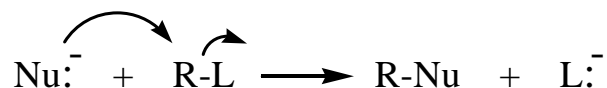


Tema 3 Sustitución Nucleofílica a carbono saturado. Usos sintéticos.

3.1 MECANISMO Y ESTEREOQUÍMICA.

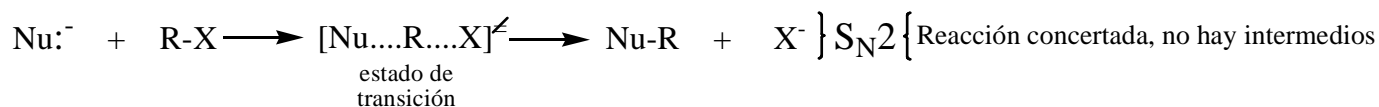
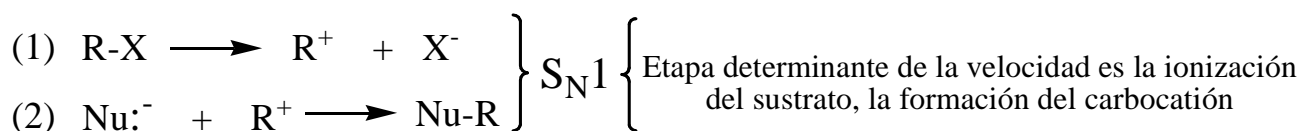
Todas las reacciones que encajan en esta clasificación se caracterizan por la presencia de un nucleófilo que reemplaza a un sustituyente (grupo saliente) sobre un átomo saturado.



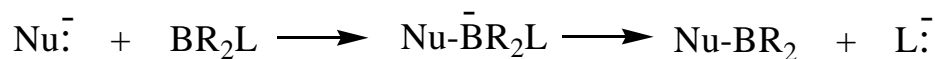
Las principales variables mecanísticas están asociadas con los cambios en el tiempo de estos dos procesos. Son imaginables tres vías:

- 1) Reacción en dos etapas: Ruptura del viejo enlace y formación del nuevo.
- 2) Reacción en dos etapas: Formación del nuevo enlace y ruptura del viejo.
- 3) Reacción en una etapa: Formación y ruptura simultáneas o concertadas.

Hay que destacar que la primera y la tercera son posibles a carbono saturado.

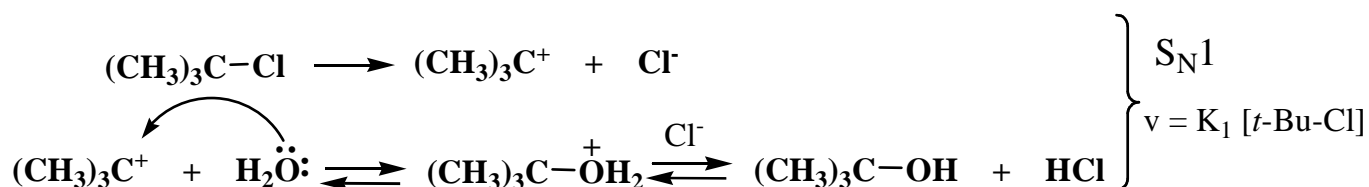


En la segunda no es posible cuando hablamos de carbono saturado, ya que tiene su capa electrónica completa y para formar un nuevo enlace, primero tiene que producirse una ruptura, pero este proceso puede darse en el caso del boro trivalente.



- Mecanismo S_N1.

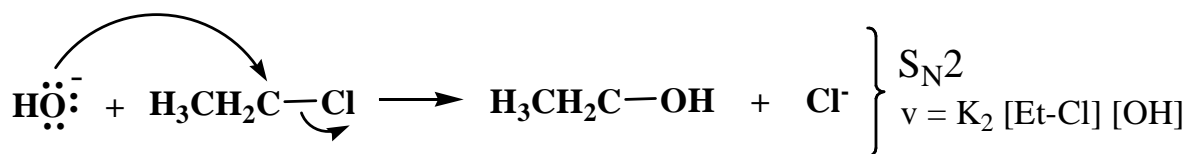
Un buen ejemplo sería la siguiente solvólisis :



La reacción se dice que es S_N1 es decir sustitución nucleofílica unimolecular, reacción de primer orden, reacción en dos pasos: ionización y adición.

