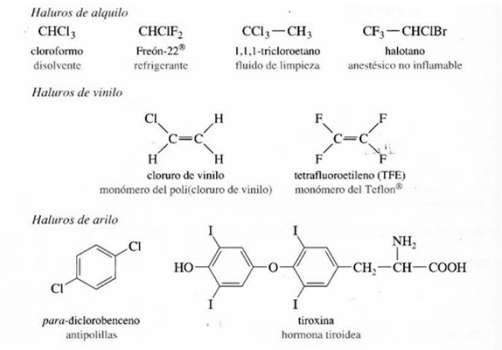
QUÍMICA ORGÁNICA I:

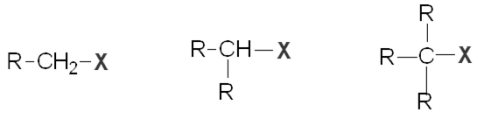
DERIVADOS HALOGENADOS: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA - ELIMINACIÓN

INTRODUCCIÓN

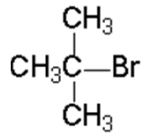


NOMENCLATURA

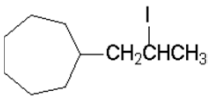
En la nomenclatura de la IUPAC, el halógeno se considera como un sustituyente, con su número localizador, de la cadena carbonada principal. Sólo, en casos especialmente sencillos, los compuestos pueden nombrarse como halogenuros de alquilo.



Primario Secundario Terciario



2-Bromo-2-metilpropano
(bromuro de *ter*- butilo)



(2-Iodopropil)-cicloheptano

trans-1-Bromo-2-clorociclohexano

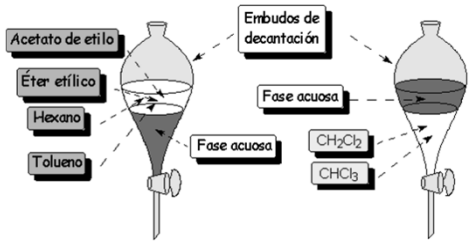
PROPIEDADES FÍSICAS

Los haloalcanos tienen puntos de ebullición mayores que los correspondientes alcanos:

$CH_3(CH_2)_3X$	**(H)**	**-0,5 ºC**
	(F)	**32,5 ºC**
	(Cl)	**78,4 ºC**
	(Br)	**101,6 ºC**
	(I)	**130,5 ºC**

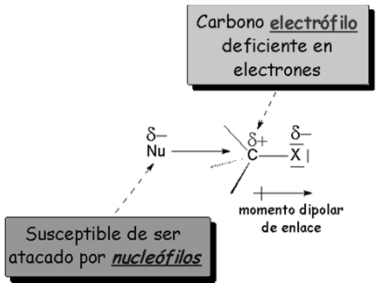
La **polaridad** del enlace carbono-halógeno hace que aparezcan fuerzas intermoleculares dipolo-dipolo más fuertes.

El PEb del correspondiente haloalcano aumenta ya que, al descender, el peso atómico y la polarizabilidad del halógeno aumentan y así lo hacen las fuerzas de London.



PROPIEDADES DE ENLACE

El enlace C-X está muy polarizado y, por ello, el carbono unido al halógeno en un haloalcano es un punto importante de reactividad:



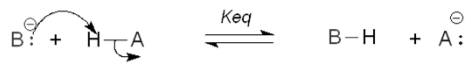
Basicidad - Nucleofilia

La **basicidad** viene determinada por la constante de equilibrio para abstraer un protón.

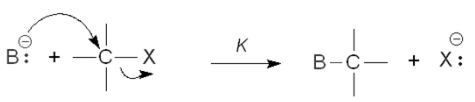
La **nucleofilia** está definida como la velocidad de ataque sobre un átomo de carbono electrofílico para dar sustituciones o adiciones.

En ambos casos, el nucleófilo (o base) forma un nuevo enlace; si este enlace lo forma un protón, ha reaccionado como una base; si el nuevo enlace lo forma con el carbono, ha reaccionado como un nucleófilo.

Basicidad



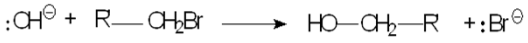
Nucleofilia



SUSTRATO NUCLEÓFILO GRUPO SALIENTE

Conceptos de Nü

Ya conocemos una reacción de este tipo:



El nucleófilo (Nü) es el ión hidróxido y el sustrato, el halogenuro de alquilo.

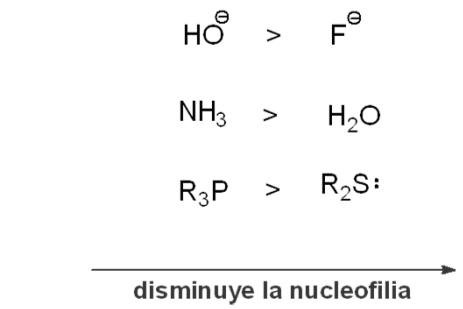
1. Un anión es un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado.

