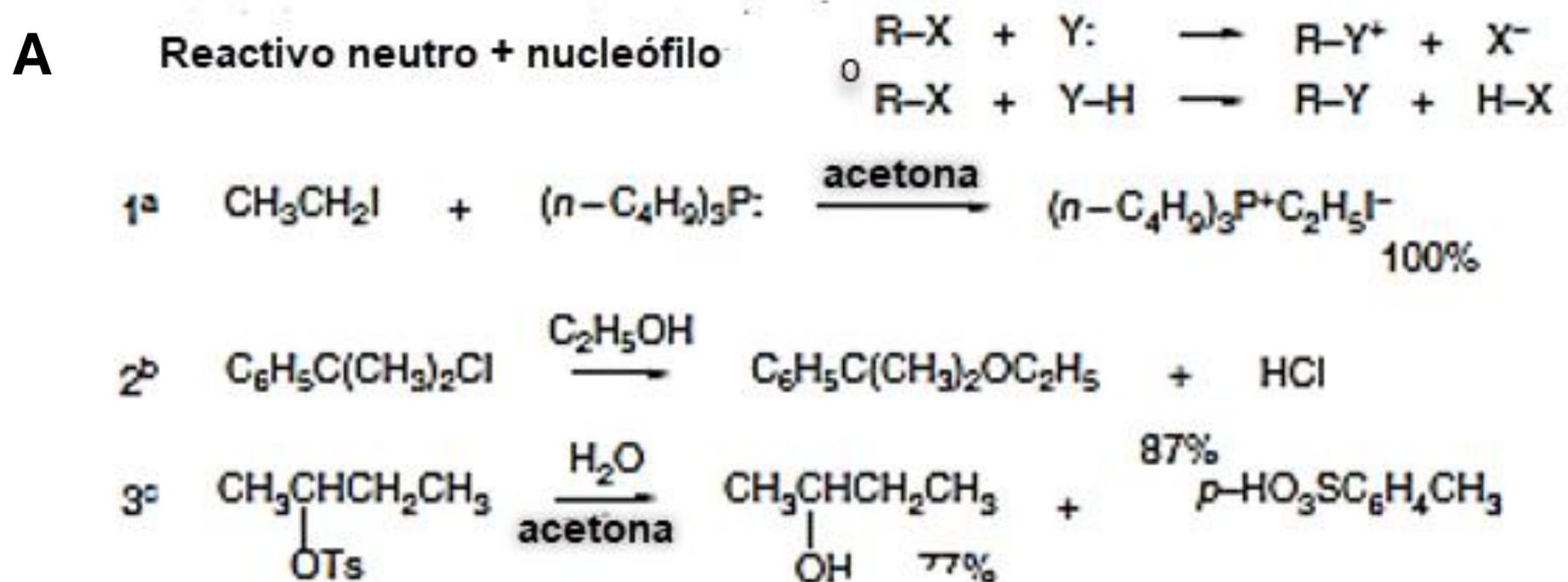
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA



Las reacciones de sustitución nucleofílica pueden implicar varias combinaciones diferentes de especies cargadas y no cargadas como reactivos. Las ecuaciones del esquema ilustran la cuatro tipos de reacciones más comunes

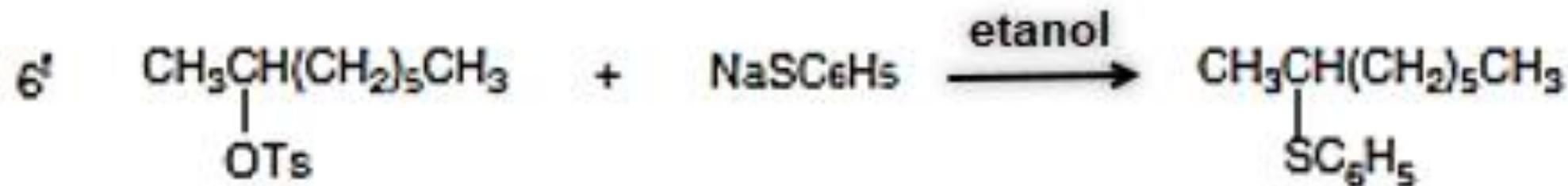
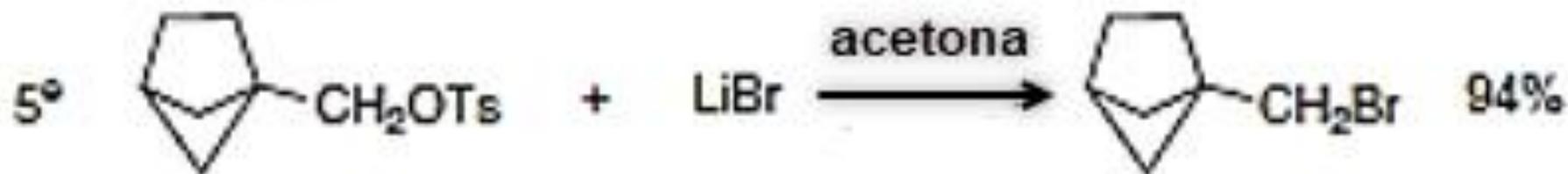
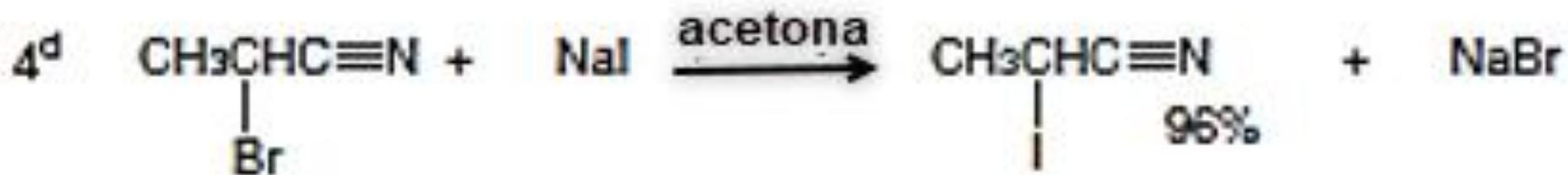
REACTIVOS

Los reactivos más comunes son los haluros neutros o sulfonatos, como se ilustra en las partes A y B del esquema. Estos compuestos pueden reaccionar con nucleófilos neutros o aniónicos. Cuando el nucleófilo es el disolvente, como en las entradas 2 y 3, la reacción se llama solvólisis.



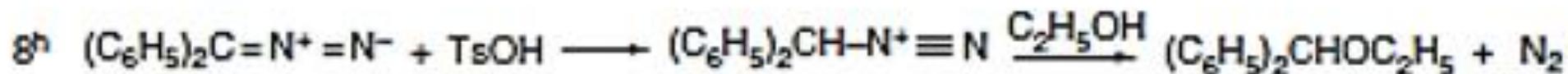
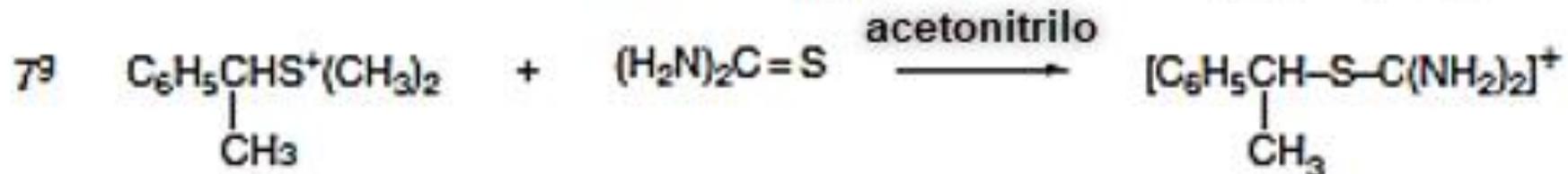
Reacciones con nucleófilos aniónicos, como en las Entradas 4 a 6, se utilizan para introducir una variedad de sustituyentes como cianuro y azida.

B Reactivo neutro + nucleófilo aniónico

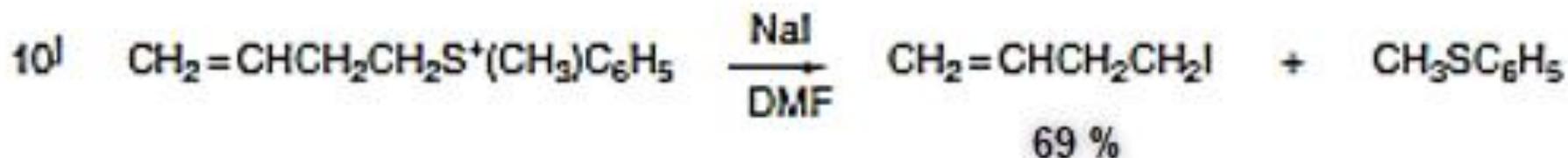
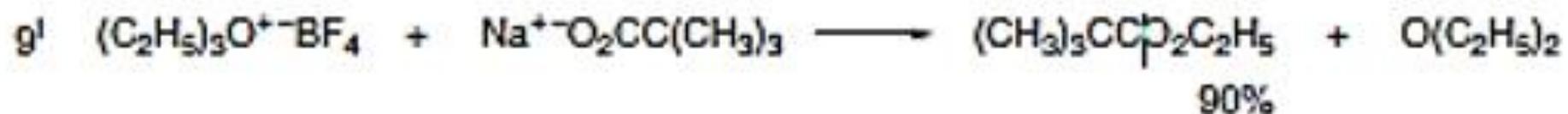


Las entradas 7 y 10 muestran reacciones que involucran iones sulfonio, en las que un sulfuro neutro es el grupo saliente. La entrada 8 implica la generación del difenilmetilo. ion diazonio por protonación de difenildiazometano. En esta reacción, el grupo saliente es nitrógeno molecular. Los iones de alquil diazonio también se pueden generar mediante nitrosación de aminas primarias. La entrada 9 es una reacción de un ion oxonio. Estos iones son mucho más reactivos que los iones de sulfonio y generalmente son generados por algunos proceso *in situ*.

C Reactivo catiónico y nucleófilo neutro



D Reactivo catiónico y nucleófilo aniónico $R-X^+ + Y: \longrightarrow R-Y + X:$



- a. S. A. Buckler and W. A. Henderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5795 (1960).
- b. R. L. Buckson and S. G. Smith, *J. Org. Chem.*, **32**, 634 (1967).
- c. J. D. Roberts, W. Bennett, R. E. McMahon, and E. W. Holroyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4283 (1952).
- d. M. S. Newman and R. D. Closson, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1553 (1944).
- e. K. B. Wiberg and B. R. Lowry, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3188 (1963).
- f. H. L. Goering, D. L. Towns, and B. Dittmar, *J. Org. Chem.*, **27**, 736 (1962).
- g. H. M. R. Hoffmann and E. D. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 1259 (1964).
- h. J. D. Roberts and W. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4869 (1950).
- i. D. J. Raber and P. Gariano, *Tetrahedron Lett.*, 4741 (1971).
- j. E. J. Corey and M. Jautelat, *Tetrahedron Lett.*, 5787 (1968).



Las reacciones ilustradas en el esquema anterior muestran la relación de los reactivos y productos en reacciones de sustitución nucleofílica, pero no dicen nada sobre el mecanismo



Edward David Hughes FRS
(1906 – 1963)
Químico orgánico británico



Sir Christopher Kelk Ingold BEM FRS
(1893 – 1970)
Químico británico



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Para desarrollar una comprensión de los mecanismos de tales reacciones, se revisarán los casos límite definidos por Hughes e Ingold, a saber, **la ionización mecanismo (S_N1)**, sustitución-nucleofílica-unimolecular) y **el desplazamiento directo, mecanismo (S_N2)**, sustitución-nucleofílica-bimolecular).

Además de estos casos limitantes, existen mecanismos relacionados que tienen aspectos tanto de ionización como de y desplazamiento directo.

El símbolo de Hughes-Ingold describe varios detalles del mecanismo de reacción y el resultado general de una reacción química.

Por ejemplo, una reacción S_N2 es una reacción de sustitución ("S") mediante un proceso nucleofílico ("N") que es bimolecular ("2" entidades moleculares involucradas) en su paso determinante de la rapidez.

Por el contrario,

Una reacción E_2 es una reacción de eliminación bimolecular

Una reacción S_E2 implica una sustitución electrofílica

Una reacción S_N1 es una reacción de sustitución unimolecular

- Gawley, Robert E "A proposal for (slight) modification of the Hughes-Ingold mechanistic descriptors for substitution reactions". Tetrahedron Letters. **1999**, 40 (23): 4297–4300. doi:10.1016/S0040-4039(99)00780-7. ISSN 0040-403



SUSTITUCIÓN POR EL MECANISMO DE IONIZACIÓN S_N1

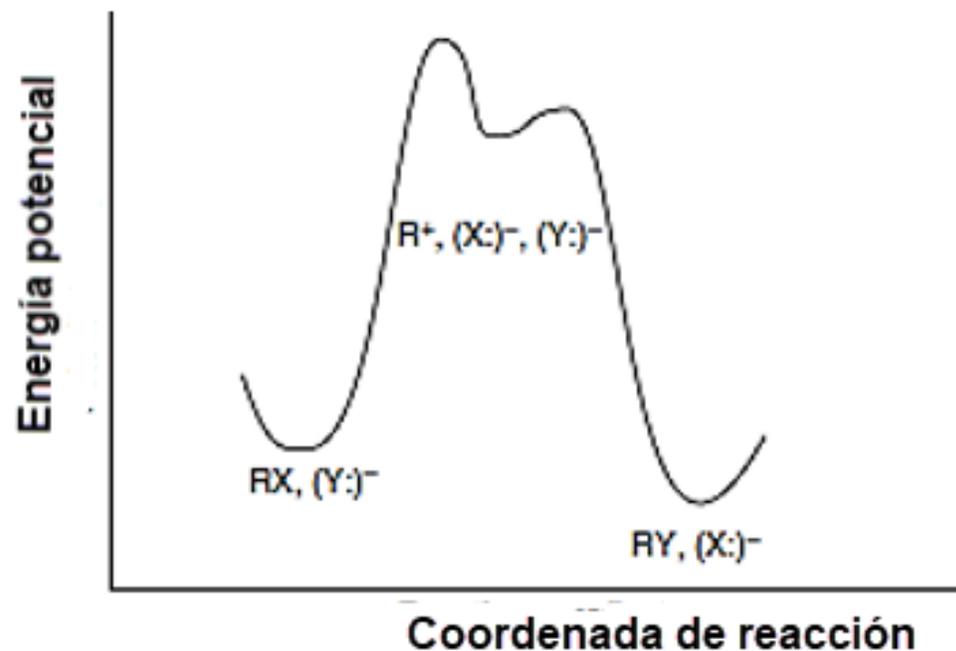
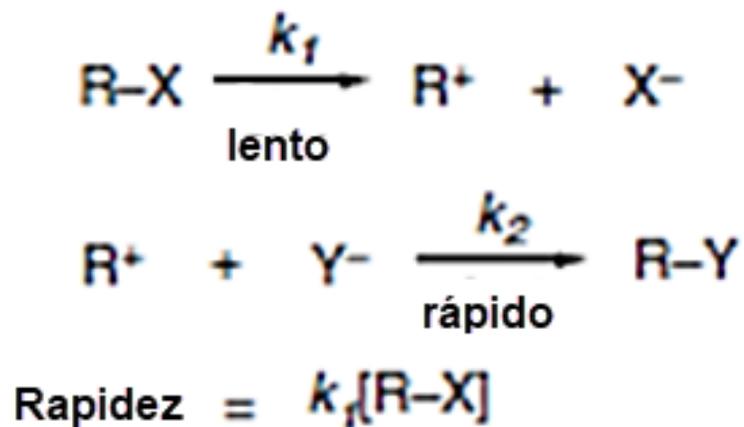


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



SUSTITUCIÓN POR EL MECANISMO DE IONIZACIÓN S_N1

El mecanismo de ionización para la sustitución nucleofílica se produce mediante la determinación de la rapidez de disociación heterolítica del reactivo a un carbocatión tricoordinado² y el grupo saliente. Esta disociación es seguida por una rápida combinación de los carbocationes electrofílicos con una base de Lewis (nucleófilo) presente en el medio. Un Diagrama de energía potencial que representa este proceso para un reactivo neutro y un nucleófilo aniónico se muestra en la gráfica



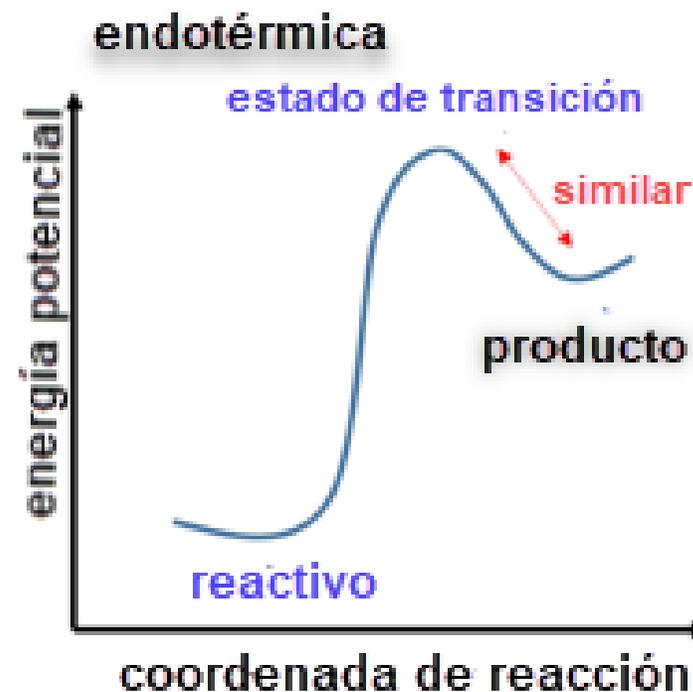
Perfil de la energía de reacción para una reacción de sustitución nucleofílica a través del mecanismo de ionización (S_N1)





George Simms Hammond
(1921 – 2005)
Científico americano

Si dos estados, como por ejemplo un estado de transición y un intermedio inestable, ocurren consecutivamente durante un proceso de reacción y tienen casi el mismo contenido de energía, su interconversión implicará sólo una pequeña reorganización de las estructuras moleculares.



El postulado de Hammond (o, alternativamente, el postulado de Hammond-Leffler), es una hipótesis de la química orgánica física que describe la estructura geométrica del estado de transición en una reacción química orgánica.

Fue propuesto por primera vez por George Hammond en 1955, el postulado establece que

Si dos estados, como por ejemplo un estado de transición y un intermedio inestable, ocurren consecutivamente durante un proceso de reacción y tienen casi el mismo contenido de energía, su interconversión implicará sólo una pequeña reorganización de las estructuras moleculares.

Hammond, G. S. "A Correlation of Reaction Rates". *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77 (2): 334–338.
doi:10.1021/ja01607a027.