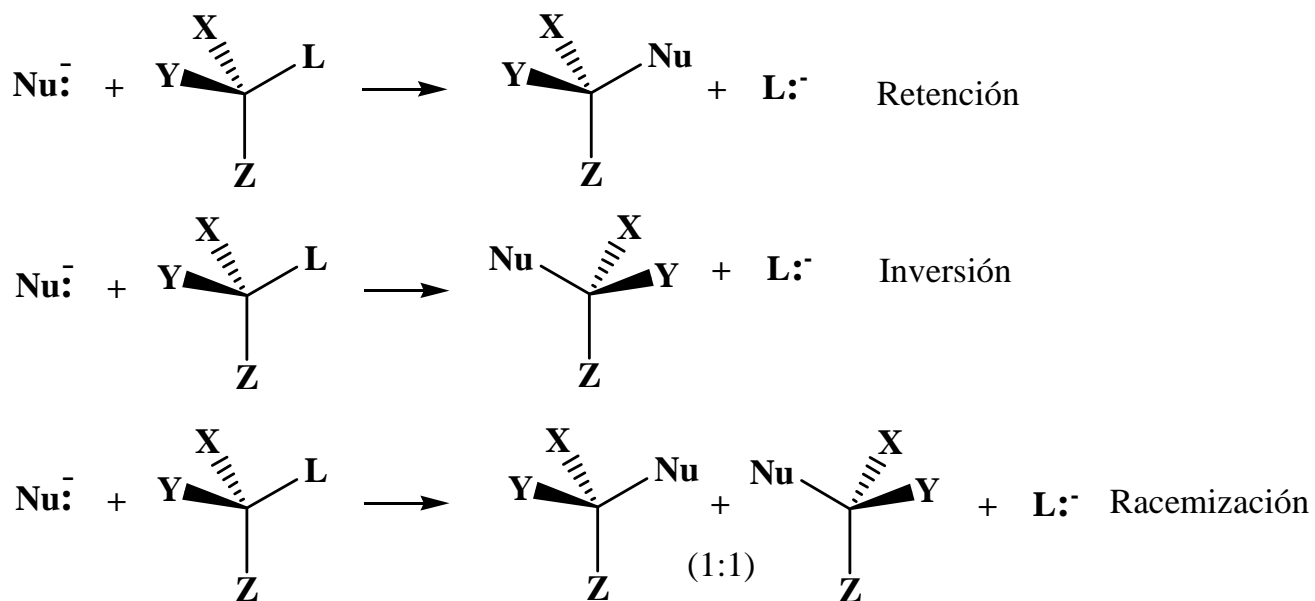
- Mecanismo S_N2.

Un buen ejemplo sería la solvólisis del cloruro de etilo, es necesario en presencia de NaOH.

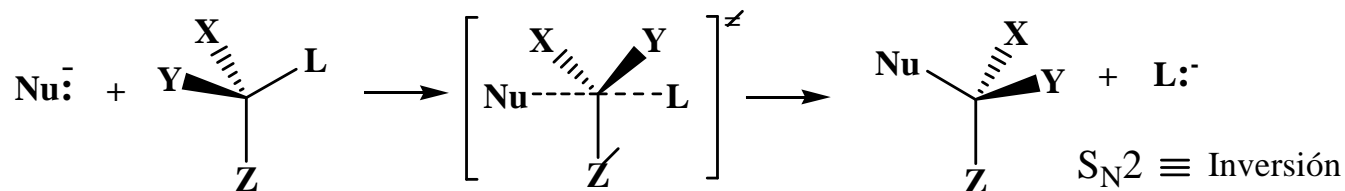


La velocidad de reacción depende de la concentración de cloruro de etilo y de sosa lo que indica que la reacción es de segundo orden.

Si el sustrato de partida es ópticamente activo, cuando la reacción se produce sobre el átomo de carbono asimétrico, tres cursos estereoquímicos son posibles: retención, inversión o racemización.