$OH^{\ominus} > H_2O$

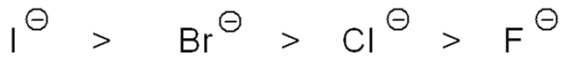
$CH_3COO^{\ominus} > CH_3COOH$

$Cl^{\ominus} > HCl$

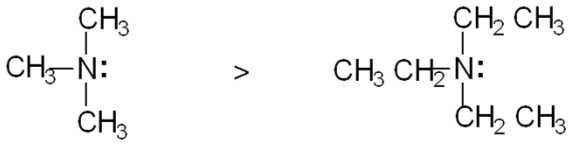
2. La nucleofilia disminuye de izquierda a derecha en la tabla periódica.



3. En el mismo grupo en la Tabla Periódica, el poder nucleofílico aumenta con el número atómico (en agua o etanol).



4. El poder nucleofílico de una especie disminuye con el aumento del impedimento estérico.



5. El poder nucleofílico depende del átomo de la especie aniónica.

$CH_3^{\ominus}$ > $OH^{\ominus}$ > $F^{\ominus}$

Nucleófilos comunes

En general, cuanto más electronegativo es el átomo, menos nucleofílico es.

➢ Algunos Nü comunes ordenados por su carácter nucleofílico decreciente en solventes hidroxílicos (H_2O; EtOH)

nucleófilos fuertes	nucleófilos moderados	nucleófilos débiles
$(CH_3CH_2)_3P:$	$:\ddot{Br}:^-$	$:\ddot{F}:^-$
$^-:\ddot{S}-H$	$:NH_3$	$H-\ddot{O}-H$
$:\ddot{I}:^-$	$CH_3-\ddot{S}-CH_3$	$CH_3-\ddot{O}-H$
$(CH_3CH_2)_2\ddot{N}H$	$:\ddot{Cl}:^-$	
$^-:C\equiv N$	$CH_3C(=O)-\ddot{O}:^-$	
$(CH_3CH_2)_3N:$		
$H-\ddot{O}:^-$		
$CH_3-\ddot{O}:^-$		

Disolventes

Constante dieléctrica

➢ Medida de la habilidad del solvente para aislar cargas opuestas.

➢ A mayor valor de la constante menor interacción entre los iones de cargas opuestas disueltos en el solvente.

Los solventes pueden ser clasificados de acuerdo al valor de la constante dieléctrica.

- ✓ **Polares:** mayor o igual a 15
- ✓ **No-polares:** menor de 15

También pueden ser clasificados en:

- ✓ **Próticos:** Dona un enlace de hidrógeno. Los más comunes contienen el grupo OH.
  - Ejemplos: H_2O – Alcoholes de bajo peso molecular
- ✓ **Apróticos:** No pueden donar enlaces de hidrógeno. No tienen H enlazados en átomos bien electronegativos.
  - Ejemplos: Diclorometano (CH_2Cl_2) – Éter de dietilo

Brown/Foote, Organic Chemistry, 3/e
Table 8.2

Table 8.2 Common Protic Solvents

Solvent	Structure	Dielectric Constant (25°C)
Water	H_2O	79
Formic acid	HCOOH	59
Methanol	CH_3OH	33
Ethanol	CH_3CH_2OH	24
Acetic acid	CH_3COOH	6

Harcourt, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Harcourt, Inc.

Brown/Foote, Organic Chemistry, 3/e
Table 8.3

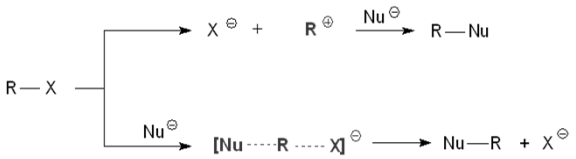
Table 8.3 Common Aprotic Solvents

Solvent	Structure	Dielectric Constant
Polar		
Dimethyl sulfoxide (DMSO)	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{S}CH_3$	48.9
Acetonitrile	$CH_3C{\equiv}N$	37.5
N,N-Dimethylformamide (DMF)	$HC\overset{\overset{O}{\|}}{N}(CH_3)_2$	36.7
Acetone	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$	20.7
Nonpolar		
Dichloromethane	CH_2Cl_2	9.1
Diethyl ether	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	4.3
Toluene		2.3
Hexane	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	1.9

Increasing solvent polarity

Harcourt, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Harcourt, Inc.