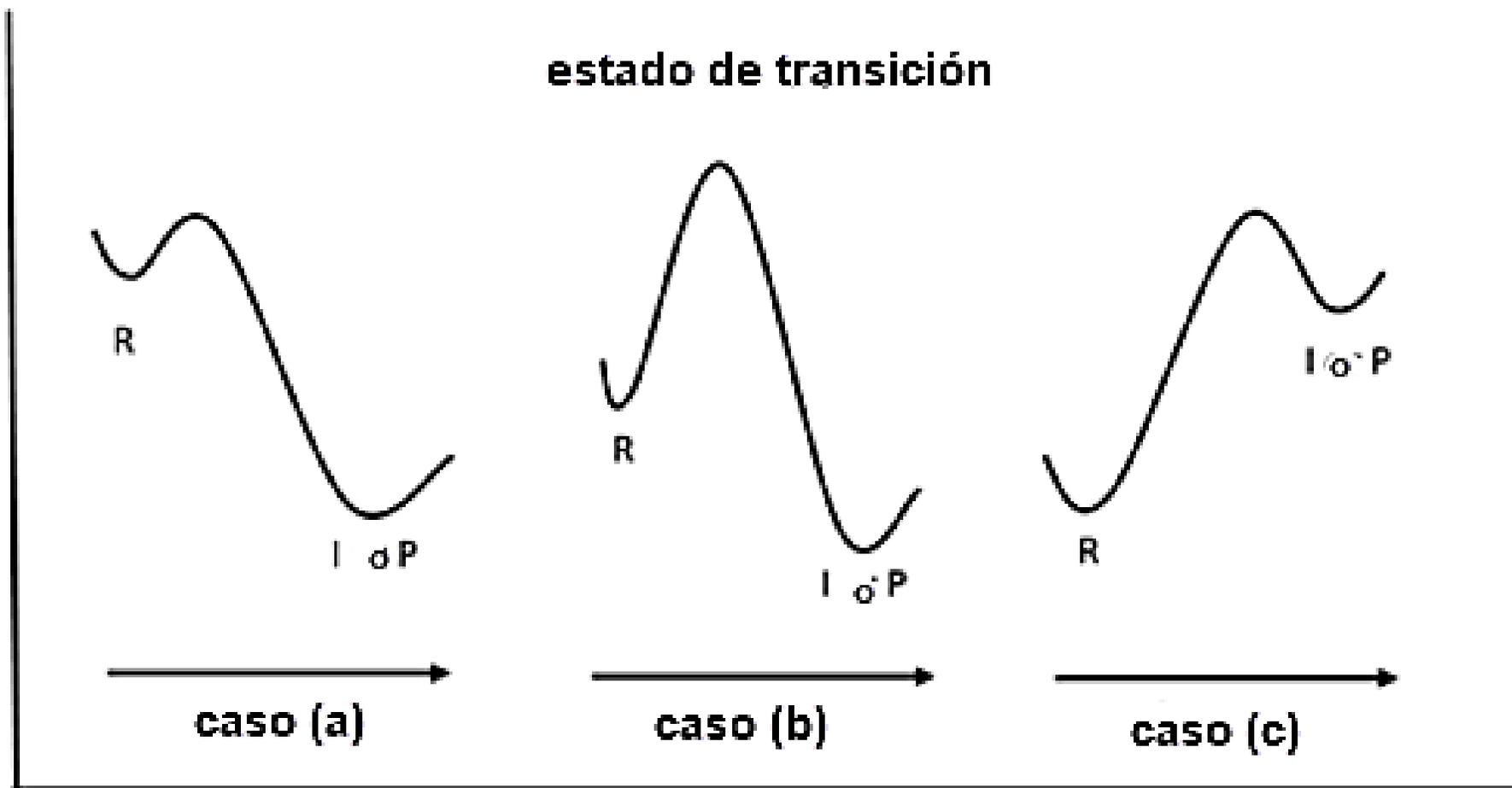
Solomons, T.W. Graham & Fryhle, Craig B. *Organic Chemistry* (8th ed.) 2004. John Wiley & Sons, Inc. ISBN 0-471-41799-8



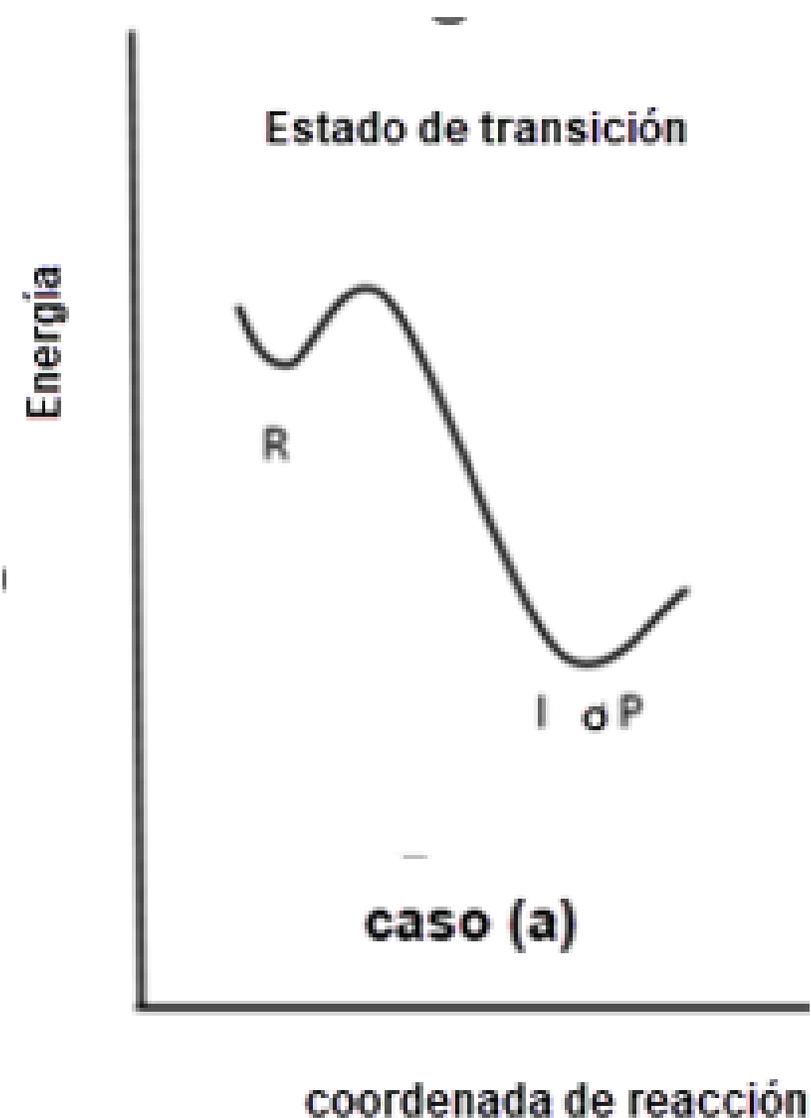
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Diferentes estados de transición



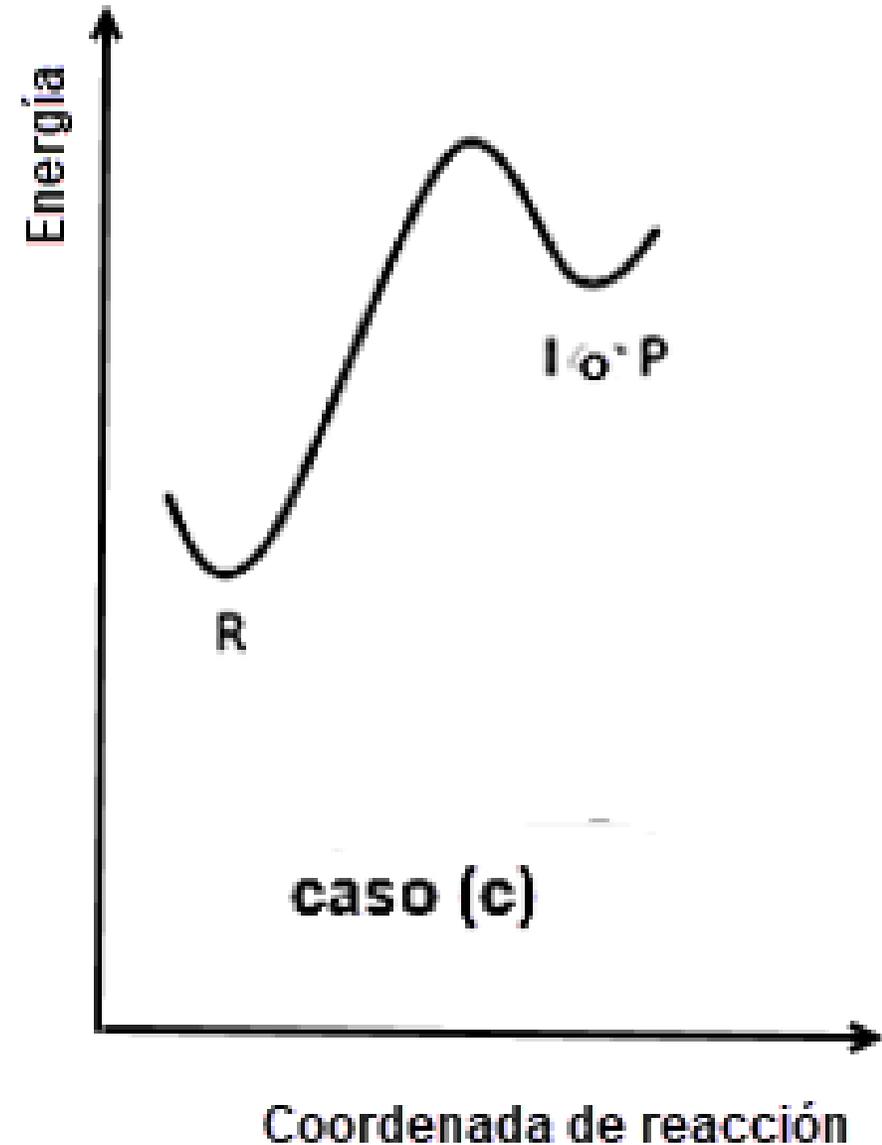
En el caso (a), ilustra una reacción exotérmica. La energía del estado de transición está más cerca en energía de la del reactivo, con respecto a la del intermedio o del producto. Por lo tanto, según el postulado, la estructura del estado de transición también se parece más a la del reactivo..



En el caso (b), la energía del estado de transición no está cerca ni del reactivo ni del producto, lo que convierte a ninguno de ellos en un buen modelo estructural para el estado de transición. Se necesitaría más información para predecir la estructura o las características del estado de transición.



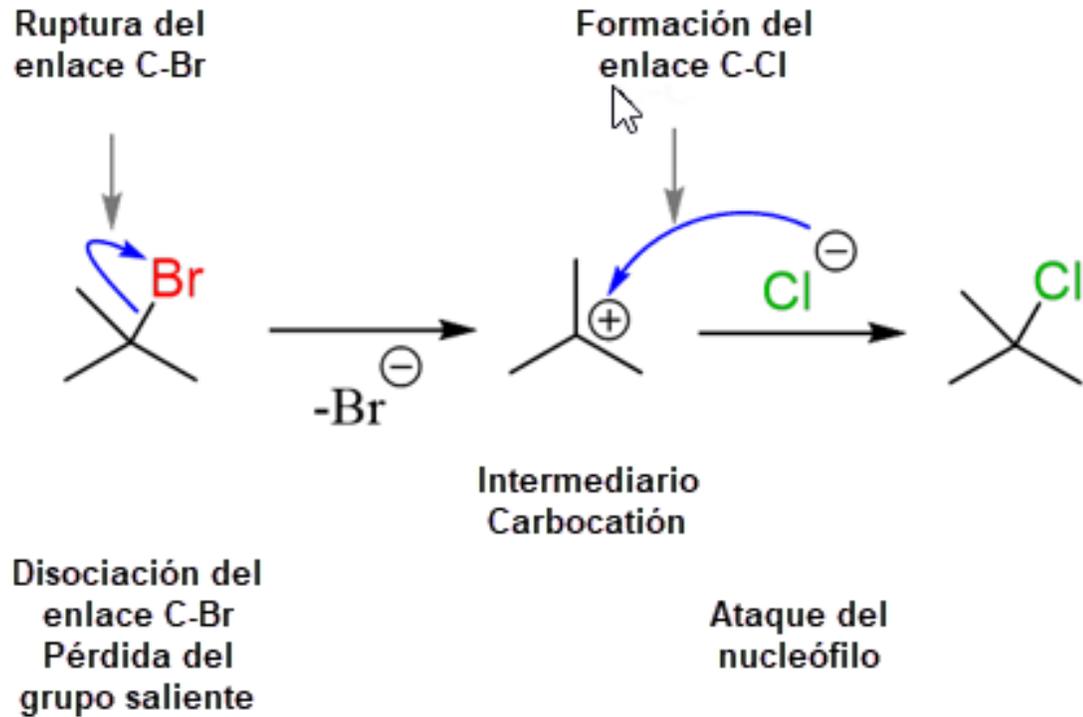
El caso (c) representa el diagrama de potencial de una reacción endotérmica, en la que, según el postulado, el estado de transición debería parecerse más al del intermedio o al producto.



El mecanismo de ionización tiene varias características distintivas:

- la ionización es el paso determinante de la rapidez
- la reacción exhibe una cinética de primer orden, con la rapidez de desaparición del reactivo independiente de la concentración y la identidad del nucleófilo.
- el símbolo asignado a este mecanismo es S_N1 , de sustitución, nucleofílico, unimolecular

Mecanismo por ionización



- Los carbocationes tricoordinados originalmente se denominaron iones carbonio. Los términos catión metilo, catión butilo, etc., se utilizan para describir los cationes tricoordinados correspondientes.
- Chemical Abstracts utiliza nombres como: metilio, etilio, 1-metiletilio y 1,1-dimetiletilio para describir los cationes metilo, etilo, 2-propilo y *t*-butilo, respectivamente.
- Se utiliza la palabra carbocatión como término genérico para cationes de carbono.
- El término ion carbonio se utiliza ahora para especies de carbono pentavalentes con carga positiva.



Como el paso que determina la rapidez es endotérmico con un ET (TS) tardío, la aplicación del postulado Hammond indica que el ET debe parecerse al producto del primer paso, el intermediario carbocatión.

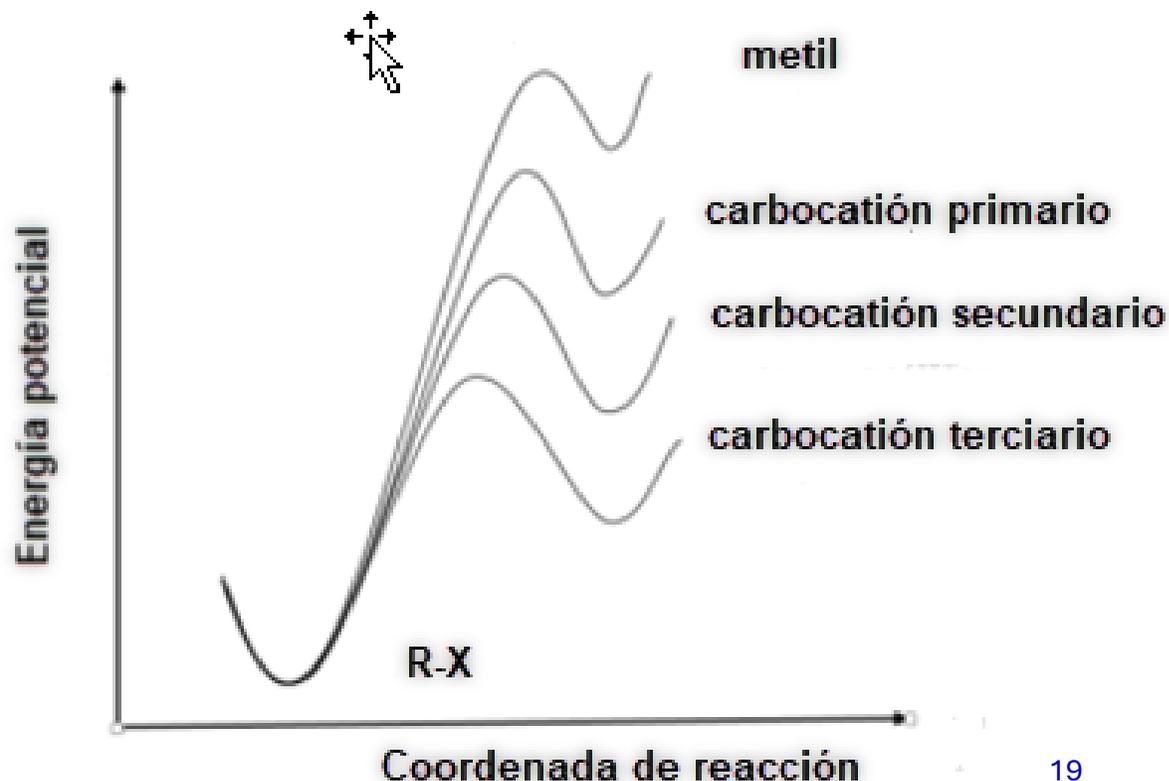
La rapidez de la reacción de ionización depende principalmente de la estructura del reactivo, incluida la naturaleza del grupo saliente, y del poder de ionización el disolvente.

SUSTRATO

La ionización se ve facilitada por factores que reducen la energía del carbocatión o bien al aumentar la energía del reactivo.

Los efectos electrónicos más importantes son la estabilización del carbocatión por liberación de electrones

Los efectos estéricos también son significativos debido al cambio de coordinación que se produce durante la ionización. los sustituyentes se separan a medida que avanza la ionización, por lo que la compresión estérica en el reactivo favorece ionización.

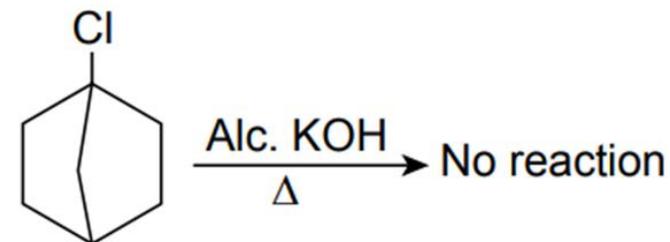
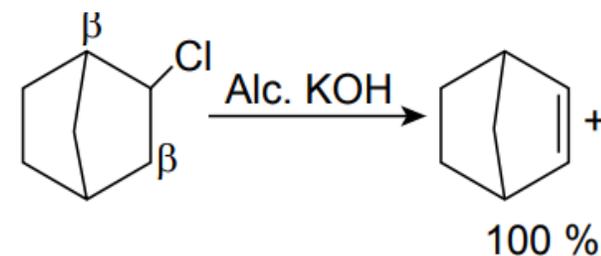
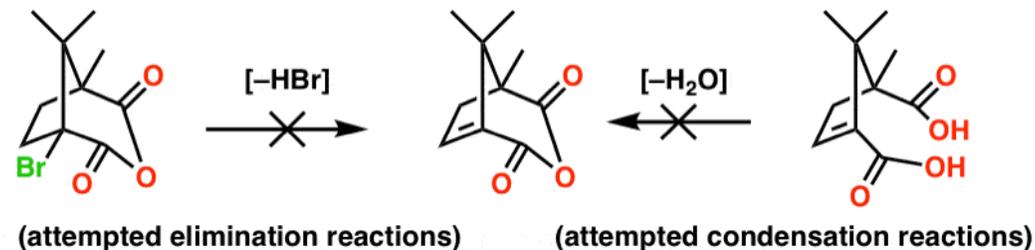


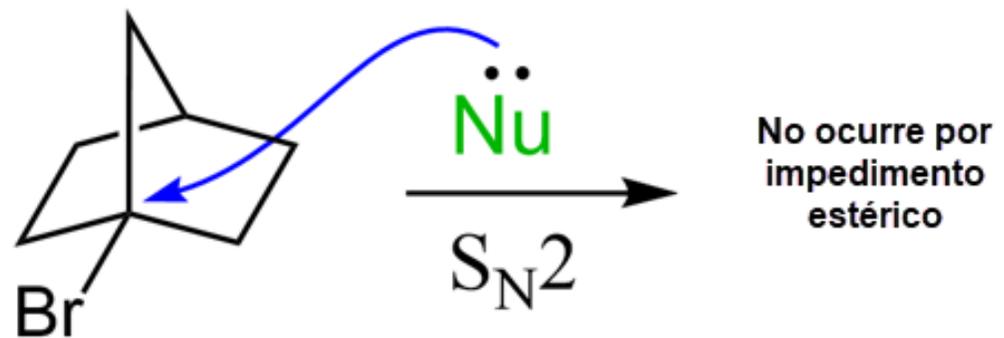
SUSTRATO

Las restricciones geométricas que impiden la planaridad de los carbocationes son desfavorables y aumentan la energía necesaria para la ionización. El proceso de ionización es muy sensible a los efectos de los disolventes, que dependen del tipo de carga de los reactivos.

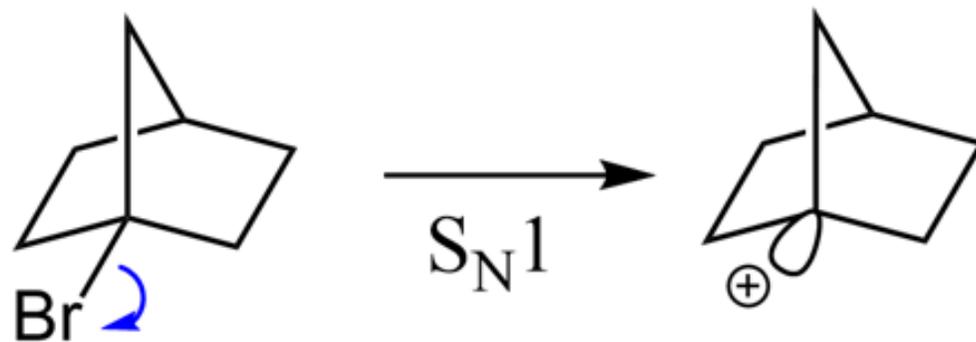
La regla de Bredt es una observación empírica en química orgánica que señala que un enlace doble no puede estar ubicado en una cabeza de puente de un sistema de anillos con puente, salvo que los anillos sean suficientemente grandes. Esta regla recibe este nombre en honor a Julius Bredt.

Bredt's experiments





No ocurre por
impedimento
estérico

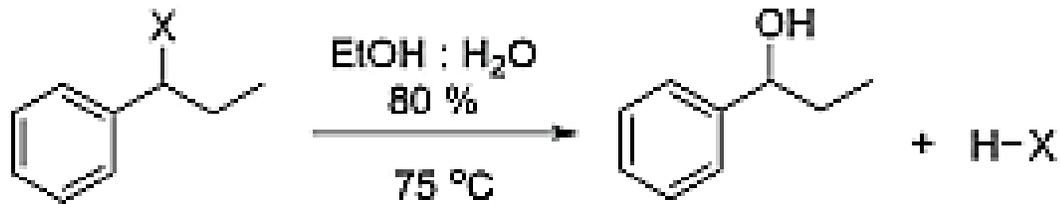


Carbocatión
tetraédrico
No estabilizado



GRUPO SALIENTE

La capacidad del grupo saliente para aceptar el par de electrones del enlace covalente que se rompe



Esquema 2.5 Reacción general para definir nucleofugacidad.

Tabla 2.2 Nucleofugacidad de diferentes nucleófilos.

X: [⊖]	K _{relativa}
	4.4 x 10 ⁵
	1.4 x 10 ⁵
	3.7 x 10 ⁴
	3.0 x 10 ⁴
I: [⊖]	91
Br: [⊖]	14
	2.1
Cl: [⊖]	1
	1.4 x 10 ⁻⁵
	5.5 x 10 ⁻⁶
F: [⊖]	9.0 x 10 ⁻⁶



Table 4.6. Relative Solvolysis Rates of 1-Phenylethyl Esters and Halides^{a, b}

Leaving group	k_{rel}
CF ₃ SO ₃ ⁻ (triflate)	1.4 × 10 ⁸
<i>p</i> -Nitrobenzensulfonate (nosylate)	4.4 × 10 ⁵
<i>p</i> -Toluenesulfonate (tosylate)	3.7 × 10 ⁴
CH ₃ SO ₃ ⁻ (mesylate)	3.0 × 10 ⁴
I ⁻	91
Br ⁻	14
CF ₃ CO ₂ ⁻	2.1
Cl ⁻	1.0
F ⁻	9 × 10 ⁻⁶
<i>p</i> -Nitrobenzoate	5.5 × 10 ⁻⁶
CH ₃ CO ₂ ⁻	1.4 × 10 ⁻⁶

a. From D. S. Noyce and J. A. Virgilio, *J. Org. Chem.*, **37**, 2643 (1972).

b. In 80% ethanol at 75 °C.



REACTIVIDAD RELATIVA DE GRUPOS SALIENTES EN REACCIONES SN2

Nucleófilo	CH ₃ I		CH ₃ Br		CH ₃ OTs	
	MeOH	DMF	MeOH	DMF	MeOH	DMF
N ₃ ⁻	8.0×10^{-5}	3.2	5.0×10^{-5}	4.0×10^{-1}	5.0×10^{-4}	5.0×10^{-2}
NCS ⁻	5.0×10^{-4}	8.0×10^{-2}	2.5×10^{-4}	1.3×10^{-2}	1.3×10^{-4}	8.0×10^{-4}
NC ⁻	6.4×10^{-4}	3.2×10^2				
ArS ⁻	6.4×10^{-2}	16			1.6×10^{-2}	6.4×10^{-1}

a. Bimolecular rate constants at 25 °C. Data from the compilation of R. Alexander, E. C. F. Ko, A. J. Parker, and T. J. Broxton, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5049 (1968).



CONSTANTES DE RAPIDEZ PARA REACCIONES DE SUSTITUCIÓN DE BROMUROS DE ALQUILO Y TOSILATOS

$k \times 10^5$ for RCH_2-X^b	R = H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₃ C
RCH ₂ Br + LiCl, acetona, 25 ° C	600	9.9	6.4	1.5	2.6×10^{-4}
RCH ₂ I + n -Bu ₃ P, acetona, 35 ° C	26,000	154	64	4.9	
RCH ₂ Br + NaOCH ₃ , metanol	8140	906	335	67	
RCH ₂ OTs, ácido acético, 70 ° C ^c	5.2×10^{-2}	4.4×10^{-2}		1.8×10^{-2}	4.2×10^{-3}

a. M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3694 (1975).

b. $M^{-1} s^{-1}$

c. pseudo-first order s^{-1}

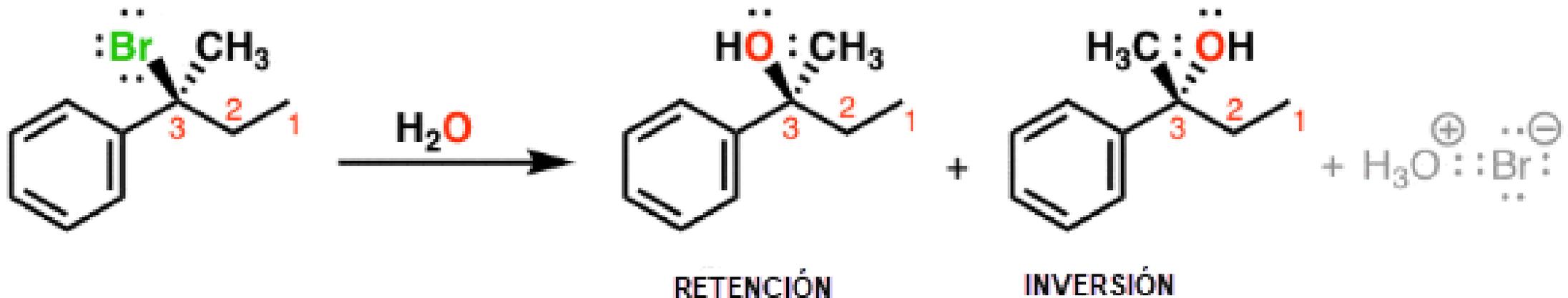


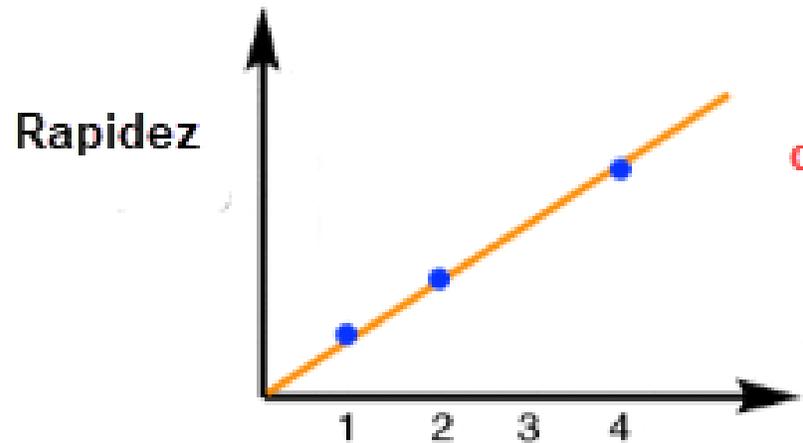
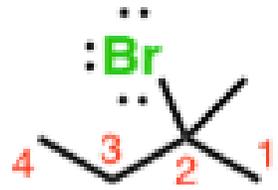
SUSTRATO ESTEREOQUÍMICA

La estereoquímica da información sobre el mecanismo de una reacción de sustitución S_N1 .

El paso de ionización da como resultado la formación de un intermediario carbocatión, que es plano debido a su hibridación sp^2 . Si el carbocatión es suficientemente de larga duración en las condiciones de reacción para difundirse lejos del grupo saliente, se solvata simétricamente y da un producto racémico.

Si esta condición no se cumple, la solvatación es disimétrica y el producto se puede obtener con retención neta o inversión de configuración, aunque se forme un carbocatión aquiral. La medida El tipo de inversión o retención depende de la reacción específica. Se observa frecuentemente que hay una inversión neta de configuración. La estereoquímica se puede interpretar en términos de tres etapas diferentes del proceso de ionización. El par iónico de contacto representa un segundo



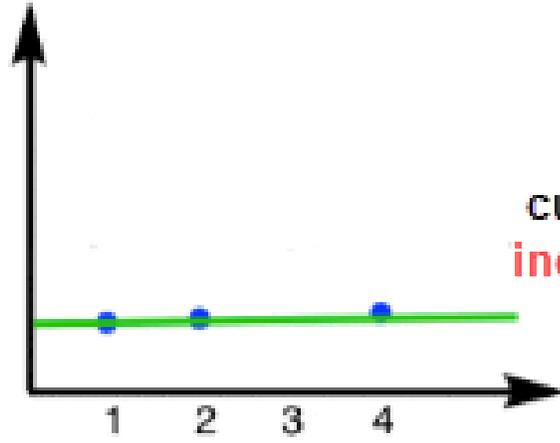


La Rapidez se incrementa al **doble** cuando la [R-X] se incrementa al **doble**



Primer orden en R-X

Rapidez = K [R-X]
Primer orden global

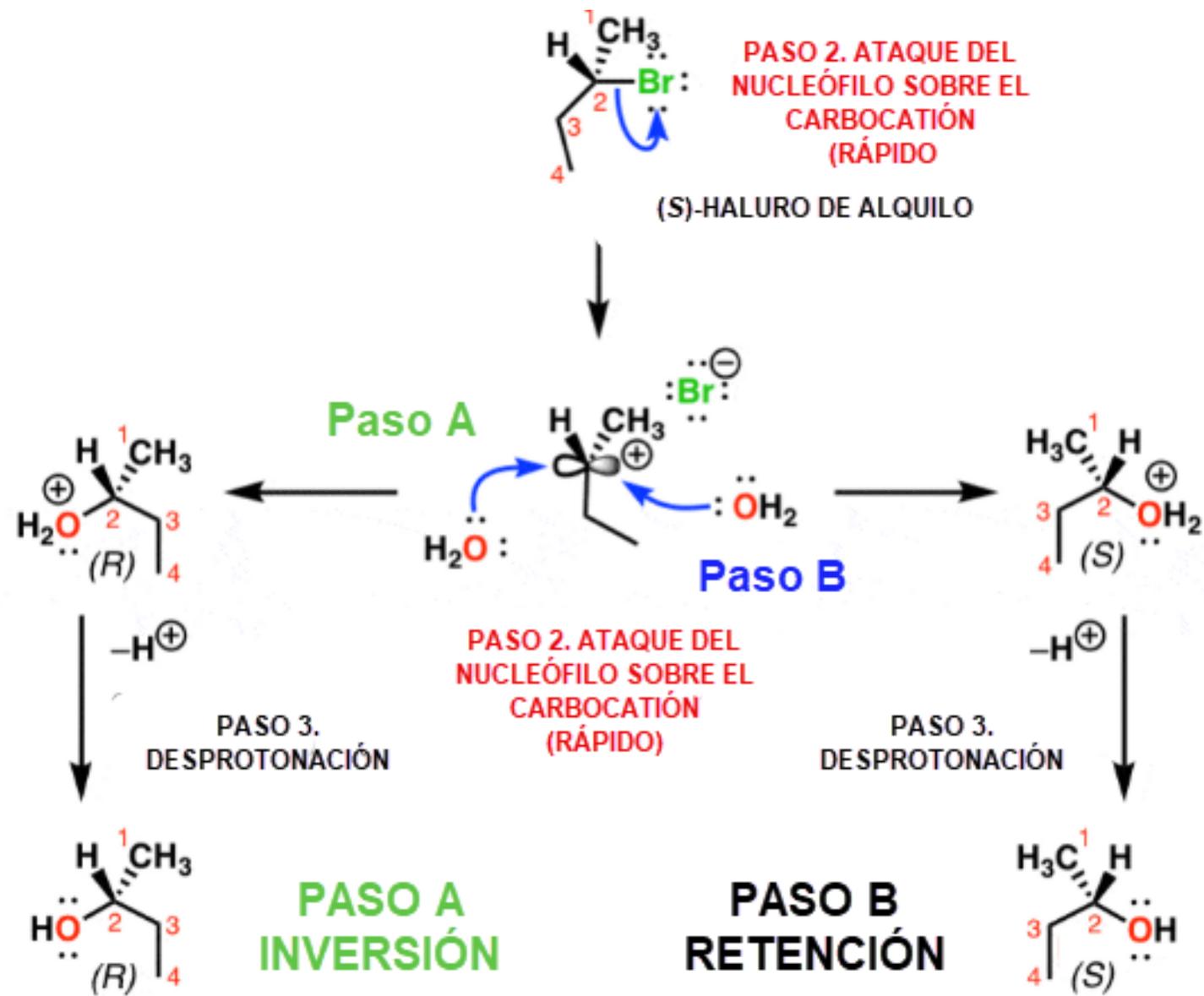


La Rapidez permanece **sin cambio** cuando la [H2O] se incrementa al **doble**

Orden cero en Nucleófilo



ESTEROQUÍMICA EN UNA REACCIÓN S_N1



SUSTRATO

Las restricciones geométricas que impiden la planaridad de los carbocationes son desfavorables y aumentan la energía necesaria para la ionización.. El proceso de ionización es muy sensible a los efectos de los disolventes, que dependen del tipo de carga de los reactivos.

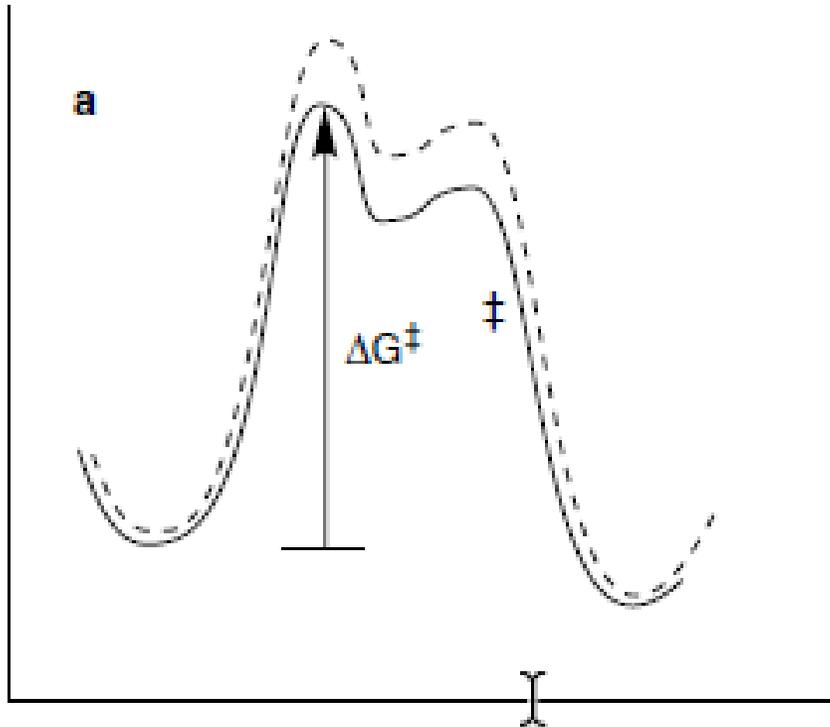
DISOLVENTE

Estas relaciones siguen el patrón general de los efectos de los disolventes. Resulta la ionización de un sustrato neutro en la separación de carga, y la polaridad del disolvente tiene un efecto mayor en el ET que para el reactivos.

Los disolventes polares reducen la energía del ET más que los disolventes de menor polaridad. Por el contrario, la ionización de sustratos catiónicos, como los iones de trialquilsulfonio, conduce a la dispersión de carga en el ET y la rapidez de reacción se retrasa moderadamente por disolventes más polares porque los reactivos están más fuertemente solvatados que los TS.

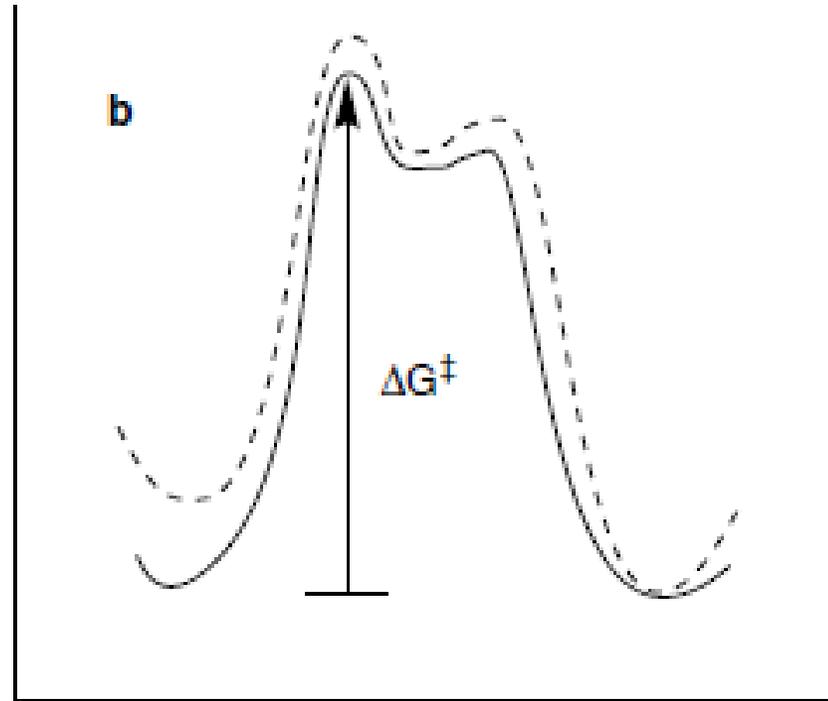


Línea continua: **disolvente polar**; línea discontinua: **disolvente no polar**.



(a) Efectos del disolvente sobre
 $R-X \rightarrow R^+ + X^-$

Los disolventes polares aumentan la rapidez mediante la estabilización del estado de transición $R^{\delta+} \cdots X^{\delta-}$.



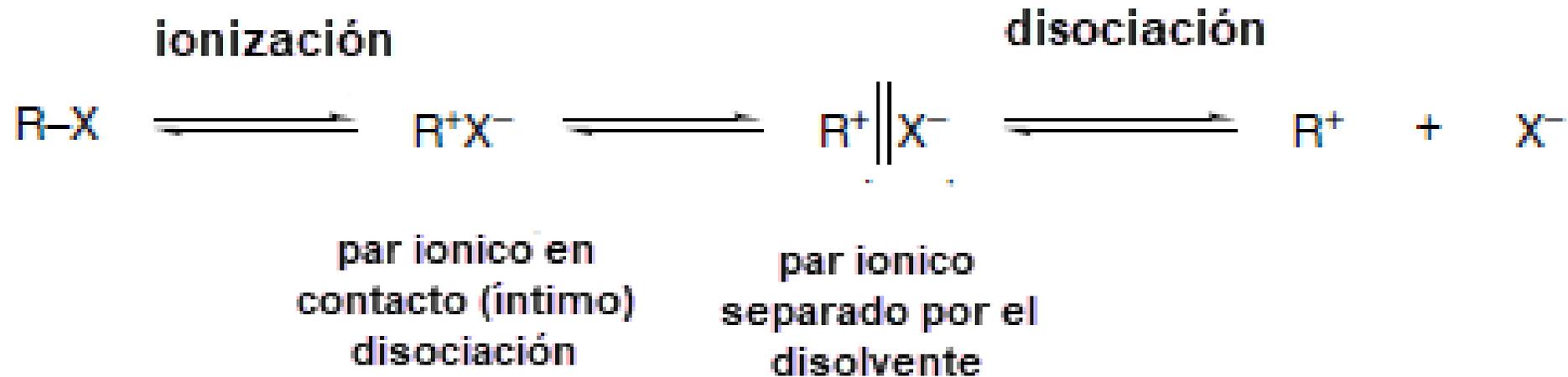
(b) Efecto disolvente sobre
 $R-X^+ \rightarrow R^{++} + X^-$

Los disolventes polares disminuyen la rapidez porque la estabilización del estado de transición $R^{\delta-} \cdots X^{\delta+}$ es menor que la del reactivo más polar.



Estas relaciones siguen el patrón general de los efectos de los disolventes. Resulta la ionización de un sustrato neutro en la separación de carga, y la polaridad del disolvente tiene un efecto mayor en el ET que para el reactivos.

Los disolventes polares reducen la energía del ET más que los disolventes de menor polaridad. Por el contrario, la ionización de sustratos catiónicos, como los iones de trialquilsulfonio, conduce a la dispersión de carga en el ET y la rapidez de reacción se retrasa moderadamente por disolventes más polares porque los reactivos están más fuertemente solvatados que los TS.



El concepto de pares iónicos fue introducido por Saul Winstein, quien propuso que hay dos tipos distintos de pares iónicos involucrados en reacciones de sustitución. (S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, R. Heck, and G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 328; S. Winstein, B. Appel, R. Baker, and A. Diaz, *Chem. Soc. Spec. Publ.*, **1965**, [19], 109). El papel de los pares iónicos es un factor crucial en la interpretación detallada de los mecanismos de sustitución nucleofílica. Winstein concluyó que dos intermediarios que preceden al carbocatión disociado Se requirió que se conciliaran los datos sobre la cinética y la estereoquímica de las reacciones de solvólisis.

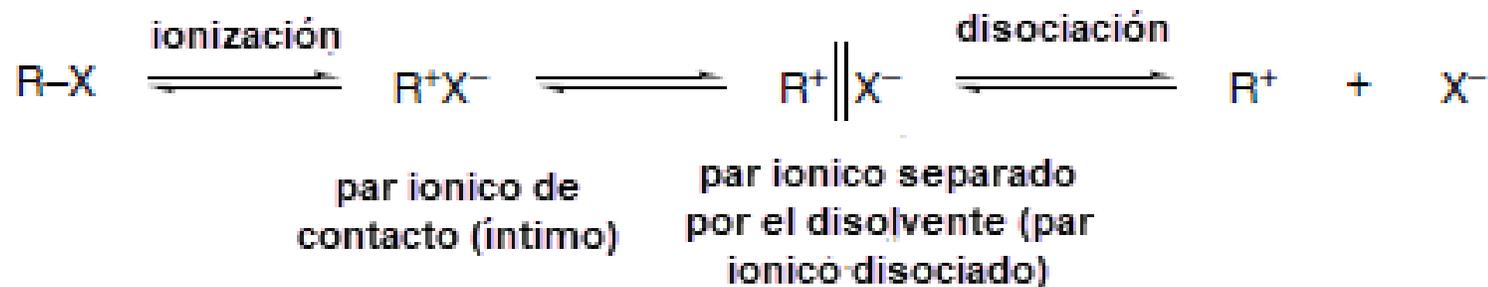


Saul Winstein
(1912 – 1969)
Químico
canadiense



DESCRIPCIÓN MECANÍSTICA DETALLADA Y MECANISMOS EN LA FRONTERA

Hay una asociación muy estrecha entre el catión y el anión en el paso de ionización. El par iónico separado por el disolvente conserva una asociación entre los dos iones, pero con moléculas de disolvente intermedias. Sólo en la etapa de disociación los iones son independientes y el carbocatión solvatado simétricamente. La tendencia hacia la inversión neta se ha propuesto que se debe al blindaje electrostático de una cara del carbocatión por el anión en el par iónico.