En general, se distinguen dos tipos de reacciones de sustitución nucleofílica (alifática):

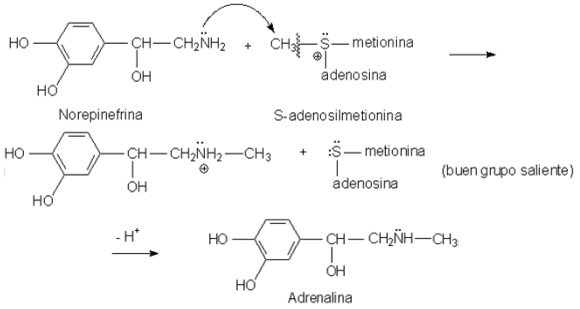


En el primer caso, (**v = k [RX]**), **Reacción S_N1; Sustitución Nucleofílica Unimolecular**.

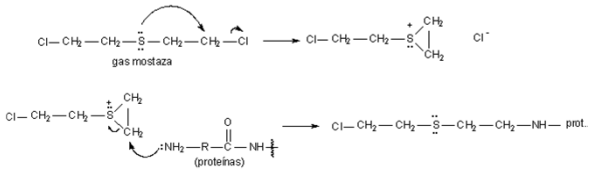
En el segundo caso, (**v = k [RX][Un]**), **Reacción S_N2; Sustitución Nucleofílica Bimolecular**.

Ejemplos

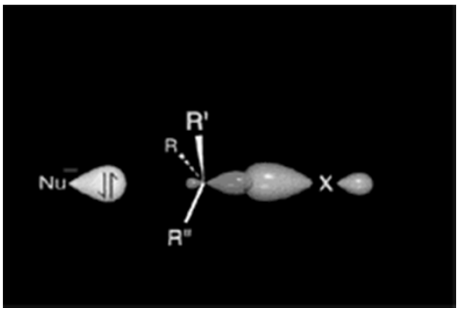
- La formación de adrenalina (epinefrina) es un ejemplo de reacciones de sustitución. Se produce por metilación de la norepinefrina. (**Neurotransmisores**)



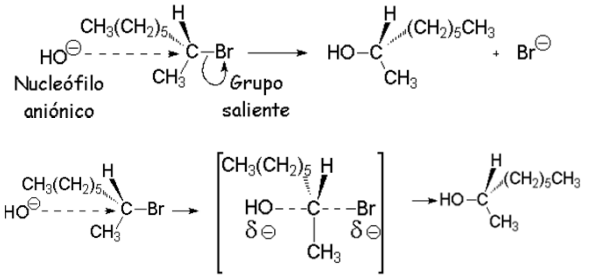
- **Gas mostaza**. Es un compuesto que genera ampollas y quemaduras en la piel y llena los pulmones de líquido, provocando la muerte por asfixia. Se usó durante la primera guerra mundial causando la muerte de 400.000 personas aprox. Produce la alquilación de proteínas (DNA) provocando cambios genéticos irreversibles.



Sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2)



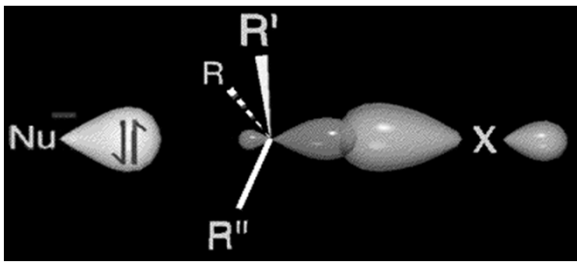
En la reacción del (R)-2-bromooctano con hidróxido, la formación del producto mayoritario, (S)-2-octanol, puede explicarse fácilmente mediante el esquema siguiente:

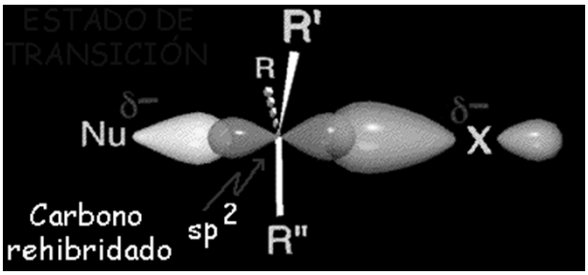


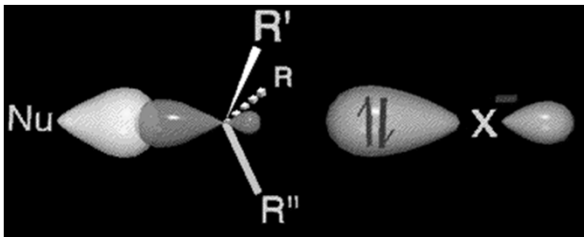
La reacción se puede llevar a cabo con otros nucleófilos sobre sustratos con otros grupos salientes:

Sustrato	Nucleófilo	Producto	G. Saliente
Clorometano	Hidróxido	Metanol	Cloruro
Iodoetano	Metóxido	Etilmetiléter	Ioduro
2-bromobutano	Ioduro	2-iodobutano	Bromuro
1-Iodo-2-metilpropano	Cianuro	3-metilbutanonitrilo	Ioduro
Bromociclohexano	Metilsulfuro	ciclohexil metil tioéter	Bromuro
2-Iodo-4-metilpentano	Amoníaco	…2-(4-metil)pentilamonio	Ioduro
bromometano	Trimetilfosfina	… tetrametil- fosfonio	Bromuro

Cinética, mecanismo y estereoquímica







La facilidad para llevar a cabo una reacción S_N2 depende de:

- La naturaleza del grupo saliente.
- La reactividad del nucleófilo.
- Los factores estéricos de los grupos R.

Grupo saliente

La habilidad de un grupo como buen saliente está en relación inversa con la fortaleza de la base correspondiente.
Un grupo buen saliente debe poseer una basicidad muy moderada.

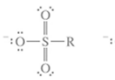
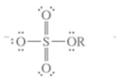
$$A^{\ominus} + H_2O \underset{}{\overset{K_b}{\rightleftharpoons}} HO^{\ominus} + HA$$

Grupo saliente — Ácido conjugado

$$K_b = \frac{[HO^-][HA]}{[A^-]} \qquad pK_b = -\log K_b$$

Grupos salientes comunes

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

Iones	haluros		 sulfonato	 sulfato	fosfato
Moléculas neutras	agua	alcoholes	aminas	fosfinas	

- **El tamaño**:

  Cuanto mayor es el tamaño del átomo que soporta la carga negativa, más dispersada y estable se encuentra ésta y menos básica es la especie.

  Este es el factor que predomina en los haluros:

  mayor tamaño $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ menor tamaño
  base débil $I^- < Br^- < Cl^- < F^-$ base fuerte
  mejor saliente $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ peor saliente

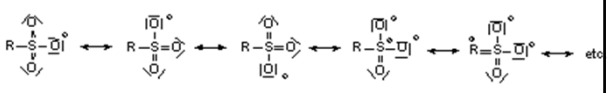
- **La electronegatividad:**

  Comparando átomos de la misma fila del sistema periódico, cuanto mayor es la electronegatividad del átomo que soporta la carga negativa, menos básico y mejor grupo saliente.

  mal saliente $F^- > HO^- > NH_2^- > CH_3^-$ pésimo saliente

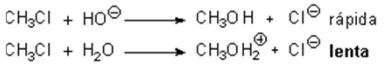
- **La deslocalización por resonancia**:

  La resonancia permite la deslocalización de la carga y su estabilización. Por ello los sulfonatos son bases muy débiles y buenos grupos salientes.

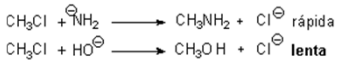


Nucleofilia y Solvatación

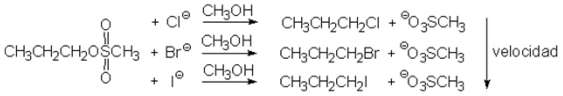
• **La carga:** Entre un par de nucleófilos que contienen el mismo átomo reactivo, la especie con carga negativa neta es la más reactiva:

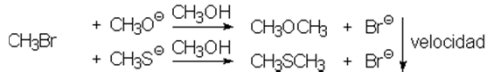


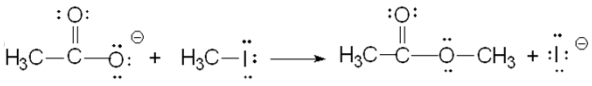
• **La electronegatividad:** La nucleofilia aumenta al disminuir la electronegatividad del átomo reactivo:



• **La solvatación:** La solvatación, es decir, la interacción entre el nucleófilo y el disolvente, modifica e invierte incluso la relación aparente nucleofilia-basicidad.

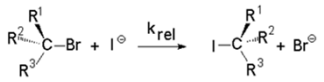






Disolvente	Velocidad Relativa
MeOH	1
DMF	10^7

Efectos Estéricos



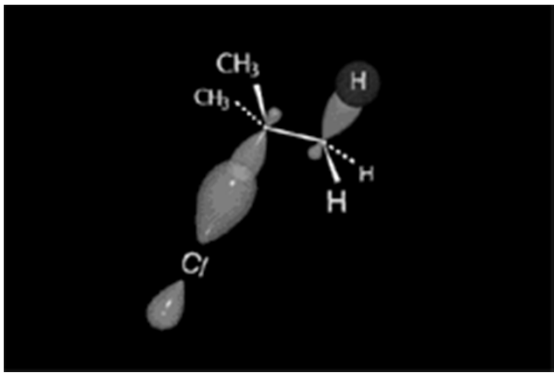
R^1	R^2	R^3	k_{rel}
H	H	H	145
H	H	CH_3	1
H	CH_3	CH_3	$7.8 \cdot 10^{-3}$
CH_3	CH_3	CH_3	$< 5 \cdot 10^{-4}$
H	H	CH_2CH_3	0.80
H	H	$CH_2CH_2CH_3$	0.82
H	H	$CH(CH_3)_2$	$3.6 \cdot 10^{-3}$
H	H	$C(CH_3)_3$	$1.3 \cdot 10^{-5}$