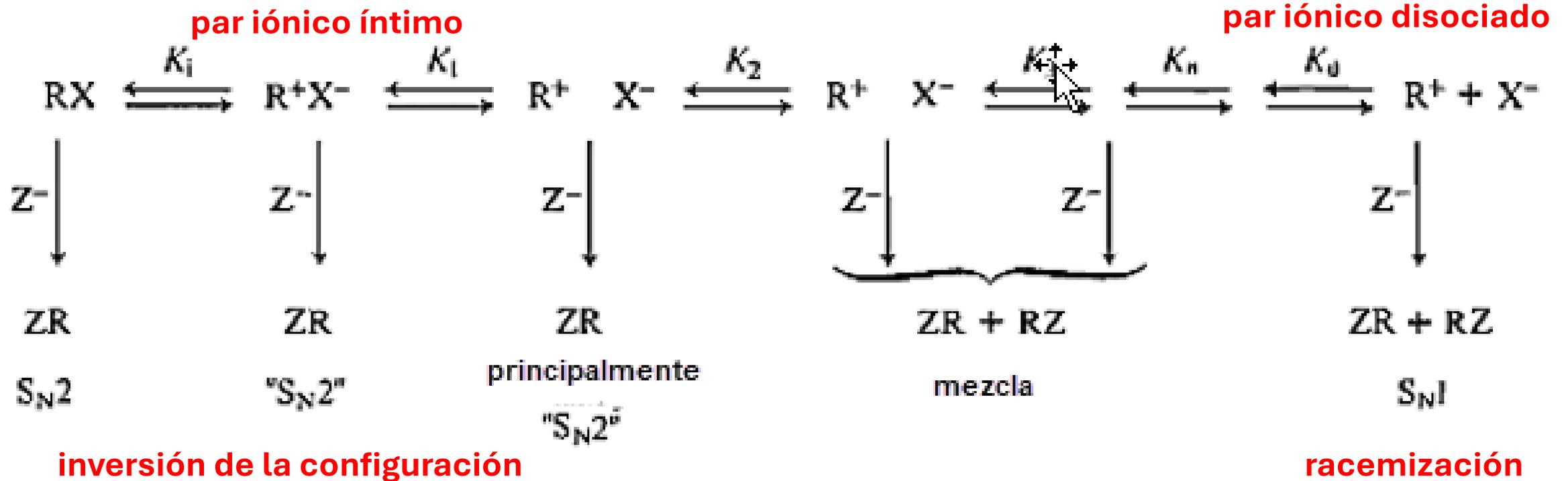


Los mecanismos de ionización y desplazamiento directo pueden verse como los límites de un continuo mecanicista. En el límite S_N1 , no hay interacción covalente entre el reactivo y el nucleófilo en el ET para la ruptura del enlace al grupo saliente. En el límite se encuentra el mecanismo S_N2 , la formación del enlace con el nucleófilo está concertada con la ruptura del enlace. Entre estos dos casos límite se encuentra la zona límite en la que el grado de interacción covalente con el nucleófilo es intermedio entre los dos casos limitantes.

- J. M. Harris, Prog. Phys. Org. Chem., 11, 89 (1984);
- D. J. Raber, J. M. Harris, and P. v. R. Schleyer, in Ion Pairs, M. Szwarc, ed., John Wiley & Sons, New York, 1974, Chap. 3;
- T. W. Bentley and P. v. R. Schleyer, Adv. Phys. Org. Chem., 14, 1 (1977)
- J. P. Richard, Adv. Carbocation Chem., 1, 121 (1989);
- P. E. Dietze, Adv. Carbocation Chem., 2, 179 (1995).



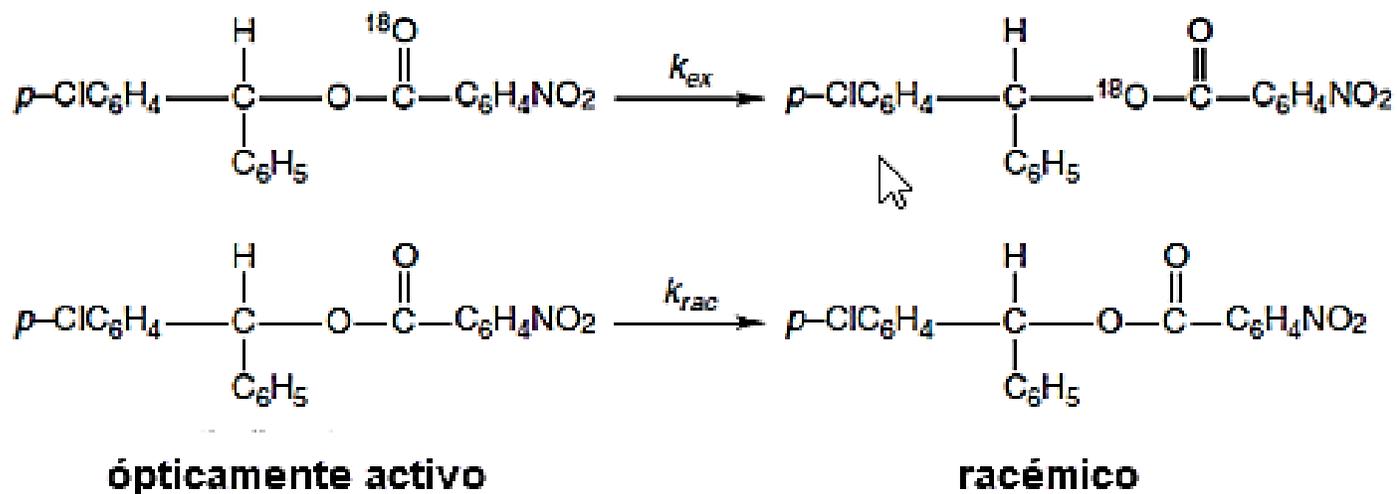
En el **par iónico disociado (separado)** por el disolvente, el nucleófilo puede acercarse desde cualquier cara, particularmente en el caso en que el disolvente es el nucleófilo.



Sin embargo, el grupo saliente aniónico puede proteger el frente lateral y favorece el ataque de nucleófilos externos desde la parte posterior. Las reacciones de sustitución a través de los carbocationes disociados deben ocurrir con una racemización completa.



Según esta interpretación, se determinan la identidad y estereoquímica de los productos de reacción. por el grado en que se produce la reacción con el nucleófilo en el reactivo no ionizado, el par iónico íntimo, el par iónico disociado por disolvente o el carbocatión disociado. Muchos experimentos específicos apoyan este esquema general. Por ejemplo, en acetona acuosa al 80%, la constante de rapidez para la racemización de *p*-nitrobenzoato de *p*-clorobencidrilo y la rapidez de intercambio de ¹⁸O en el oxígeno del grupo carbonilo puede ser comparado con la rapidez de racemización (H. L. Goering and J. F. Levy, J. Am. Chem. Soc., **1964**, 86, 120) a 100 °C



$$K_{\text{ex}}/K_{\text{rac}} = 2.3$$



Si se supone que la ionización da como resultado una aleatorización completa de la marca radioactiva ^{18}O en el ion carboxilato, Kex es una medida de la rapidez de ionización con retorno de pares iónicos y Krac es una medida del grado de racemización asociada con la ionización. El hecho que la rapidez de intercambio isotópico excede la de racemización indica que el colapso del par iónico ocurre con retención predominante de la configuración. Esto se llama regreso interno. Cuando se agrega un mejor nucleófilo al sistema (0.14 M NaN_3), se encuentra Kex permanece sin cambios, pero no se observa racemización del reactivo. En cambio, el intermedio que puede racemizar es capturado por el ion azida y convertido en producto de sustitución con inversión de configuración. Esto debe significar que el par iónico de contacto regresa al reactivo más rápidamente de lo que es capturado por el ion azida, mientras que el par iónico disociado por el disolvente es capturado por el ion azida más rápido de lo que regresa al reactivo racémico.



SUSTITUCIÓN POR EL MECANISMO DE DESPLAZAMIENTO DIRECTO S_N2



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

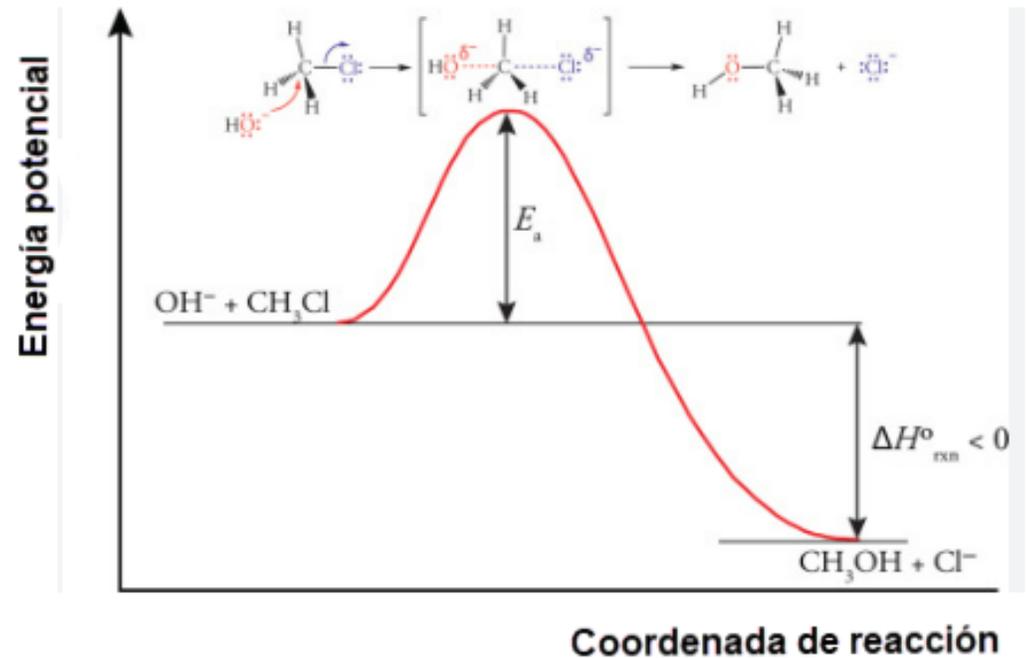


El desplazamiento directo es **concertado** y se lleva a cabo a través de un único ET determinante de la mecanismo de la rapidez de reacción. Según este mecanismo, el reactivo es atacado por un nucleófilo desde el lado opuesto al grupo saliente, y la formación de enlaces se produce simultáneamente con la ruptura de enlaces entre el átomo de carbono y el grupo saliente. El TS tiene una geometría bipiramidal trigonal con un carbono pentacoordinado. Estas reacciones presentan una cinética de segundo orden con términos tanto para el reactivo como para el nucleófilo

$$\text{rapidez} = k[\text{R-X}] [\text{Nu}]$$

La designación del mecanismo S_N2 para sustitución, nucleofílica, bimolecular.

En la figura se muestra un diagrama de energía de reacción para desplazamiento directo. Un diagrama simétrico como el de la figura correspondería a un mecanismo S_N2



La teoría de orbitales moleculares de frontera proporciona una descripción de las interacciones de enlace que ocurren en el proceso S_N2 .

Los orbitales de frontera son un orbital de no enlace desocupado lleno en el nucleófilo Y: (HOMO) y el orbital LUMO de antienlace σ^* desocupado asociado con el carbono, el cual experimenta la sustitución se sustituye grupo saliente X. Este orbital de antienlace tiene un lóbulo grande en el carbono dirigido en dirección opuesta al enlace C-X. El enfoque del lado posterior por el nucleófilo es favorecido porque la interacción inicial más fuerte es entre el orbital lleno en el nucleófilo y el orbital de antienlace σ^*



HOMO
Nucleófilo

LUMO
orbital de no
enlace σ^*

Rehibridación en el C
geometría bipyramidal trigonal

Se restablece la
hibridación sp^3



A medida que se acerca al estado de transición, el orbital en el sitio de sustitución tiene carácter p. La imagen de OM predice que la reacción procederá con inversión de configuración, porque el desarrollo del ET está acompañado por la rehibridación del carbono a la geometría bipiramidal trigonal. A medida que la reacción avanza hacia el producto, se restablece la hibridación sp^3 en el producto con inversión de la configuración.



HOMO
Nucleófilo

LUMO
orbital de no
enlace σ^*

Rehibridación en el C
geometría bipiramidal trigonal

Se restablece la
hibridación sp^3



El enfoque del lado posterior por parte del nucleófilo es favorable porque la interacción inicial más fuerte es entre el orbital lleno del nucleófilo y el orbital antienlazante σ^* . A medida que se acerca al estado de transición, el orbital en el sitio de sustitución tiene carácter p. La imagen del OM predice que la reacción procederá con la inversión de la configuración, porque el desarrollo del ET va acompañado de la rehibridación del carbono a la geometría bipiramidal trigonal. A medida que la reacción avanza hacia el producto, se restablece la hibridación sp^3 en el producto con la inversión de la configuración.



HOMO
Nucleófilo

LUMO
orbital de no
enlace σ^*

SUSTRATO HALURO DE
ALQUILO
hibridación sp^3

Rehibridación en el C
geometría bipiramidal
trigonal

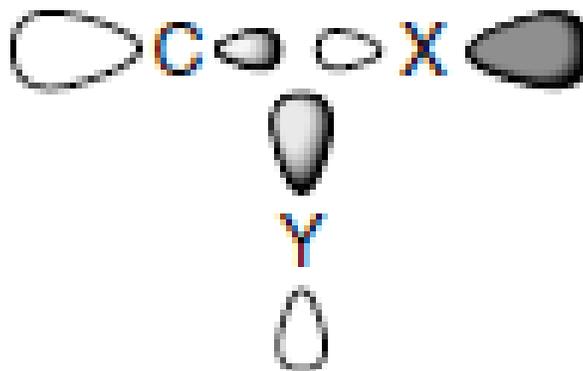
Se restablece la
hibridación sp^3

PRODUCTO DE LA
REACCIÓN S_N2

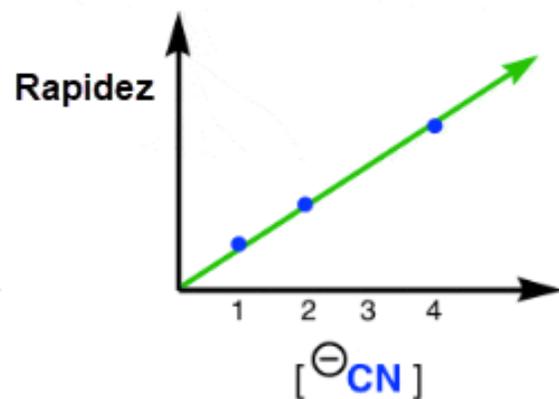
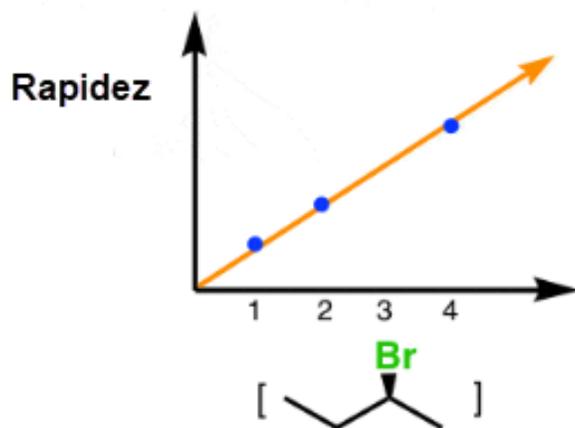
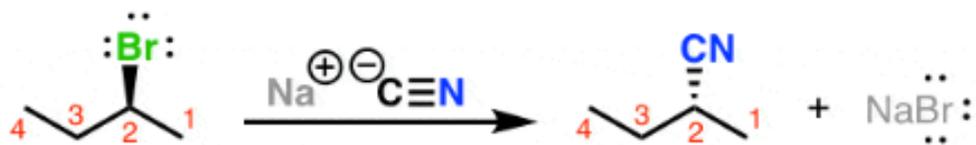
HOMO
Nucleófugo



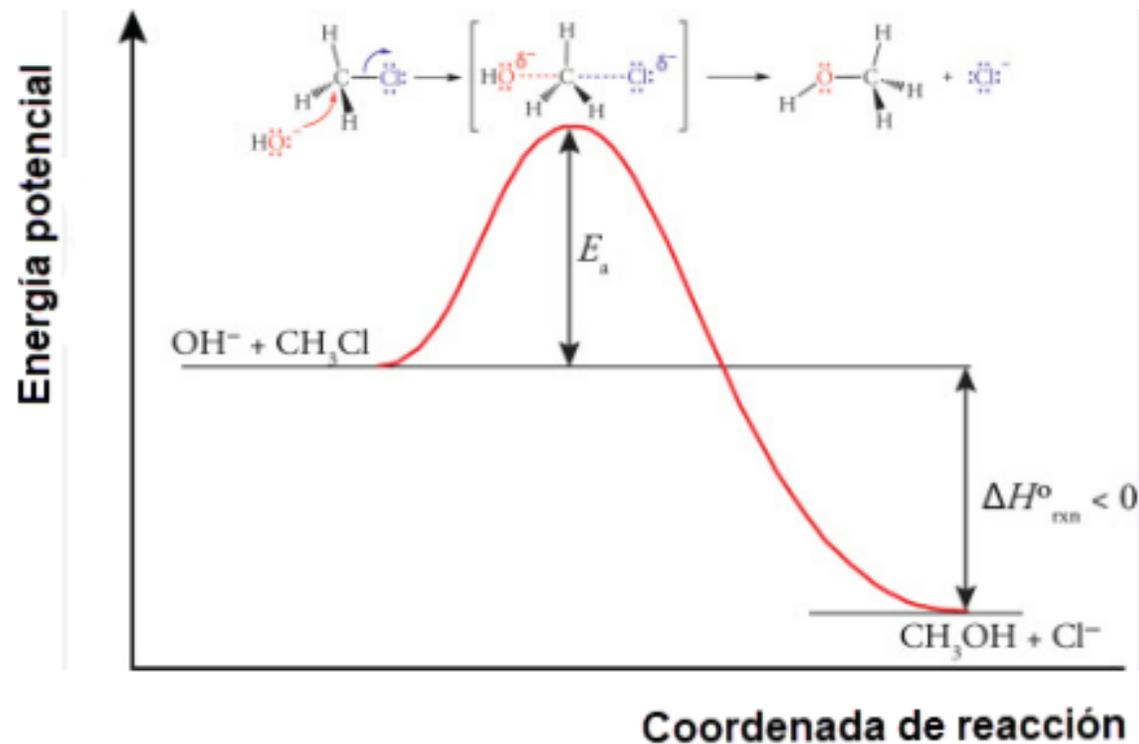
El enfoque del ataque por el lado frontal no es recomendable porque la densidad del orbital σ^* es menor en la región entre el carbono y el grupo saliente y, como hay una superficie nodal entre los átomos, un enfoque del lado frontal implicaría una interacción tanto de enlace como de antienlace con el orbital σ^* .



El mecanismo de desplazamiento directo S_N2 tiene consecuencias tanto cinéticas como estereoquímicas. Las reacciones S_N2 presentan una cinética de segundo orden (de primer orden tanto en el reactivo como en el nucleófilo). Debido a que el nucleófilo está íntimamente involucrado en el paso determinante de la rapidez, no solo esta depende de su concentración, sino que la naturaleza del nucleófilo es muy importante para determinar la rapidez de la reacción. Esto contrasta marcadamente con el mecanismo de ionización, en el que la identidad y la concentración del nucleófilo no afectan la rapidez de la reacción.



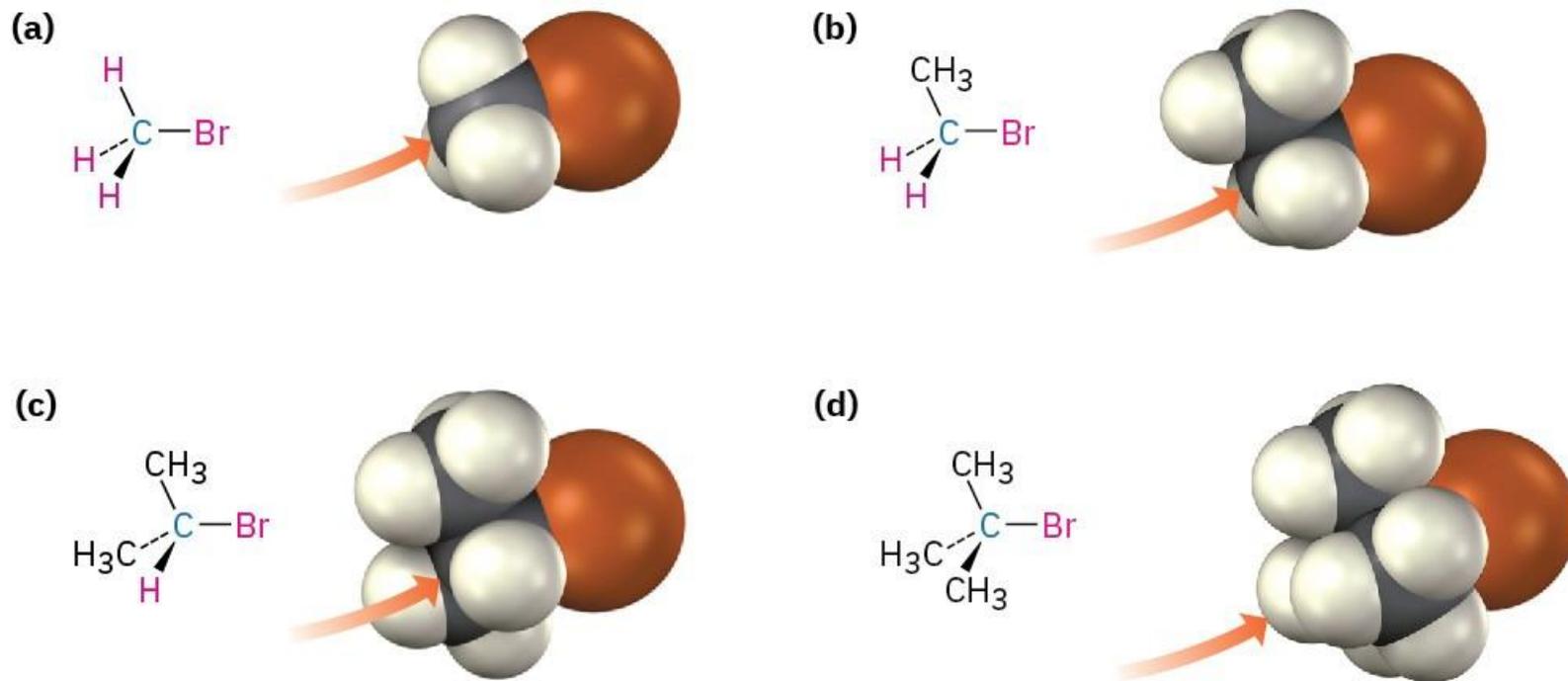
$$\text{Rapidez} = k [\text{R-Br}] [\text{CN}^-]$$



Debido a que el grado de coordinación aumenta en el átomo de carbono que reacciona, las rapidezces de las reacciones S_N2 son muy sensibles al volumen estérico de los sustituyentes.