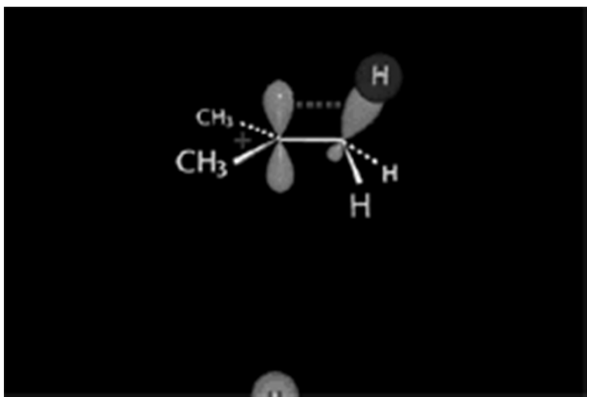
Estereoquímica

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

Las reacciones S_N2 son estereoespecíficas.

Sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1)





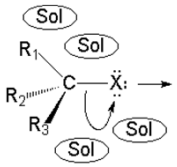
La facilidad para llevar a cabo una reacción S_N1 depende de:

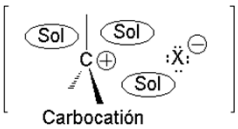
1. Efectos de la estructura del sustrato

2. Efectos del grupo saliente

3. Efectos del disolvente

El enlace C-Br del 2-bromooctano está muy polarizado hacia el bromo, más electronegativo. La presencia del solvente polar puede provocar la ruptura de este enlace. Los iones resultantes quedarán más o menos separados por el solvente.

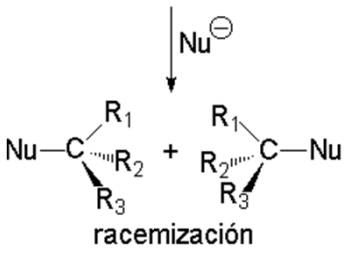




Carbocatión intermedio **plano**

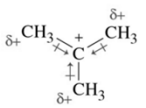
El carbocatión formado es plano. El carbono está hibridado sp^2. El orbital p vacío, perpendicular al plano del carbocatión, puede ser atacado con igual probabilidad por sus dos lóbulos.

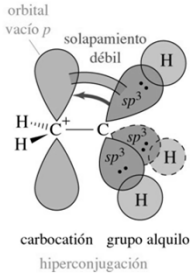
El ataque del nucleófilo por un lado u otro da lugar a los dos enantiómeros posibles. Como el ataque a un lado u otro tiene igual probabilidad de darse, los enantiómeros se producen en igual proporción, obteniéndose una mezcla racémica.



Efecto inductivo e hiperconjugación

estabilidad del carbocatión:
3° > 2° > 1° > $^{+}CH_3$

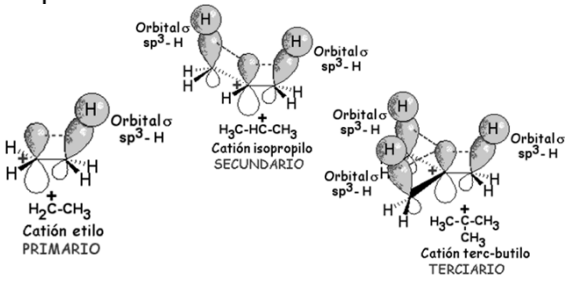




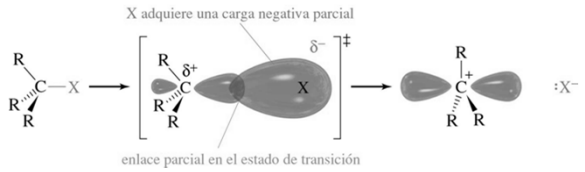
Carbocationes

$CH_3CH_2CH_2\overset{\oplus}{C}H_2$ < $CH_3CH_2\overset{\oplus}{C}HCH_3$ < $(CH_3)_3\overset{\oplus}{C}$

primario < secundario < terciario

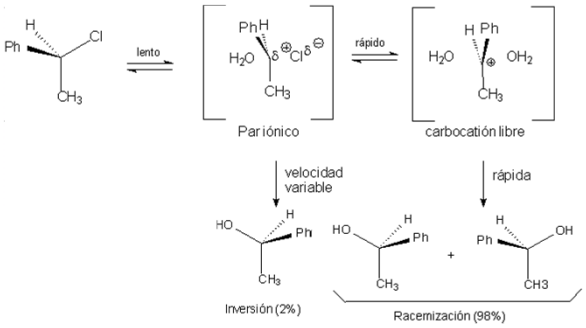


Estado de transición

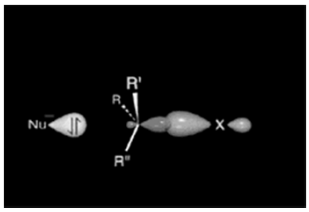


El estado de transición se asemeja al carbocatión.

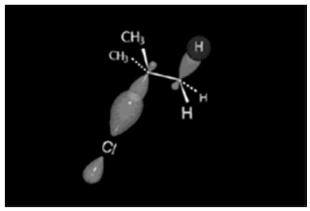
Mecanismo sugerido a través del par iónico



S_N2

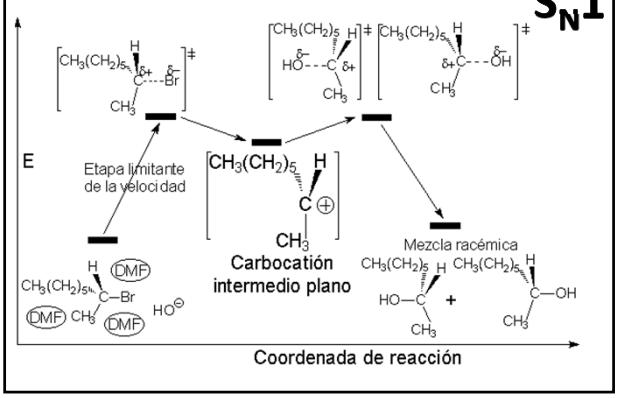


S_N1

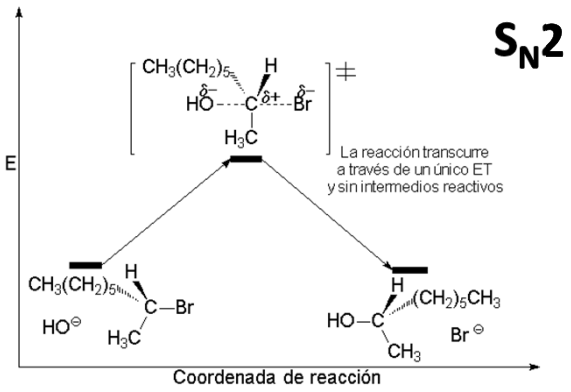


Los perfiles de energía de ambos procesos S_N1 y S_N2 son:

S_N1



S_N2

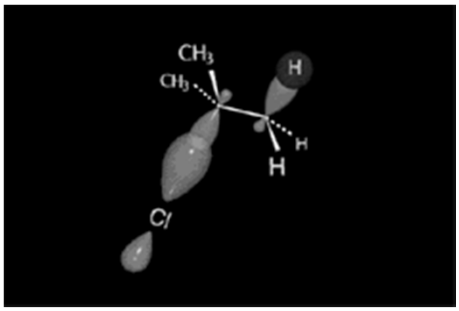


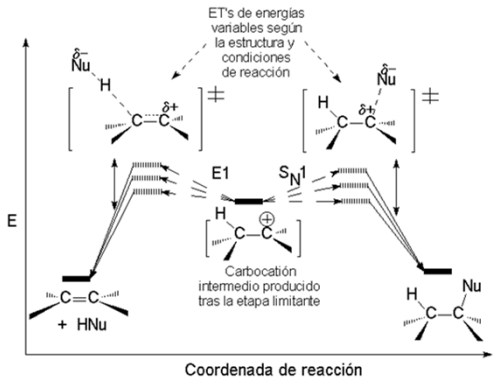
Competencia (S_N1) / (S_N2)

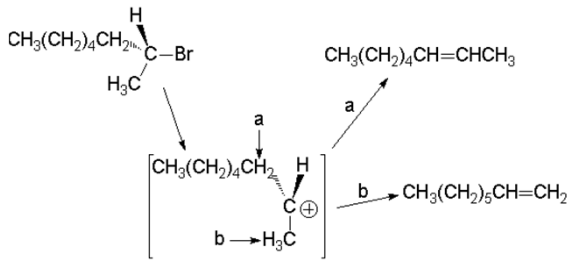
S_N1	S_N2
Los solventes polares favorecen la S_N1.	Los disolventes polares dificultan la S_N2.
El intermedio carbocatión tiene una carga neta y se estabiliza por solvatación. El ET se parece más al carbocatión que a los reactivos y disfruta de esta estabilización parcialmente.	El ET tiene un desarrollo de cargas mínimo y no se favorece especialmente por la polaridad del disolvente. Sin embargo, el nucleófilo puede estar solvatado por un disolvente polar y dificultarse el mecanismo S_N2
La presencia de grupos salientes buenos favorece la S_N1.	La presencia de grupos salientes buenos favorece la S_N2.
La fortaleza del nucleófilo no afecta a la velocidad de la S_N1.	La fortaleza del nucleófilo aumenta la velocidad de la S_N2.
La sustitución en el carbono reaccionante favorece la S_N1.	La sustitución en el carbono reaccionante impide la S_N2.