SUSTRATO

El reactivo óptimo desde un punto de vista estérico es CH_3-X , porque proporciona el mínimo obstáculo para la aproximación del nucleófilo. Cada reemplazo de hidrógeno por un grupo alquilo disminuye la rapidez de reacción.

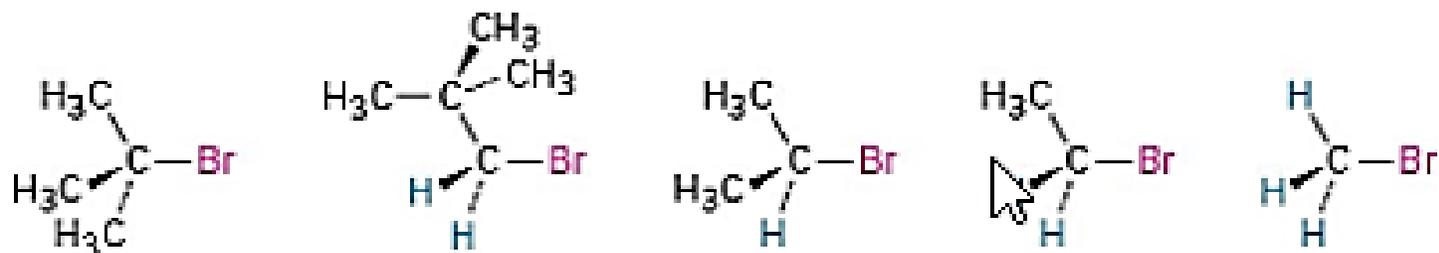


Impedimento estérico a la reacción S_N2 . Como indican los modelos, el átomo de carbono en

- (a) bromometano es fácilmente accesible, lo que resulta en una rápida reacción S_N2 . Los átomos de carbono
- (b) bromoetano (primario)
- (c) 2-bromopropano (secundario)
- (d) 2-bromo-2-metilpropano (terciario)

Los átomos de carbono están sucesivamente más impedidos, lo que resulta en reacciones S_N2 sucesivamente más lentas.





Ractividad
relativa

< 1

1

500

40,000

2,000,000

Terciario

Neopentilo

Secundario

Primario

Metilo

Reactividad SN2



NUCLEÓFILO

Como en el caso del mecanismo de ionización, cuanto mejor sea el grupo saliente capaz de acomodar un par de electrones, más rápida será la reacción. La capacidad del grupo saliente está determinada principalmente por la fuerza del enlace C–X y, en segundo lugar, por la estabilidad relativa del anión. Sin embargo, dado que el nucleófilo ayuda a la salida del grupo saliente, el efecto del grupo saliente en la velocidad es menos pronunciado que en el mecanismo de ionización.

NUCLEOFILICIDAD



$$\eta = \log \frac{k_{\text{Nu}^{\ominus}}}{k_{\text{CH}_3\text{OH}}}$$



Tabla 2.1 Nucleofilicidad de diferentes nucleófilos.

Nu: \ominus	η :
CH ₃ OH	0.00
H ₂ O	1.00
$\ominus\text{:O}^{\oplus}\text{—N}^{\oplus}\text{—O:}^{\ominus}$ O	1.50
F: \ominus	2.70
$\ominus\text{:O}^{\oplus}\text{—S}^{\oplus}\text{—O:}^{\ominus}$ O	3.50
H ₃ C—C(=O): \ominus	4.30
Cl: \ominus	4.33
	5.23
	5.70
$\ominus\text{:N}^{\oplus}\text{=N}^{\oplus}\text{:}^{\ominus}$	5.78
	5.79
H ₃ C—O: \ominus	6.29
N≡C—S: \ominus	6.70
N≡C: \ominus	6.70
$\ominus\text{:O}^{\oplus}\text{—N}^{\oplus}\text{—O}$	7.42
Et ₃ P:	8.72
	9.92

Table 4.3. Nucleophilicity Constants for Various Nucleophiles^a

Nucleophile	$n_{\text{CH}_3\text{I}}$	Conjugate acid $\text{p}K_a$
CH_3OH	0.0	-1.7
NO_3^-	1.5	-1.3
F^-	2.7	3.45
CH_3CO_2^-	4.3	4.8
Cl^-	4.4	-5.7
$(\text{CH}_3)_2\text{S}$	5.3	
NH_3	5.5	9.25
N_3^-	5.8	4.74
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	5.8	9.89
Br^-	5.8	-7.7
CH_3O^-	6.3	15.7
HO^-	6.5	15.7
NH_2OH	6.6	5.8
NH_2NH_2	6.6	7.9
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	6.7	10.7
CN^-	6.7	9.3
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{As}$	7.1	
I^-	7.4	-10.7
HO_2^-	7.8	
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P}$	8.7	8.7
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$	9.9	6.5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}^-$	10.7	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}^-$	11.5	

a. Data from R. G. Pearson and J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1827 (1967); R. G. Pearson, H. Sobel, and J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 319 (1968); P. L. Bock and G. M Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2826 (1974).

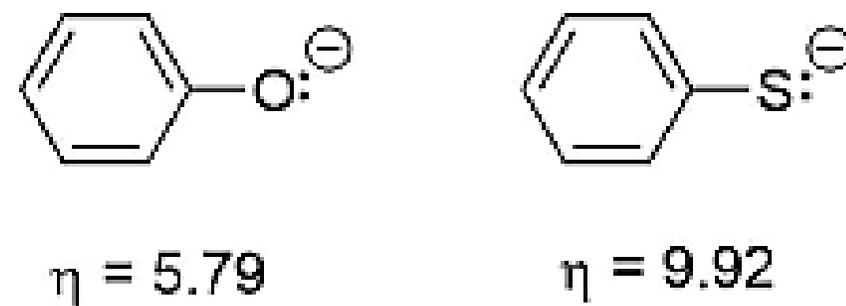


Al analizar los diferentes nucleófilos y su nucleofilicidad se observa que los siguientes factores se deben considerar para hacer predicciones, o bien, para predecir o explicar las diferencias en η .

a) Nucleófilo como ácido o base conjugada. Si se compara el metanol con una $\eta = 0$ y su base conjugada, el ion metóxido con una $\eta = 6.29$, se concluye que cuando sea posible, la base conjugada es mejor nucleófilo que el ácido conjugado

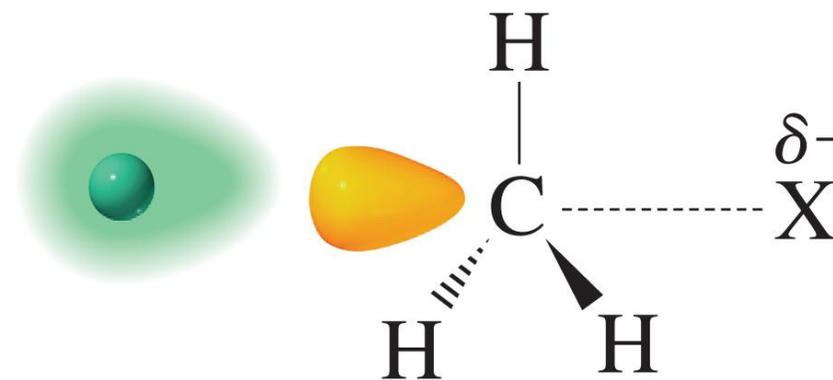
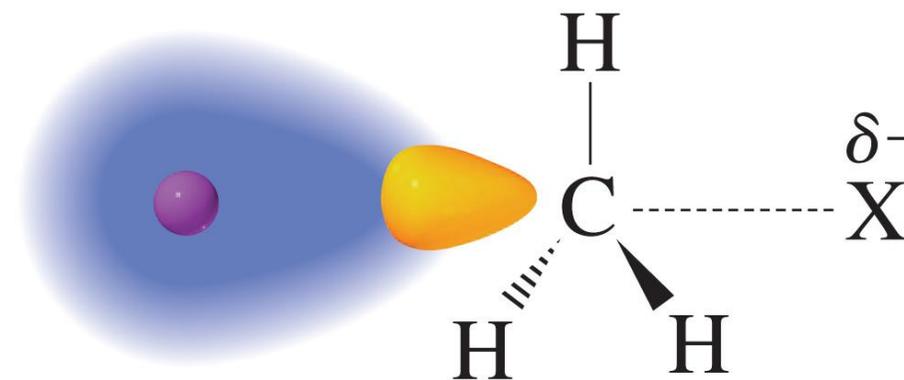


b) ELECTRONEGATIVIDAD. Si se compara el ion fenóxido, con una $\eta = 5.79$, con el ion tiofenóxido, con una $\eta = 9.92$, se concluye que las especies similares que presenten un átomo más electronegativo, tomando como base la escala de electronegatividad de Pauling (el oxígeno tiene una electronegatividad de 3.5), comparado con uno menos electronegativo (el azufre tiene una electronegatividad de 2.5), es un mejor nucleófilo el átomo menos electronegativo, ya que retiene con menor fuerza al par de electrones y lo cede con mayor facilidad,



C) EL VOLUMEN DEL ÁTOMO.

Éste es un factor importante, ya que los átomos más grandes (el anión S^{2-} tiene un radio iónico de 184 pm) tienden a ser mejores nucleófilos que los átomos más pequeños (el anión O^{2-} tiene un radio iónico de 140 pm), ya que, a mayor volumen del anión, la nube electrónica se distorsiona con mayor facilidad y cede con rapidez sus electrones



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Dos de las características observables clave de los mecanismos S_N1 y S_N2 son

LA CINÉTICA Y LA ESTEREOQUÍMICA.

CONCENTRACIÓN

Estas características proporcionan evidencia importante para determinar si una reacción particular sigue una ionización S_N1 o un desplazamiento directo mecanismo S_N2 .

Sin embargo, ambos tipos de observaciones tienen límites. Muchas reacciones de sustitución nucleofílica se llevan a cabo en condiciones en las que el nucleófilo está presente en gran exceso. Cuando este es el caso, la concentración del nucleófilo es esencialmente constante durante la reacción y la cinética observada se vuelve de **pseudo primer orden**.

Esto es cierto, cuando el disolvente es el nucleófilo (solvolisis). En este caso la cinética de la reacción no proporciona evidencia de si el mecanismo está funcionando, el S_N1 o el S_N2



ESTEREOQUÍMICA

La **estereoquímica** a veces tampoco proporciona una visión clara entre los dos mecanismos limitantes. Muchas sustituciones proceden con inversión parcial de la configuración en lugar de la racemización o inversión completa, lo cual está implícito en los mecanismos limitantes. Algunas reacciones presentan una inversión de configuración, pero otras características de la reacción sugieren que debe existir un mecanismo de ionización.

Otros sistemas presentan un comportamiento “en la frontera” de los dos mecanismos, lo que dificulta la distinción entre el mecanismo de ionización y el de desplazamiento directo. Los reactivos que es bastante probable que presenten este comportamiento en la frontera de los dos mecanismos son los alquilos secundarios y los sistemas bencílicos primarios y secundarios



Ejemplos de procesos de sustitución nucleofílica representativa de la estereoquímica

a) Se muestra en la Entrada 1 el uso de 1-butil-1-d,p-bromobencenosulfonato (Bs, brosilato) para demostrar que los sistemas primarios reaccionan con inversión, incluso bajo condiciones de solvólisis en ácido fórmico. La observación de la inversión indica un mecanismo concertado, incluso en este disolvente débilmente nucleofílico.

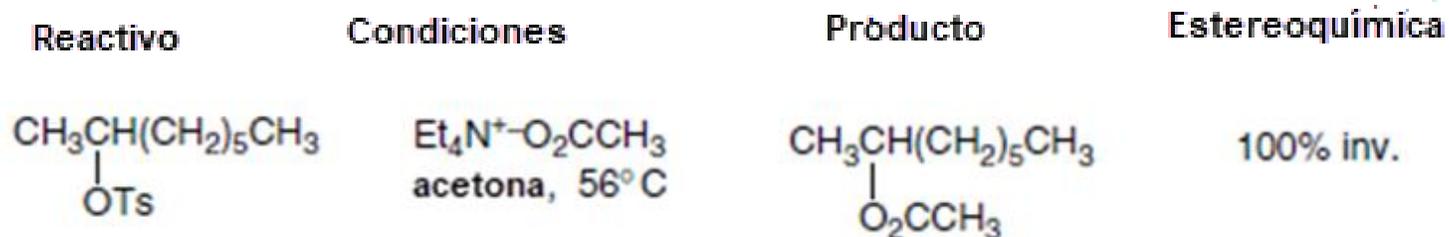
Reactivo	Condiciones	Producto	Estereoquímica
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHDOBs}$	HCO_2H 99°C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHDO}_2\text{CH}$	$99 \pm 6\%$ inv.

El sistema bencilo primario en la Entrada 2 presenta una inversión alta, pero no completa, para la acetólisis, lo que se atribuye a la racemización competitiva del reactivo por ionización y retorno interno

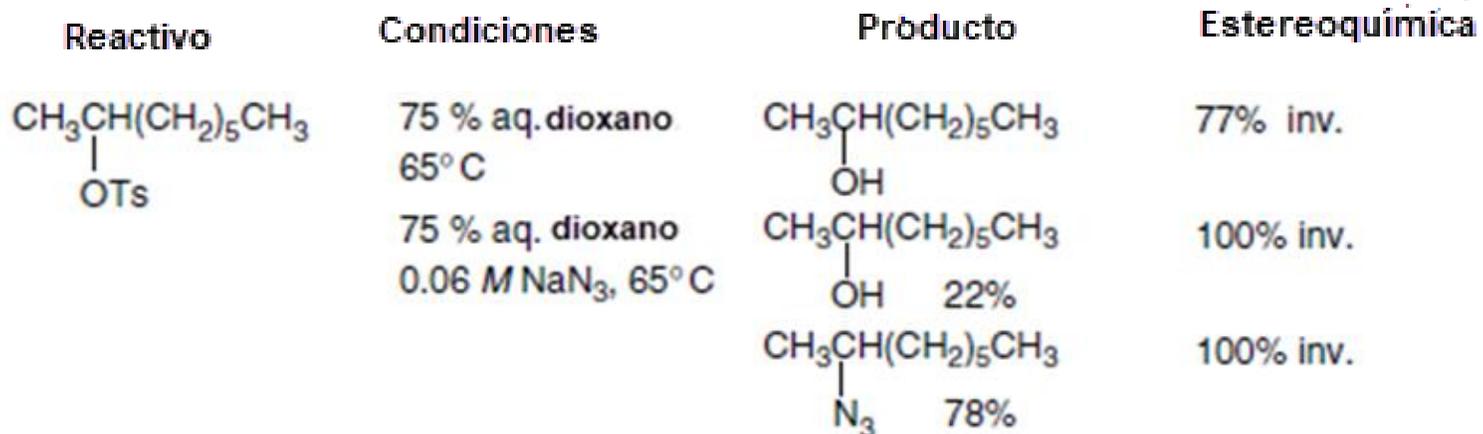
Reactivo	Condiciones	Producto	Estereoquímica
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHDOTs}$	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 25°C	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHDO}_2\text{CCH}_3$	$82 \pm 1\%$ inv.



La Entrada 3 muestra que la reacción de un sistema secundario de 2-octilo con el nucleófilo moderadamente bueno, el ion acetato ocurre con inversión completa.

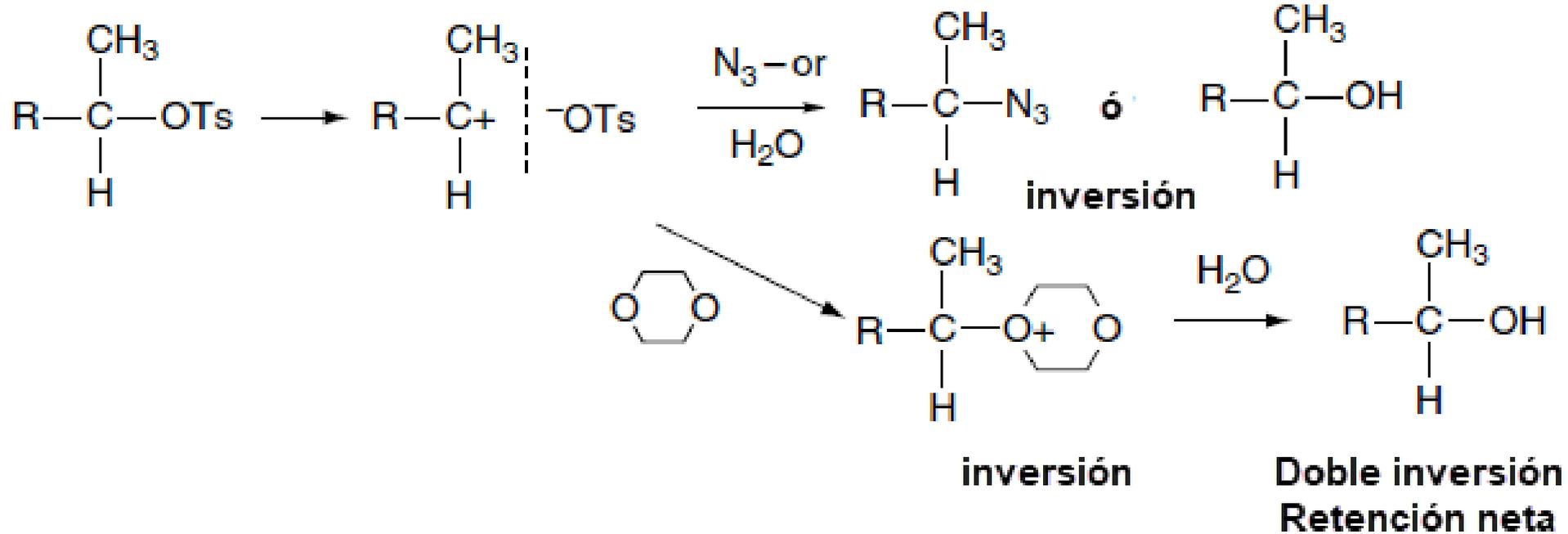


Los resultados que se muestran en la Entrada 4 sirven para ilustrar la importancia de la solvatación de pares iónicos intermedios en reacciones de S_N2 con tosilatos.



Los datos muestran que se produce una racemización parcial en dioxano acuoso, pero que un nucleófilo agregado (ion azida) da como resultado una inversión completa en los productos resultantes de la reacción tanto con el ion azida como con el agua.

El alcohol que se obtiene con la retención de la configuración se atribuye a un **ion oxonio intermedio** resultante de la reacción del par iónico en **la sustitución nucleofílica con el disolvente de dioxano**, que reaccionaría con agua para dar el producto con retención de la configuración. Cuando el ion azida está presente, el dioxano no compite eficazmente por el par iónico intermedio y todo el alcohol surge del mecanismo de inversión (H. Weiner and R. A. Sneed, J. Am. Chem. Soc., **1965**, 87, 292).

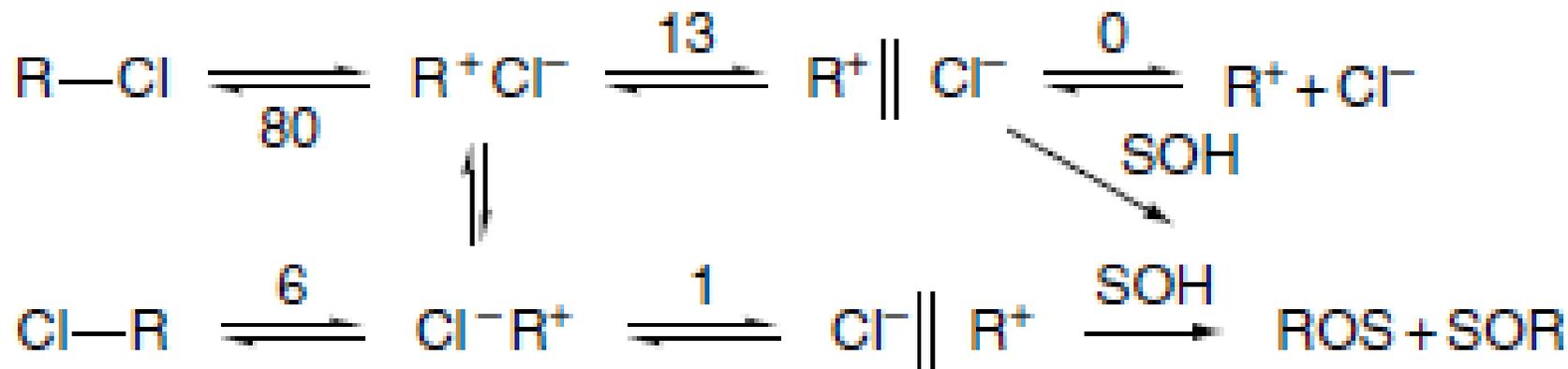


La entrada 5 muestra datos para un cloruro terciario en varios disolventes. El rango de resultados indican una inversión casi completa en dioxano acuoso hasta una ligera retención neta en TFE. Estos resultados indican que el carbocatión terciario formado no logra formar una solvatación simétrica, pero en cambio, la estereoquímica está controlada por la capa de solvatación inmediata

Reactivo	Producto	Estereoquímica
5° 		
Condiciones	CH ₃ OH, DTBP, 25° C	78% inv.
	C ₂ H ₅ OH, DTBP, 40° C	55% inv.
	HCO ₂ H, DTBP, 0° C	42% inv.
	CF ₃ CH ₂ OH,	13% ret.
	DTBP, 25° C	
	<i>t</i> -BuOH, 20% H ₂ O, 25° C	49% inv.
	dioxano , 20% H ₂ O, 25° C	98% inv.



En la Entrada 6 se muestra el efecto de la estabilización de un carbocatión intermedio mediante conjugación bencílica, como en el sistema 1-feniletilo que se muestra, conduce a una sustitución con una alta racemización. Un análisis exhaustivo de los datos en cuanto a estereoquímica, cinética y efectos isotópicos en los efectos de la reacción de solvólisis del cloruro de 1-feniletilo en varios sistemas de disolventes se ha llevado a cabo (V. J. Shiner, Jr., S. R. Hartshorn, and P. C. Vogel, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3604). El sistema fue analizado en términos del destino del par iónico de íntimo (de contacto) e intermedios de pares iónicos separados por disolvente. A partir de este análisis se estimó que por cada 100 moléculas de cloruro de 1-feniletilo que se ionizan, 80 regresan al material inicial, con retención de la configuración, 7 regresan al material inicial con inversión de la configuración, y 13 continúan con el par iónico separado por disolvente en 97:3 TFE-H₂O. Un cambio hacia un disolvente mezcla de disolventes (60% etanol-agua) más nucleofílico, aumentó la porción que se solvató al 28%.

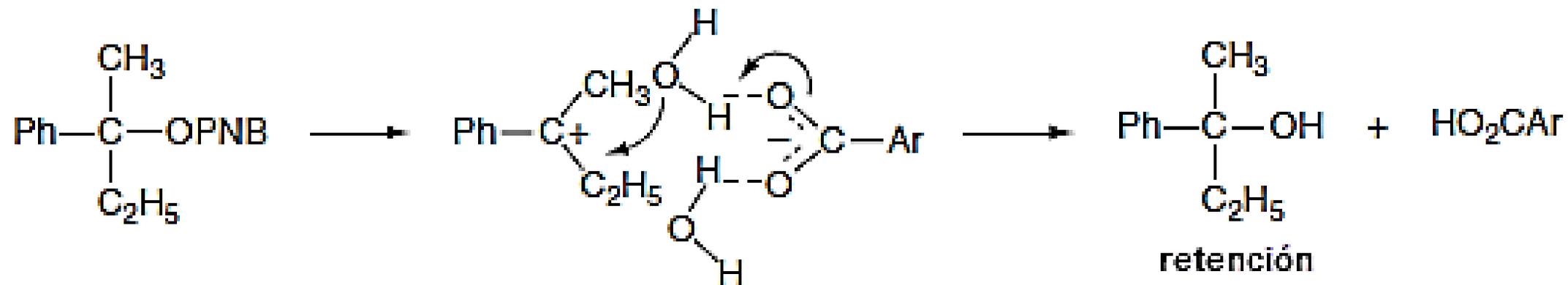


Los resultados en la Entrada 7 muestran que incluso para el sustrato bencílico terciario *p*-nitrobenzoato de 2-fenil-2-butilo, la expectativa de una racemización completa no es comprendió. En medios moderadamente nucleofílicos, como el acetato de potasio en ácido acético, este ideal casi se logra, con sólo un ligero exceso de inversión. la presencia de Sin embargo, el mejor ion azida nucleófilo conduce a un producto con una proporción significativa (56%). grado de inversión. Este resultado se atribuye al ataque nucleofílico a un par iónico. antes de la solvatación simétrica. Más sorprendente es la observación de la retención neta de configuración en la hidrólisis de *p*-nitrobenzoato de 2-fenil-2-butilo en agua al 90% acetona. Es posible que esto sea el resultado del colapso preferencial del solvente debido a la lado frontal en la etapa de pares iónicos separados por solvente.

Reactivo	Condiciones	Producto	Estereoquímica
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{OPNB} \end{array}$	$\text{K}^+\text{-O}_2\text{CCH}_3,$ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}, 23^\circ \text{C}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{O}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	5 ± 2% inv.
	$\text{NaN}_3 \text{ en } \text{CH}_3\text{OH}, 65^\circ \text{C}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N}_3 \end{array}$	56 ± 1% inv.
		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	14% inv.
	90% acetona ac.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	38% ret.



El voluminoso sistema terciario puede dificultar solvatación desde la parte trasera. También es posible que se formen enlaces de hidrógeno entre agua, molécula y el anión del par iónico facilita la captura de una molécula de agua del lado frontal del par iónico.



La basicidad es una medida de la capacidad de una sustancia para atraer protones y se refiere a un equilibrio con respecto a una transferencia de protones desde el disolvente:



Estas constantes de equilibrio proporcionan una medida de basicidad termodinámica, pero también es necesario tener algún concepto de basicidad cinética. Para las reacciones del Esquema que se muestra en la siguiente diapositiva, es importante poder generalizar sobre las rapidez de reacciones en competencia



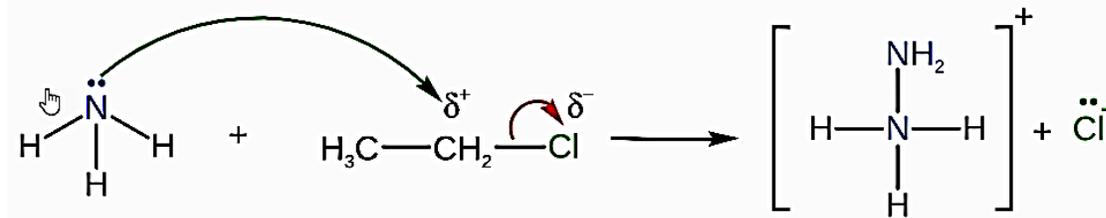
Ejemplos de reacciones en competencia entre Nucleofilicidad y Basicidad

Sustitución SN1 <i>versus</i>	$Y:^-$ actúa como nucleófilo	$Y:^- + R_2C^+CHR'_2 \longrightarrow R_2C\underset{\substack{ \\ Y}}{CHR'_2}$
Eliminación E1	$Y:^-$ actúa como base	$Y:^- + R_2C^+CHR'_2 \longrightarrow R_2C=CR'_2 + H-Y$
Sustitución SN1 <i>versus</i>	$Y:^-$ actúa como nucleófilo	$Y:^- + RCH_2CH_2X \longrightarrow RCH_2CH_2Y + X^-$
Eliminación E2	$Y:^-$ actúa como base	$Y:^- + RCH_2CH_2X \longrightarrow RCH=CH_2 + H-Y$
Adición nucleofílica en un grupo carbonilo	$Y:^-$ actúa como nucleófilo	$Y:^- + RCH_2\overset{\overset{O}{ }}{CR'} \longrightarrow RCH_2\overset{\overset{O^-}{ }}{\underset{\substack{ \\ Y}}{CR'}}$
Formación de enolato	$Y:^-$ actúa como base	$Y:^- + RCH_2\overset{\overset{O}{ }}{CR'} \longrightarrow RCH=\overset{\overset{O^-}{ }}{CR'} + H-Y$

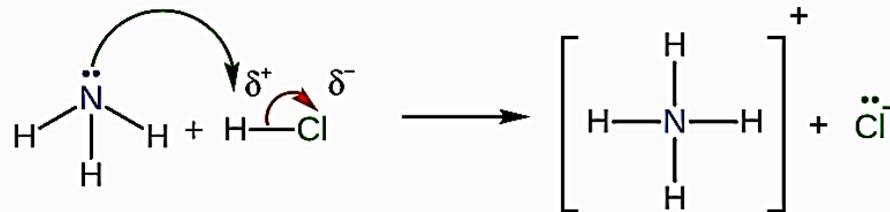


El enfoque cualitativo más útil para hacer predicciones es el método de la teoría de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) que propone que las reacciones ocurren más fácilmente entre especies que coinciden en dureza y suavidad. Los nucleófilos duros prefieren los electrófilos duros, mientras que los nucleófilos blandos prefieren los electrófilos blandos.

El concepto HSAB se puede aplicar al problema de las especies nucleofílicas que pueden reaccionar en una competencia entre reacciones de sustitución y de desprotonación, así como a la reacción de aniones con haluros de alquilo. El carbono sp^3 es un electrófilo suave, mientras que el protón es un electrófilo duro. De acuerdo a la teoría HSAB, un anión suave actuará como nucleófilo en primer lugar para dar como producto un producto de sustitución, mientras que un anión duro es más probable que abstraiga un protón para dar el producto de eliminación



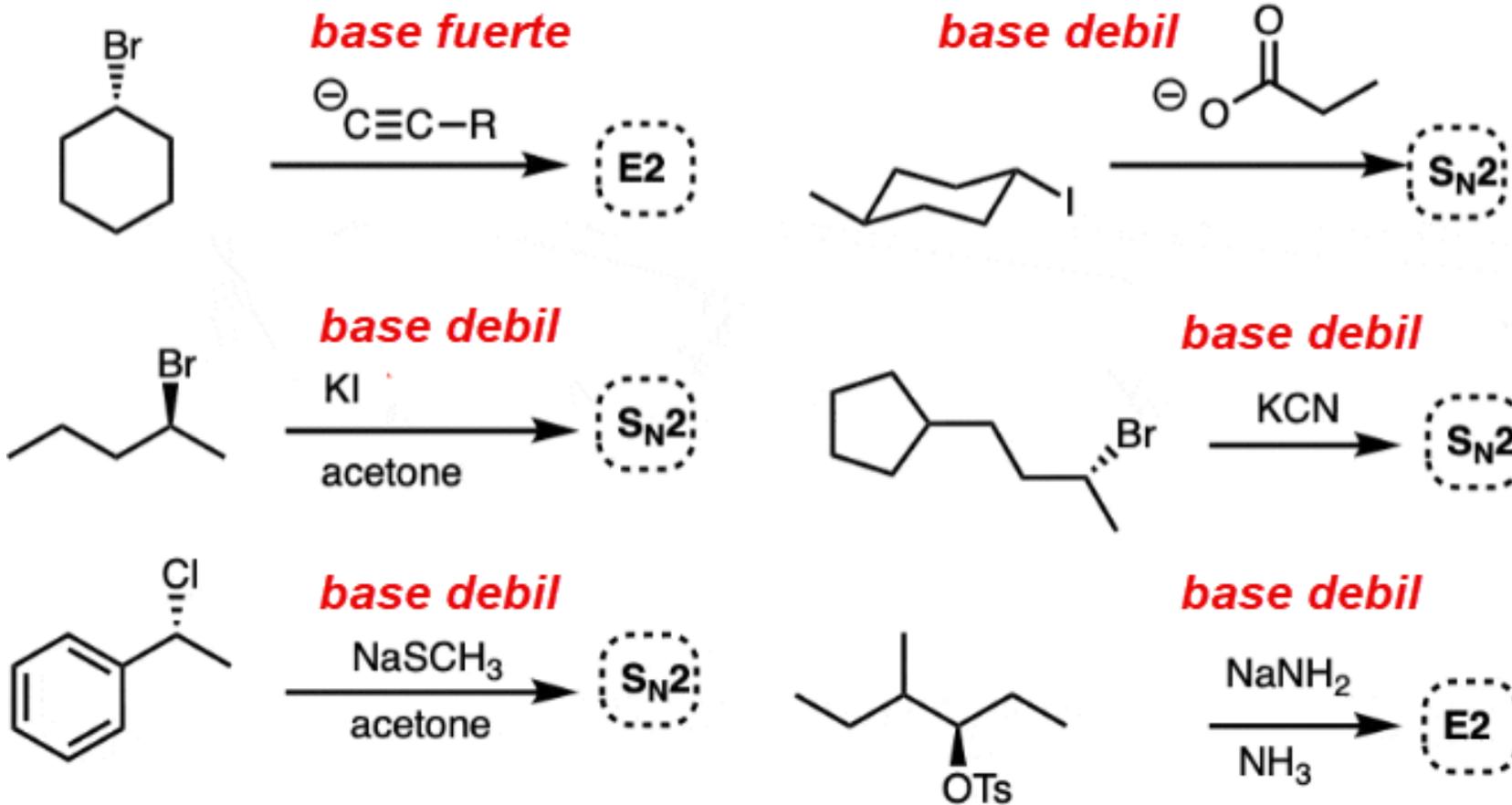
amoniaco actuando como un nucleofilo



amoniaco actuando como una base



COMPETENCIA ENTRE REACCIONES DE SUSTITUCIÓN Y DE ELIMINACIÓN



La suavidad se correlaciona con una alta polarizabilidad y una baja electronegatividad. La combinación nucleófilo blando - electrófilo blando se asocia con un ET tardío, donde la fuerza del nuevo enlace recién formado contribuye en forma significativa a la estructura y estabilidad del ET. Las Especies de la siguiente tabla presentan una alta nucleofilicidad hacia el yoduro de metilo, y se incluyen CN^- , I^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$. Estas son especies blandas.



La dureza refleja una alta densidad de carga y está asociada con elementos más electronegativos. La combinación de nucleófilo duro y electrófilo duro implica un ET temprano siendo más importantes las atracciones electrostáticas que la formación de enlaces. Para bases duras, el paso de la reacción ocurre en forma temprana la ruta reacción se elige temprano en la coordenada de reacción y principalmente con base a la distribución de carga. Ejemplos de bases duras son F^- y CH_3O^- . En la siguiente tabla se clasifican algunas especies químicas representativas con respecto a la suavidad y dureza.

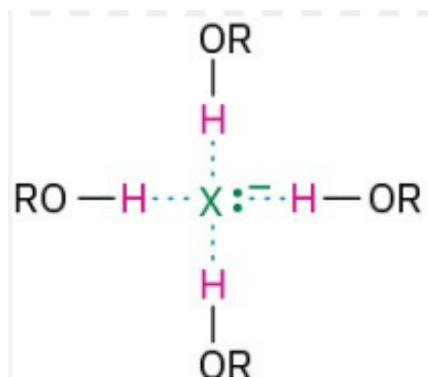
Dureza y suavidad de algunos iones y moléculas comunes

	Bases (Nucleófilos)	Ácidos (Electrófilos)
Suave	RSH, RS^-, I^-, R_3P $^-C\equiv N, ^-C\equiv O^+, RCH=CHR$ benceno	$I_2, Br_2, RS-X, RSe-X, RCH_2-X$ $Cu(I), Ag(I), Pd(II), Pt(II), Hg(II)$ complejos metálicos valencia 0
Intermedio	$Br^-, N_3^-, ArNH_2$ piridina	$Cu(II), Zn(II), Sn(II)$ R_3C^+, R_3B
Duro	NH_3, RNH_2 $H_2O, HO^-, ROH, RO^-, RCO_2^-, Cl^-$ F^-, NO_3^-	$H-X, Li^+, Na^+, R_3Si-X$ $Mg(II), Ca(II), Al(III), Sn(IV), Ti(IV)$ H^+



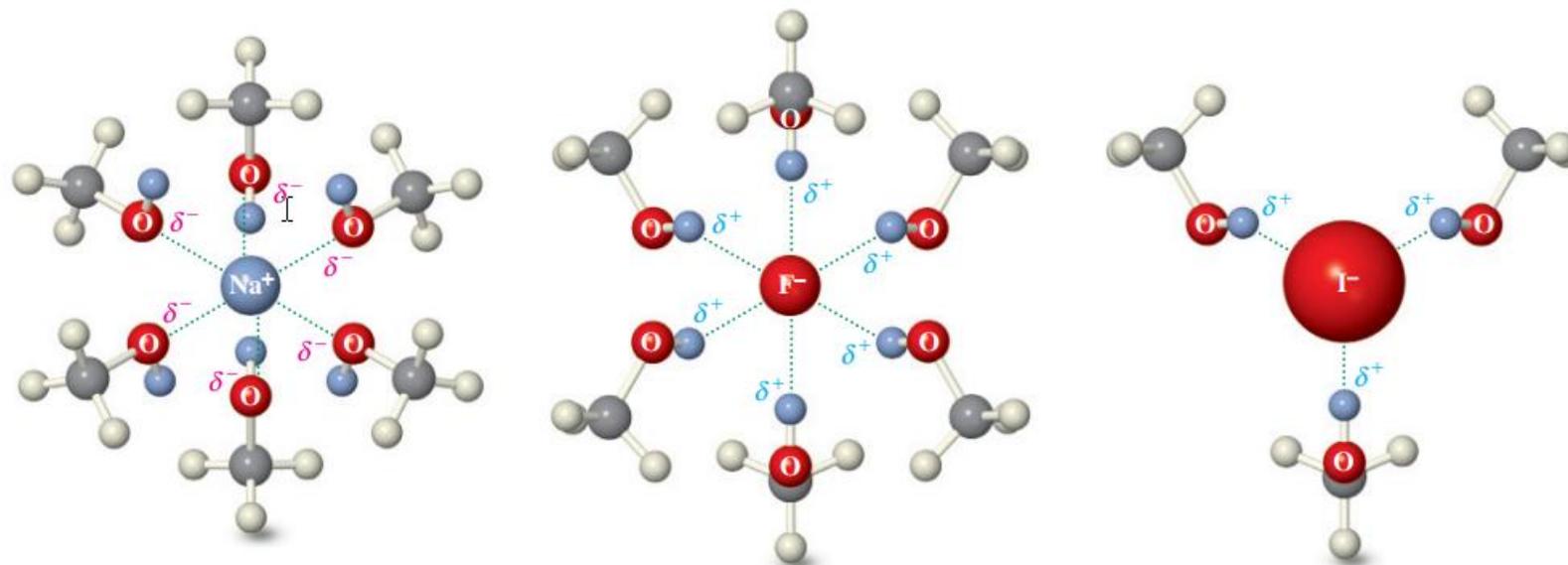
EFFECTO DE LA SOLVACIÓN (DISOLVENTE) SOBRE LA NUCLEOFILIA

La nucleofilicidad de los aniones depende en gran medida del grado de solvatación. Muchos de los datos que forman la base para la medición cuantitativa de la nucleofilia son para reacciones en disolventes hidroxílicos. En disolventes próticos que forman enlaces de hidrógeno, los aniones están sujetos a fuertes interacciones con el disolvente.



Los nucleófilos duros son más fuertemente solvatados por disolventes próticos que los nucleófilos blandos, y esta diferencia contribuye a la mayor nucleofilicidad de los aniones blandos en tales disolventes. Las reacciones de Sustitución nucleofílica de los nucleófilos aniónicos suelen ocurrir más rápidamente en disolventes apróticos polares que en disolventes próticos, debido al hecho de que los aniones están débilmente solvatados en dichos disolventes.

el anión fluoruro presenta una más alta solvatación que el anión yoduro



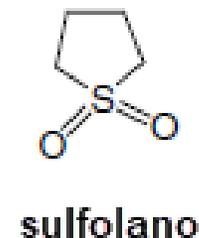
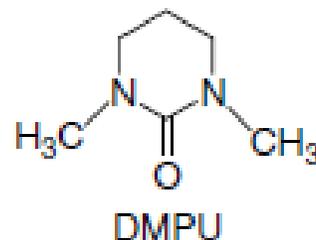
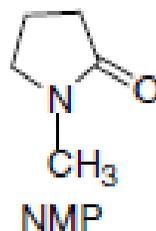
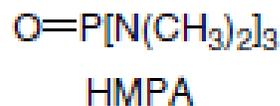
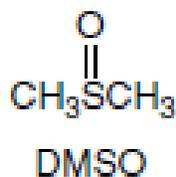
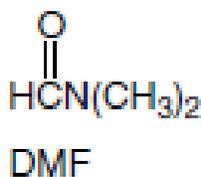
Disminución de la solvatación por un disolvente prótico



Incremento de la nucleofilicidad
Disminución de la basicidad



La nucleofilicidad también se ve afectada por la solvatación de los cationes en solución. Los cationes duros están fuertemente solvatados en disolventes apróticos polares como como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), hexametilfosfórico triamida (HMPA), N-metilpirrolidona (NMP), N,N-dimetilpropileno urea (DMPU) y sulfolano. (T. F. Magnera, G. Caldwell, J. Sunner, S. Ikuta, and P. Kebarle, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 6140; T. Mitsunashi, G. Yamamoto, and H. Hirota, Bull. Chem. Soc. Jpn., 67, 831 (1994); K. Okamoto, Adv. Carbocation Chem., 1989, 1, 171) Como resultado, los aniones se disocian de los cationes, lo que mejora su nucleofilicidad



En ausencia de solvatación por disolventes próticos, la nucleofilicidad relativa de aniones cambia. Los nucleófilos duros aumentan su reactividad más que los nucleófilos blandos. Como resultado, el orden relativo de reactividad cambia.