R-X	S_N1	S_N2
metil	Nunca se da en solución.	Muy rápida con buenos nucleófilos y buenos grupos salientes.
primario	Nunca se da en solución.	Igual al anterior. Difícil cuando el carbono contiguo está ramificado.
secundario	Lenta. Se acelera con un buen grupo saliente y en solventes próticos.	Lenta. Se acelera con una concentración alta de un buen nucleófilo y en solventes apróticos.
terciario	Muy rápida, sobre todo en solventes polares próticos y con buenos grupos salientes.	Extremadamente lenta.

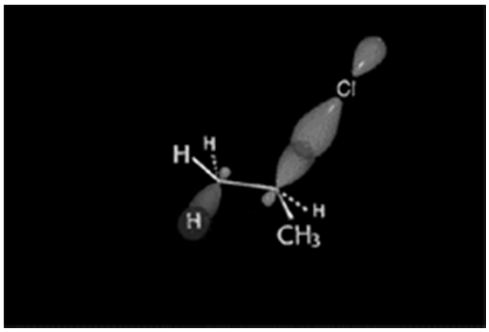
Eliminación unimolecular E1

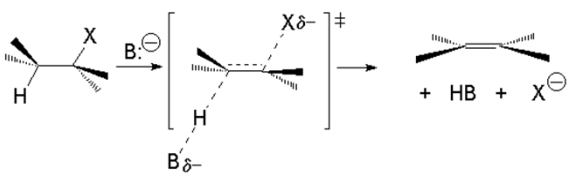




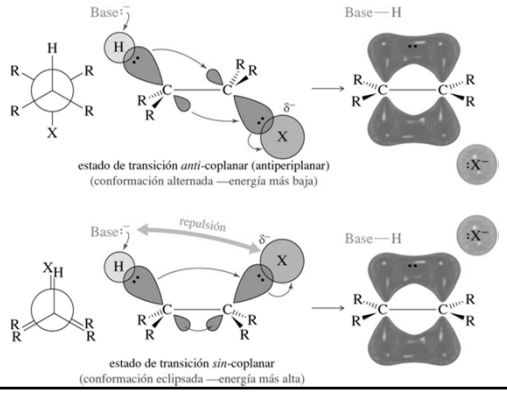


Eliminación bimolecular E2

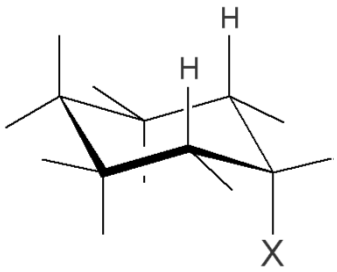


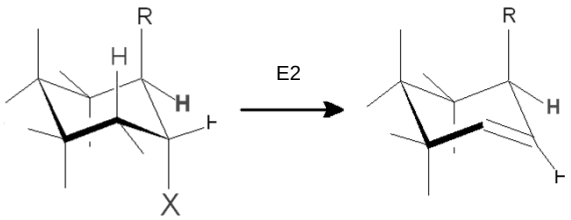


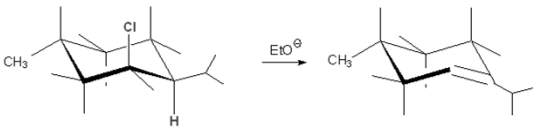
Estereoquímica



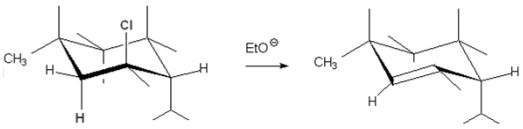
Reacciones E2 en anillos de ciclohexano







Cloruro de neomentilo 3-menteno

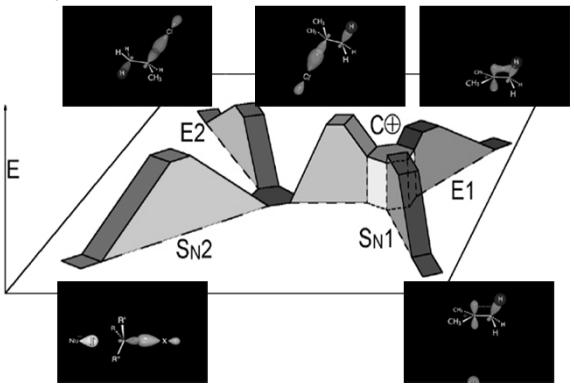


Cloruro de mentilo 2-menteno

Comparación entre E2 y E1

	E2	E1
Cinética	Segundo orden	Primer orden
Estereoquímica	Se necesita un estado de transición anti-coplanar	Sin geometría especial
Sustrato	3º > 2º > 1º	3º > 2º
Base	Se necesita una base fuerte	Funcionan con bases débiles
Grupo Saliente	Se necesita un buen grupo saliente	Se necesita un buen grupo saliente