En el metanol, por ejemplo, el orden de reactividad relativa es



En DMSO el orden se convierte en CN-

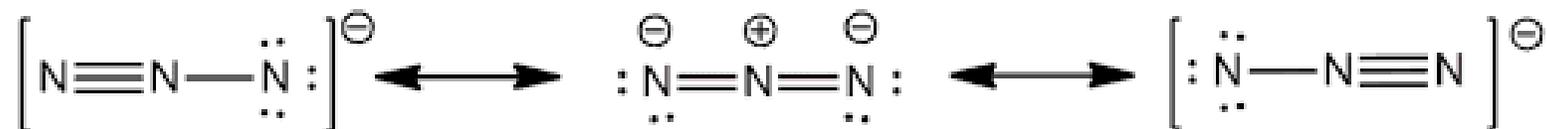


El orden de reactividad en el metanol está dominado por la solvatación y el N- más débilmente solvatado los iones I⁻ son los nucleófilos más reactivos.

El ion yoduro es grande y muy polarizable. El yoduro es uno de los aniones monoatómicos más grandes. Se le asigna un radio de alrededor de **206 picómetros**.



La carga aniónica del ion azida se encuentra dispersa por deslocalización.



Cuando el efecto de la solvatación disminuye en DMSO, otros factores se vuelven más importantes, incluida la fuerza del enlace que se está formando, lo que explica el orden inverso de los haluros en las dos series. También hay evidencia de que los ET de las S_N2 se solvatan mejor en disolventes dipolares apróticos que en disolventes próticos.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



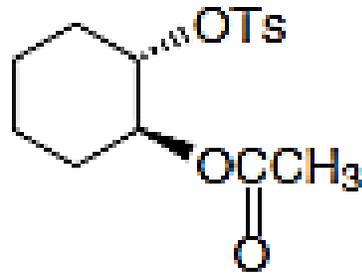
ASISTENCIA ANQUIMÉRICA

La **asistencia anquimérica** (anquimérica en griego significa "partes adyacentes") es un caso de catálisis intramolecular en la que un nucleófilo intramolecular colocado adecuadamente ayuda en una reacción de sustitución mejorando la rapidez de la reacción. Los mecanismos bimoleculares de sustitución nucleofílica se denominan reacciones S_N2 .

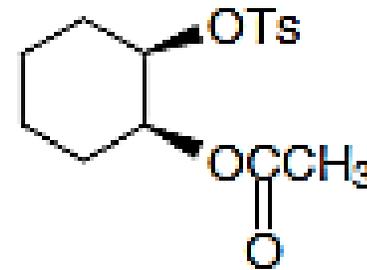


PARTICIPACIÓN DE GRUPOS VECINOS

Cuando una molécula que puede reaccionar por sustitución nucleofílica también contiene un grupo sustituyente que puede actuar como nucleófilo, a menudo se observa que la rapidez y la estereoquímica de la sustitución nucleofílica se ve fuertemente afectada. La participación de sustituyentes nucleofílicos cercanos en un proceso de sustitución se llama **participación por grupo vecino ó asistencia anquimérica** (B. Capon, Q. Rev. Chem. Soc., 18, 45 (1964); B. Capon and S. P. McManus, Neighboring Group Participation, Plenum Press, New York, 1976) Un ejemplo clásico de participación de grupos vecinos implica la solvólisis de compuestos en los que un sustituyente acetoxi está presente junto al Carbono que está experimentando una sustitución nucleofílica. Por ejemplo, la rapidez de solvólisis de los isómeros *cis* y *trans* del *p*-toluenosulfonato de 2-acetoxiciclohexilo difieren en un factor de aproximadamente 670, siendo el compuesto *trans* más reactivo (S. Winstein, E. Grunwald, R. E. Buckles, and C. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 816 (1948).)



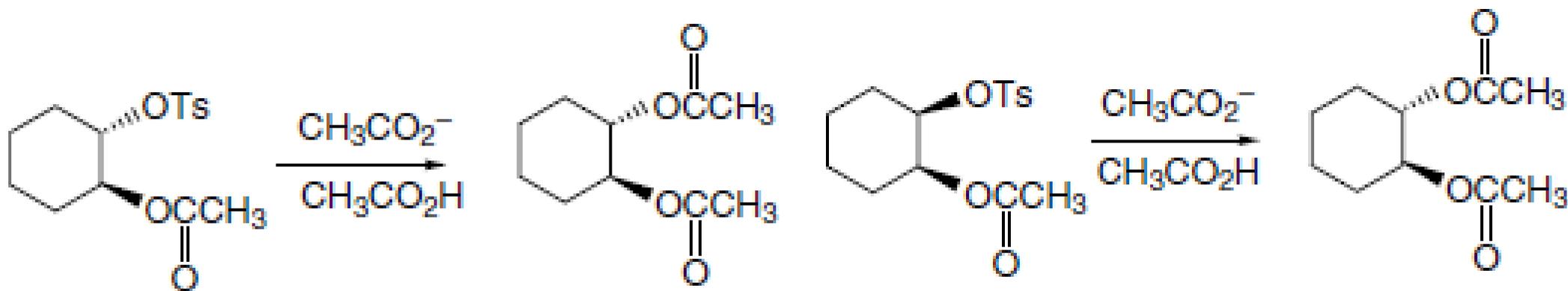
$$k = 1.9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} (100^\circ \text{ C})$$



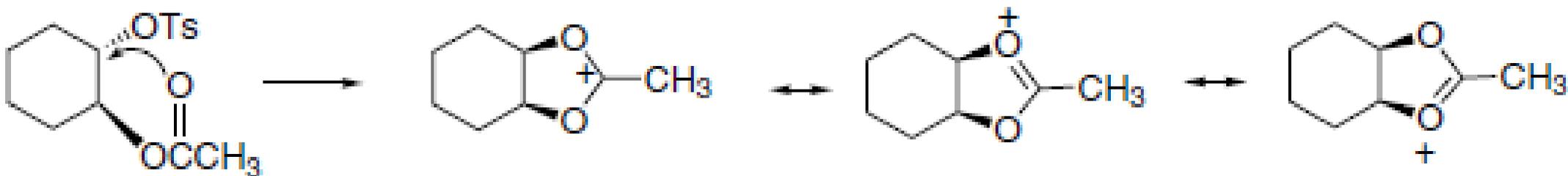
$$k = 2.9 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1} (100^\circ \text{ C})$$



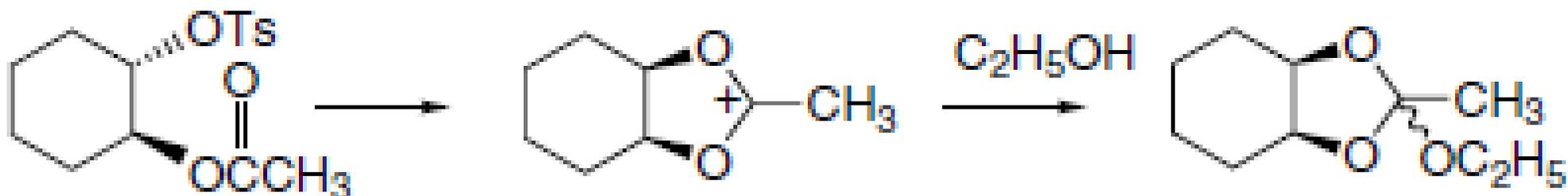
Además de la pronunciada diferencia en la tasa, los compuestos isoméricos revelan una sorprendente diferencia en **estereoquímica**. El diacetato obtenido del isómero *cis* es el compuesto *trans* (inversión), mientras que se observa retención de la configuración para el isómero *trans*.



Estos resultados pueden explicarse por la participación del grupo trans acetoxi en El proceso de ionización. La asistencia proporcionada por el grupo acetoxycarbonilo facilita la ionización del grupo tosilato, lo que explica el aumento de la velocidad. Este tipo de participación en la parte posterior del grupo acetoxi adyacente es tanto **estérica como energéticamente favorable**. El catión que se forma por participación se estabiliza por ambos átomos de oxígeno acetoxi y es mucho más estable que un carbocatión secundario. El intermediario de ion acetoxonio resultante se abre posteriormente mediante ataque nucleofílico con inversión en cualquiera de los dos carbonos equivalentes, lo que lleva a la estereoquímica del producto *trans* observada (S. Winstein, C. Hanson, and E. Grunwald, J. Am. Chem. Soc., 70, 812 (1948)).



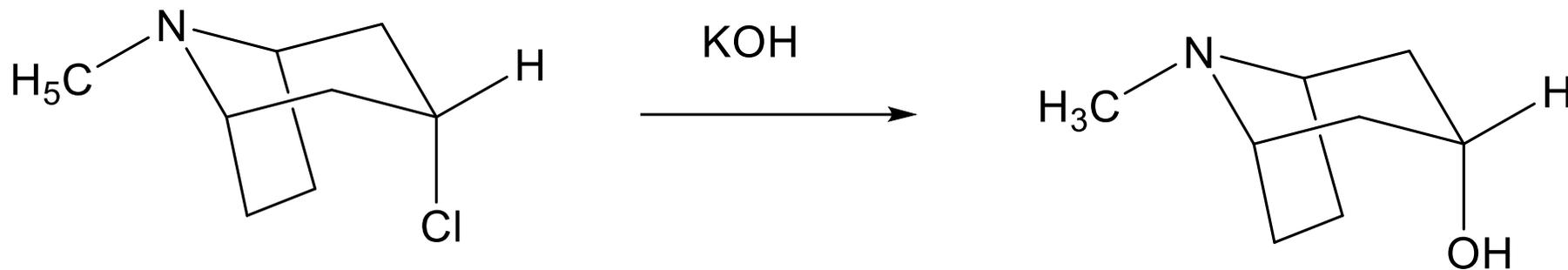
Cuando **se solvoliza** el tosilato de *trans*-2-acetoxiciclohexilo enantioméricamente puro, el producto es *trans*-diacetato racémico. Este resultado es consistente con el mecanismo propuesto, porque el intermediario acetoxonio es aquiral y sólo puede dar lugar a material racémico (S. Winstein, H. V. Hess, and R. E. Buckles, J. Am. Chem. Soc., 64, 2796 (1942).). Evidencia adicional para esta interpretación proviene del aislamiento de un ortoéster cíclico cuando la solvólisis se realiza en presencia de etanol, donde el ion acetoxonio es capturado por el disolvente.



S. Winstein and R. E. Buckles, J. Am. Chem. Soc., 65, 613 (1943).



La siguiente reacción se lleva a cabo con retención de la configuración
¿Proponga un mecanismo de reacción razonable que explique este resultado

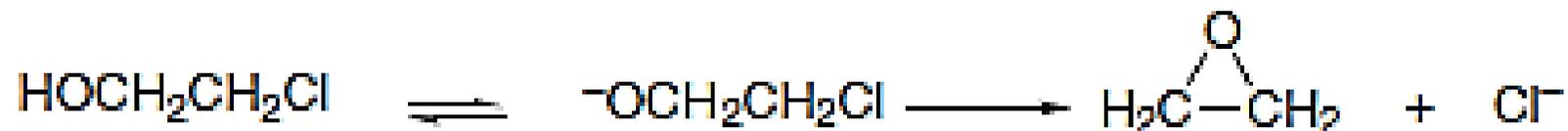


EL GRUPO HIDROXI PUEDE ACTUAR COMO NUCLEÓFILO INTRAMOLECULAR.

Solvólisis de 4-clorobutanol en agua da tetrahidrofurano como producto.⁵⁷ La reacción es mucho más rápida que la solvólisis de 3-cloropropanol en condiciones similares. La participación en el último caso es menos favorable porque implica la formación de una tensión de cuatro miembros anillo



Los iones alcóxido formados por desprotonación en disolución básica son aún nucleófilos más eficaces. En etanol que contiene etóxido de sodio, el 2-cloroetanol reacciona aproximadamente 5000 veces más rápido que el cloruro de etilo. El producto es óxido de etileno, lo que confirma la participación del átomo de oxígeno como nucleófilo.



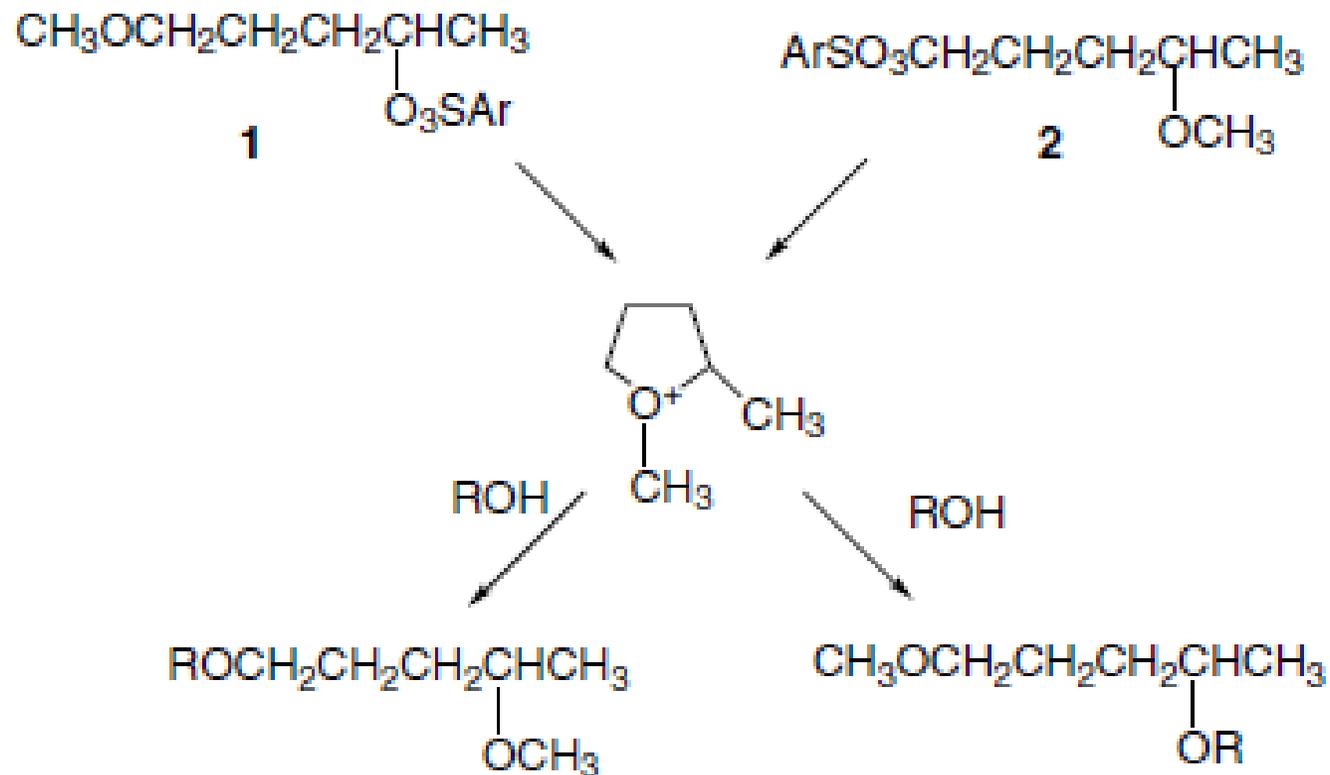
La eficacia de la participación de los grupos vecinos depende de la facilidad con la que se pueda obtener la geometría molecular requerida para que se alcance la asistencia. Por ejemplo, la rapidez de ciclación de haluros de ω -hidroxialquilo, muestra una fuerte dependencia de la longitud de la cadena que separa los dos grupos. Algunos datos se dan en la siguiente tabla. La rapidez máxima se produce para el sistema 4-hidroxibutilo, que implica la formación de un anillo de cinco miembros.

RAPIDEZ DE REACCIONES DE SOLVOLISIS DE OMEGA-CLOROALCOHOLES

OMEGA-CLOROALCOHOLES	RAPIDEZ RELATIVA APROXIMADA
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	2000
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	1
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	5700
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	20



Al igual que el grupo hidroxilo no ionizado, un grupo alcoxi es un nucleófilo débil, pero puede funcionar como un nucleófilo vecino. Por ejemplo, la solvólisis del isómero. Los ésteres de *p*-bromobenzenosulfonato 1 y 2 conducen a mezclas de productos idénticas, lo que indica la participación de un intermediario común. Esto puede ocurrir por la formación de un ion oxonio cíclico por participación intramolecular (E. L. Allred and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3991 (1967)).



La aparición de participación nucleofílica también se indica mediante un aumento de la rapidez. El aumento máximo de la rapidez se observa cuando la participación de un grupo metoxi ocurre a través de un anillo de cinco miembros (ver Tabla).

**RAPIDEZ DE SOLVÓLISIS RELATIVA DE ALGUNOS
PARA-BROMOBENCENSULFONATOS DE
OMEGA-METOXIALQUILO EN ÁCIDO ACÉTICO**

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_2\text{Ar}$	1.00
$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_2\text{Ar}$	0.28
$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{Ar}$	0.67
$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OSO}_2\text{Ar}$	657
$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{OSO}_2\text{Ar}$	123
$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{OSO}_2\text{Ar}$	1.16

a. S. Winstein, E. Allred, R. Heck, and R. Glick, *Tetrahedron*, **3**, 1 (1958).



RAPIDEZ RELATIVA DE CICLIZACIÓN EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DEL ANILLO

La siguiente tabla proporciona datos sobre dos series de sustitución nucleofílica intramolecular.

Un conjunto de datos pertenece a la ciclación de aniones ω -bromoalquilmalonato y el otro a la lactonización de ω -bromocarboxilatos. Ambas reacciones ocurren por mecanismos de desplazamiento directo.

TAMAÑO DEL ANILLO	LACTONIZACIÓN DE BROMOCARBOXILATOS	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (eu)	CICLIZACIÓN DE BRÓMOALQUILMALONATOS
3	8.2×10^{-4}	22.0	-2.5	
4	0.92	17.7	-5.0	0.58
5	108	15.9	-5.5	833
6	1.00	17.2	-4.1	1.00
7	3.7×10^{-3}	17.4	-13.5	8.7×10^{-3}
8	3.8×10^{-5}	21.7	-9.2	1.5×10^{-4}
9	4.3×10^{-5}	20.3	-14.0	1.7×10^{-5}
10	1.3×10^{-4}	17.3	-20.7	1.4×10^{-6}
11	3.3×10^{-4}	16.4	-22.3	2.9×10^{-6}
12	4.1×10^{-4}	17.6	-18.0	4.0×10^{-4}
13	1.2×10^{-3}	15.3	-23.0	7.4×10^{-4}
17				2.9×10^{-3}
18	2.0×10^{-3}	15.2	-21.8	
21				4.3×10^{-3}
23	2.3×10^{-3}	14.5	-22.3	



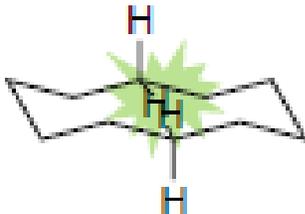
La disección la pendiente de la E_a de reacciones de cierre de anillo en los componentes de entalpía y entropía muestran algunas características consistentes. La ΔH^\ddagger para la formación de los anillos tres y de cuatro miembros son normalmente más altos que los anillos de cinco y seis miembros mientras que ΔS^\ddagger es menos negativo para anillos de tres miembros. La ΔS^\ddagger es comparable para anillos de cuatro, cinco y seis miembros y luego se vuelve más negativo a medida que aumenta el tamaño del anillo.

por encima de siete. El término ΔH^\ddagger refleja la tensión que se desarrolla en el cierre de anillos de tres miembros, mientras que la entropía es más negativa asociada con anillos más grandes. Los anillos indican la menor probabilidad de encuentro de los centros de reacción a medida que se alejan más. Debido a la combinación de estos dos factores, la rapidez máxima en general se observa en los anillos de cinco y seis miembros.