Disolvente	Amplia variedad de disolvente	Disolvente ionizante
Transposiciones	No son posibles	Comunes

Competencia eliminación-sustitución

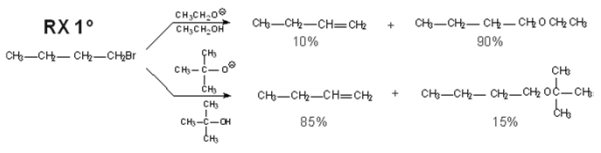


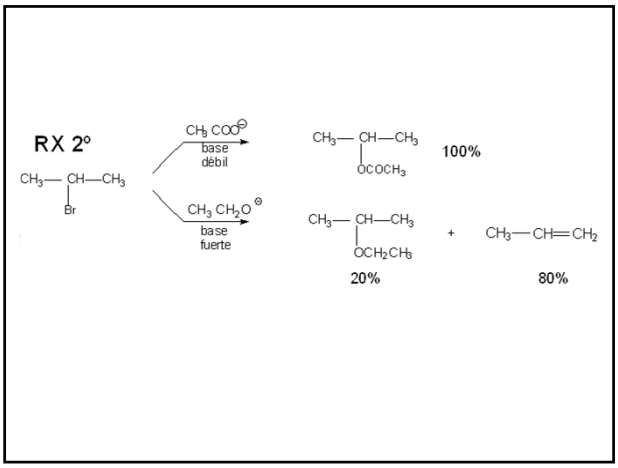
	Nu débil Base débil	Nu fuerte Base débil	Nu fuerte Base fuerte	Nu fuerte Base fuerte (impedidos)
Grupo saliente	H_2O	I^-, Br^-, RS^-, N_3^-, $RCOO^-$, PR_3	HO^-, CH_3O^-, EtO^-, H_2N^-	$(CH_3)_3CO^-$, $[(CH_3)_2CH]_2N^-$
Metil	No reacciona	S_N2	S_N2	S_N2
Primario no impedido	No reacciona	S_N2	S_N2	E2
Primario ramificado	No reacciona	S_N2 lenta	E2	E2
Secundario	S_N1 lenta, E1	S_N2	S_N2 S_N1, E1, E2	E2
Terciario	S_N1, E1	S_N1, E1	E2	E2

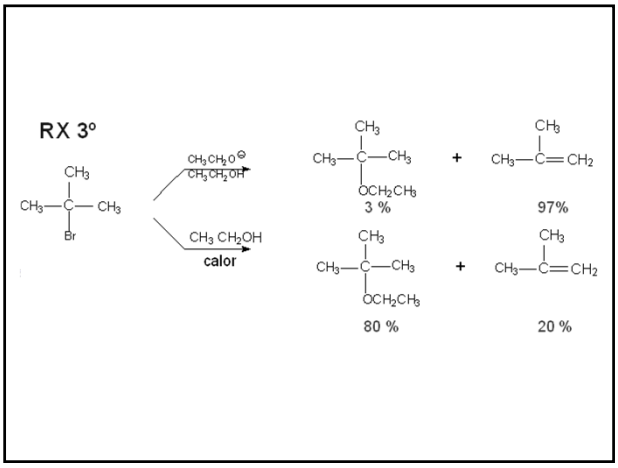
Resumen de reacciones

Se debe considerar el sustrato y el nucleófilo (base). Un sustrato primario reaccionará vía S_N2 con un nucleófilo fuerte; pero si además es base fuerte hay que considerar la eliminación (E2), que estará favorecida con un mayor impedimento estérico en el sustrato o con un mayor volumen de la base.

En sustratos secundarios o terciarios disminuye la posibilidad de S_N2 y aumenta la E2 con bases fuertes: en estos mismos sustratos si el nucleófilo es débil, se favorece la S_N1 acompañada de un poco de E1.




RX 2º
base débil
base fuerte
100%
20%
80%


RX 3º
calor
3 %
97%
80 %
20 %