Reacciones de ciclización

- Los ciclos pequeños son inestables debido principalmente a la tensión anular
- Los anillos medios son inestables debido principalmente a las interacciones estéricas transanulares

	Tamaño del anillo	$-T\Delta S$ (kcal/mol)	ΔH_{rel} (kcal/mol)	
Pequeño	3	-1.4	27	Tensión anular
	4	-1.2	26	
	5	-0.9	6	Impedimento estérico transanular
	6	-0.7	0	
	7	-0.4	6	
Medio	8	-0.1	9	
	9	0.1	12	
	10	0.1	12	
	11		11	
	12	0.2	4	
Macrociclo	13		5	
	14	0	3	
	≥ 15	0	0	

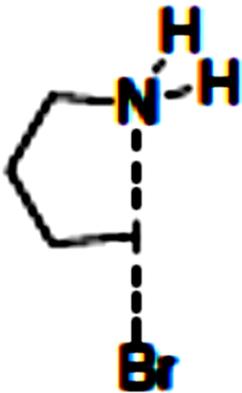
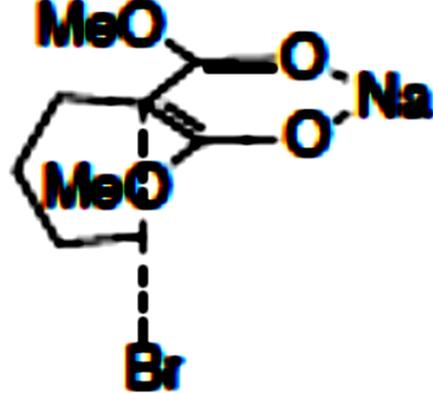
ΔS from Galli, C; Mandolini, L
Eur J Org Chem 2000, 18, 3117



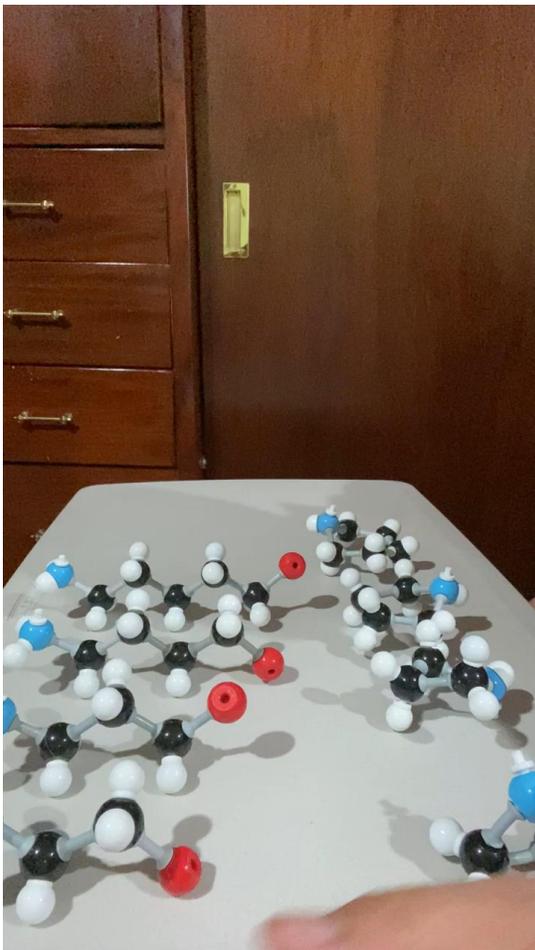
Se ha estudiado el efecto del tamaño del anillo en la rapidez de ciclización, pero solo con reacciones S_N2 intramoleculares

En general, la rapidez de ciclización sigue la siguiente tendencia: **5 > 6 > 3,4 ≥ 7 > 8**

Influencia del tamaño del anillo contra rapidez de ciclización relativa en reacciones S_N2

Tamaño del anillo			
3	0.07	---	0.0008
4	0.001	0.58	0.3
5	100	833	90
6	1	1	1
7	0.002	0.009	0.005
8	---	0.0002	0.00008





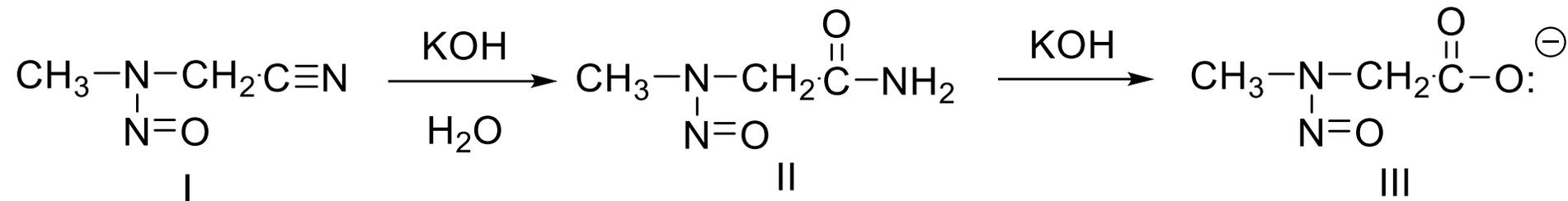
CICLIZACIONES VIDEO

Este video se encuentra en mi cuenta de Google drive,
con el siguiente vinculo:

<https://drive.google.com/file/d/1uwSOMEpi4rgWnAluDhZNCrY6bWGZdEZy/view?usp=sharing>



La hidrólisis del N-nitroso-2-(metilamino)acetonitrilo en medio básico (NaOH) se lleva a cabo a una rapidez de reacción anormalmente alta en comparación con la rapidez de otros nitrilos. El producto de esta reacción es la N-nitroso sanosina III, la cual pasa por el intermediario II



Ambas reacciones son de 2º. orden total



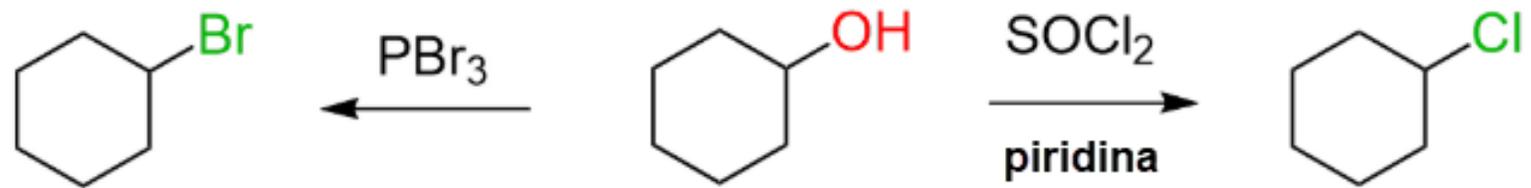
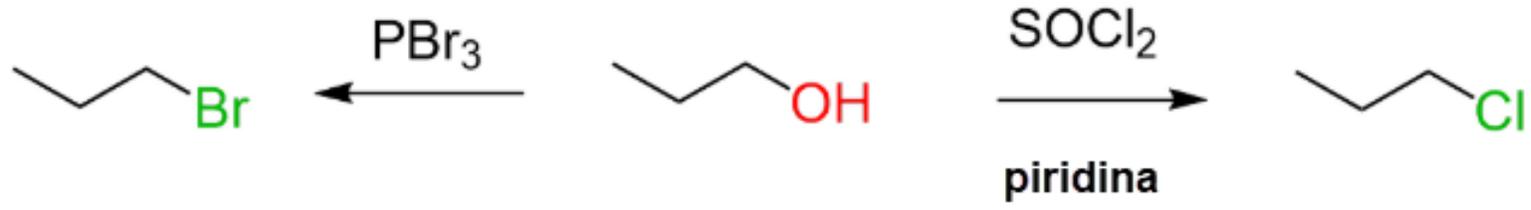
Cuando la hidrólisis de I se efectúa en agua enriquecida con ^{18}O no se observó la marca de ^{18}O en el grupo $\text{N}=\text{O}$, pero si se observó en el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$

Proponga un mecanismo que esté de acuerdo con las observaciones experimentales

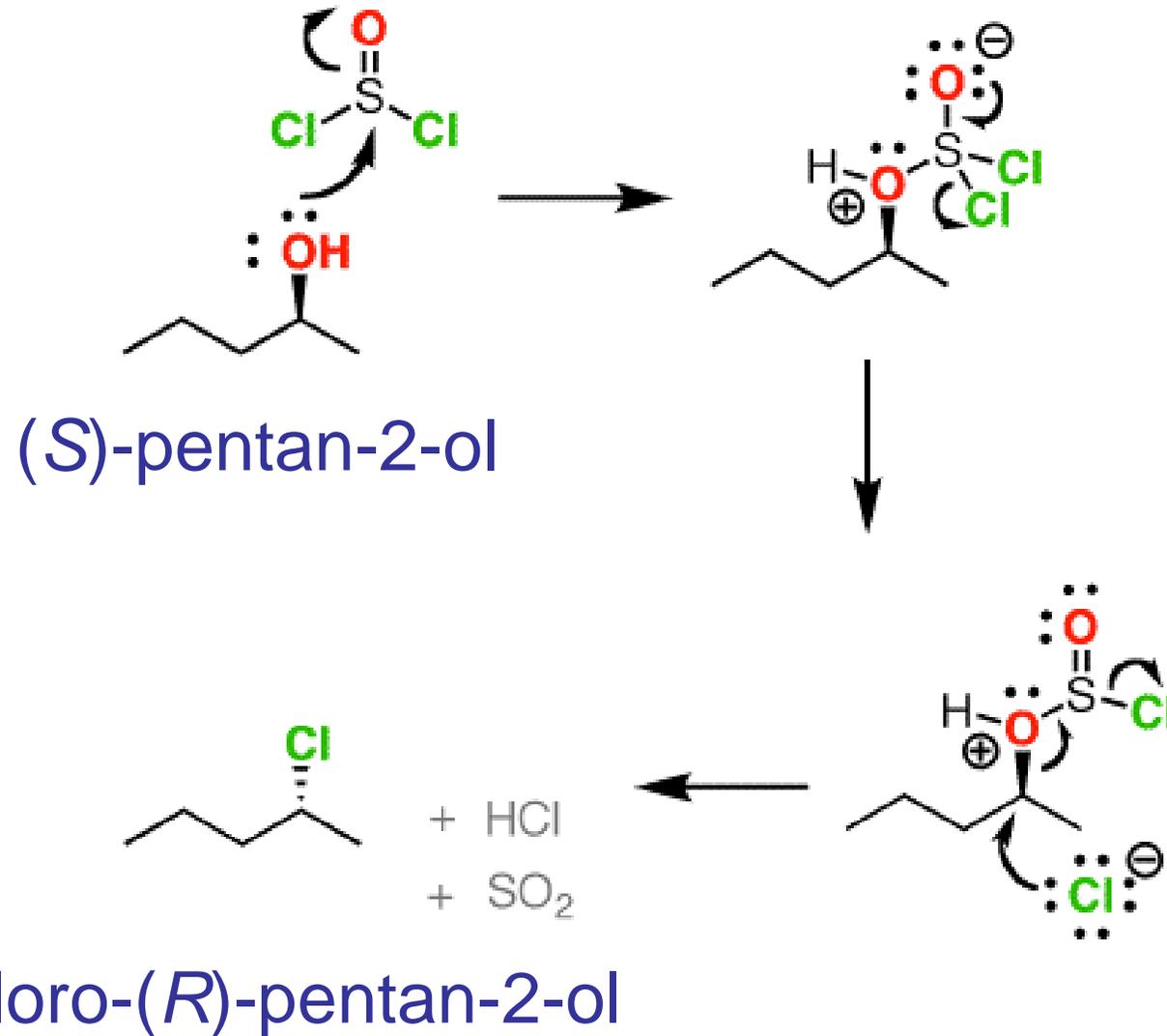
The unusually mild and facile basic hydrolysis of N-nitroso-2-(methylamino)acetonitrile
 Shaw Kong Chang, George W. Harrington, Harry S. Veale, and Daniel Swern
 The Journal of Organic Chemistry 1976, 41, 23, 3752-3755



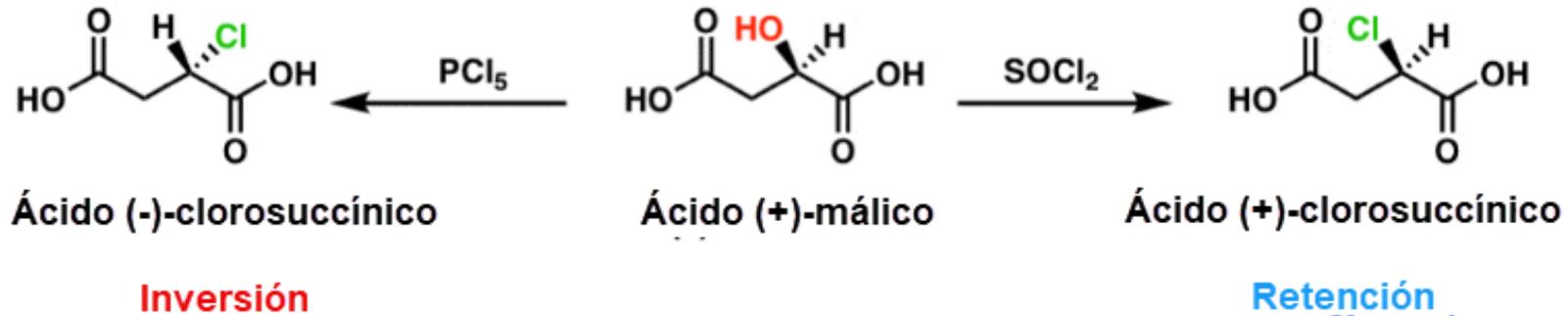
REACCIONES DE ALCOHOLES PARA FORMAR CLORUROS DE ÁLQUILO



Reacción de alcoholes con cloruro de tionilo

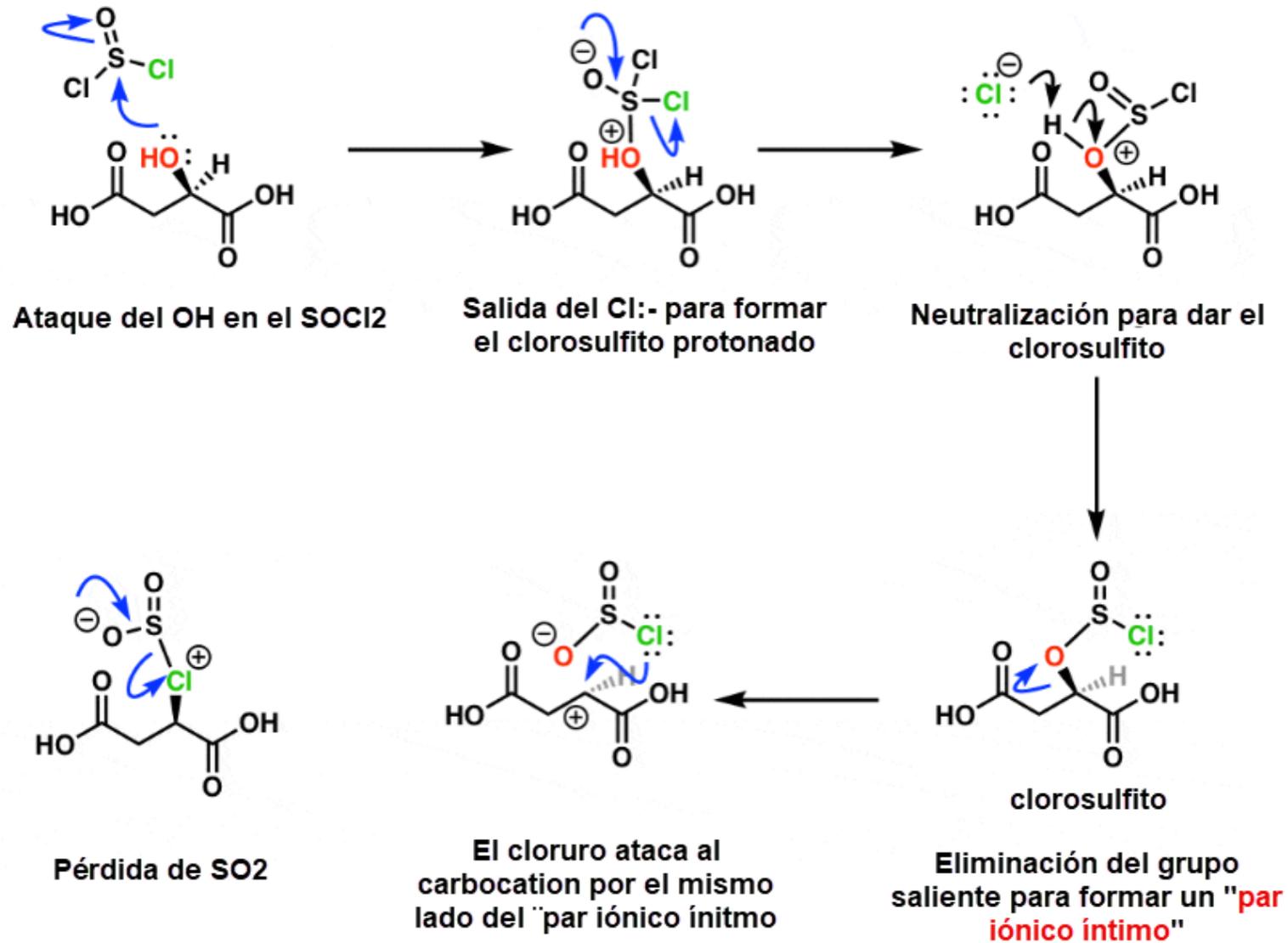


1890 Reporte de Walden



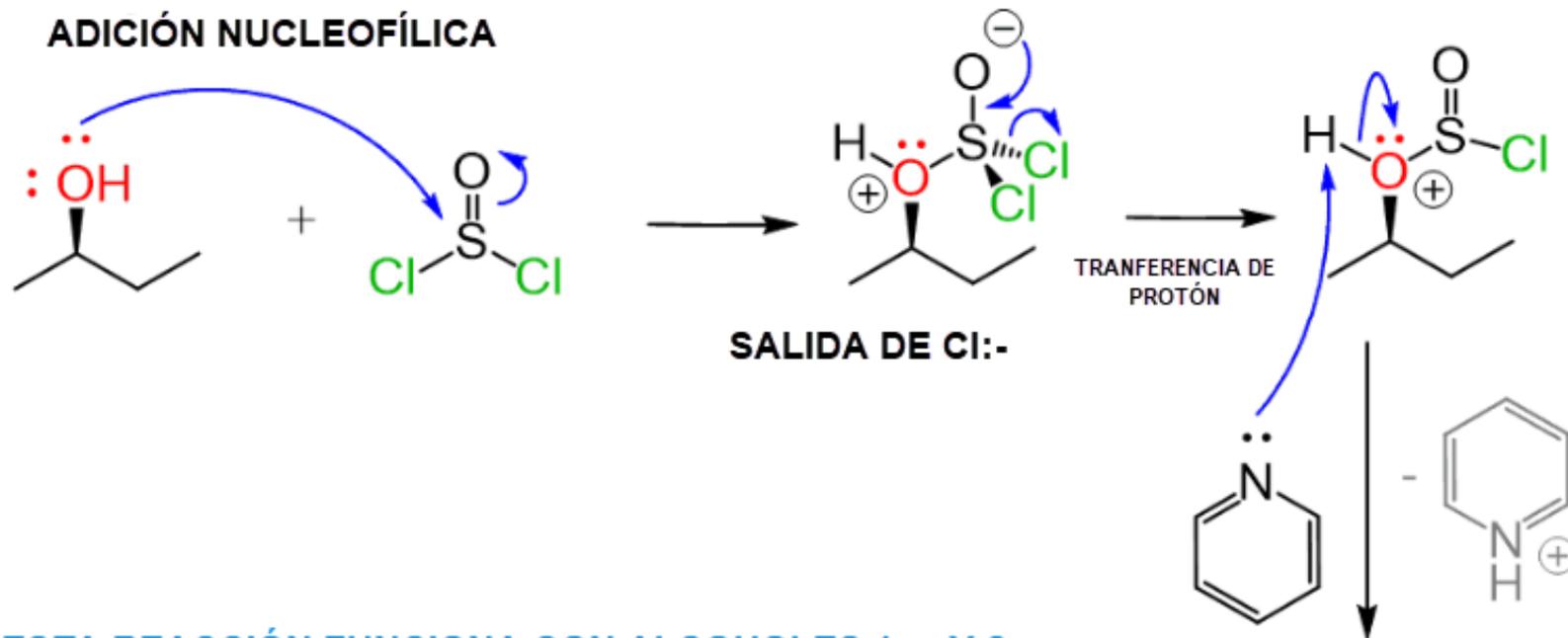
El alcohol reacciona con el SOCl_2 y después de la salida de Cl^- y desprotonación del O, se forma un éster clorosulfito. El enlace C-O se rompe con la salida de Cl^- para formar CO_2 y un par iónico íntimo. El cloruro ataca al carbocatión a través de la misma cara, lo cual da como resultado la retención en la estereoquímica.

¿Por que el SOCl2 da retención de la configuración?



Este mecanismo se conoce como mecanismo S_Ni o "sustitución nucleofílica intramolecular"

REACCIONES DE ALCOHOLES CON SOCl₂ Y PIRIDINA MECANISMO S_N2



ESTA REACCIÓN FUNCIONA CON ALCOHOLES 1os Y 2os



SEMINARIO ASISTENCIA ANQUIMÉRICA

Saroj K. Vohra, George W. Harrington,

Polarographic study of N-nitroso(2-methylamino)acetonitrile rearrangement in an acidic aqueous solution,

Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry,

1983, 158, 175-179,

[https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(83\)80347-7](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(83)80347-7).

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022072883803477>)

ARTÍCULOS SOBRE CINÉTICA QUÍMICA Y REACCIONES DE SUSTITUCIÓN:

Masahiko Ishikawa, Ken-Ichi Okamoto, Jinsai Hidaka, Hisahiko Einaga,

Kinetics and mechanism of substitution reaction with ethylenediamine of coordinated glycinate ligand in

bis(ethylenediamine)glycinatocobalt(III) complex,

Polyhedron, **1986**, 5, 1345-1350. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)83127-7](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)83127-7).



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



ARTÍCULOS SOBRE CINÉTICA QUÍMICA Y REACCIONES DE SUSTITUCIÓN:

Kinetics and Mechanism of Substitution Reactions of Nitrosyltricarboxylcobalt(0)

Erlind M. Thorsteinson and Fred Basolo

Journal of the American Chemical Society **1966**, 88 (17), 3929-3936

DOI: 10.1021/ja00969a008

Kinetics and mechanism of the ligand substitution reaction between aquapentacyanoruthenate(II) and 4-cyanopyridine in the presence of anionic surfactant micelles

Naik, R.M.; Rastogi, R.; Asthana, A.

Transition Met Chem., **2010**, 35:659–665

DOI 10.1007/s11243-010-9377-7



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



<https://www.classcentral.com/course/youtube-7-nucleophilic-substitution-tools-stereochemistry-rate-law-substrate-nucleophile-109602>



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