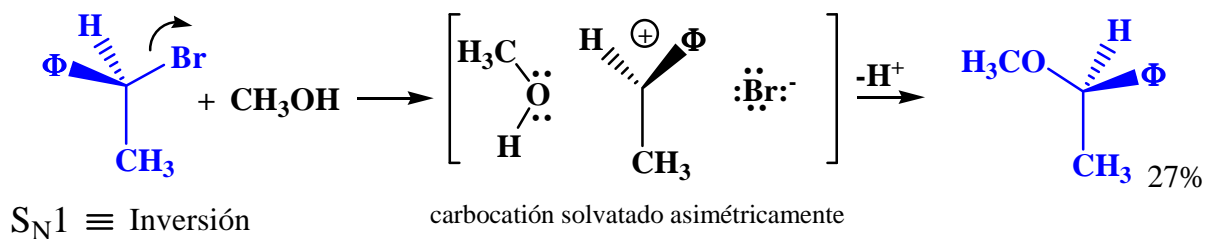
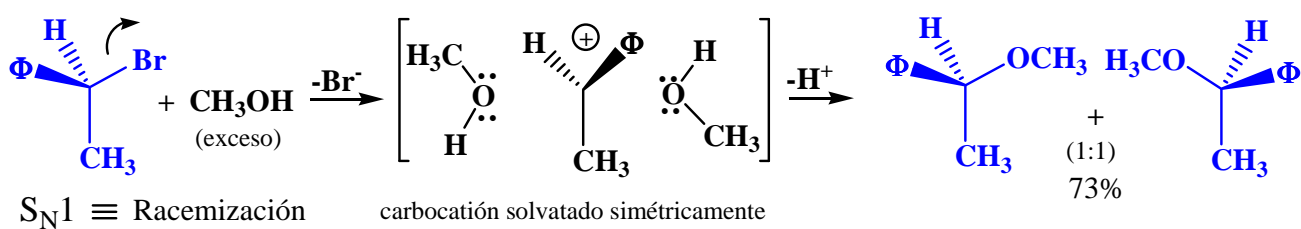
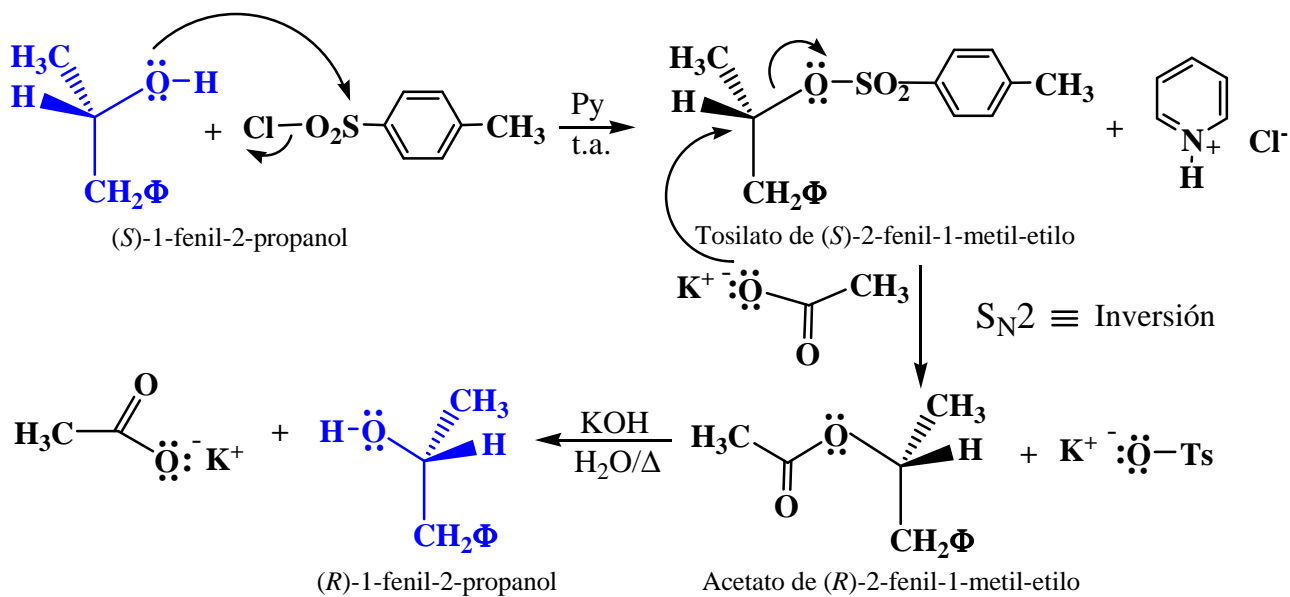


En la S_N2 la reacción es concertada lo que implica que en el estado de transición la formación y ruptura son simultáneas y por lo tanto son altamente estereoselectivas y van con inversión de configuración predominante.



En la S_N1 la reacción es en dos etapas, en las que intervienen carbocationes como intermedios.
“No siempre el curso estereoquímico es racemización”.

Ejemplos:



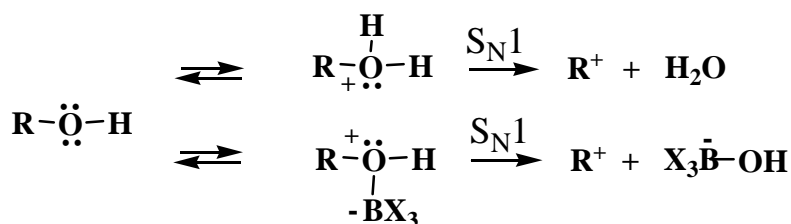
3.2 REACTIVIDAD RELATIVA.

El curso de la sustitución nucleofílica sobre un carbono saturado se ve afectado por muchos factores: La naturaleza del nucleófilo o del grupo saliente, el medio de reacción (disolvente) las condiciones (temperatura, concentración,...) pueden determinar a menudo la distribución de productos y el mecanismo por el cual transcurre la reacción.

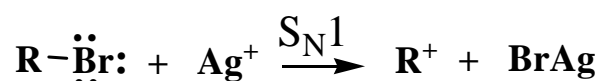
a) El grupo saliente. Los mejores grupos salientes son los más capaces de acomodar los electrones enlazantes originales. Ejemplo las bases conjugadas de ácidos fuertes ($pK_a < 5$), muy estables, son los mejores grupos salientes.

En las S_N1 , donde el átomo de oxígeno pertenece al grupo saliente, este se compleja primero con un protón o ácido de Lewis, con lo que el grupo saliente es neutro.

Grupo Saliente buenos	pKa del ácido conjugado
$p\text{-CH}_3\text{-}\Phi\text{-SO}_3^-$	< 0
I^- ó Br^- ó Cl^-	< 0
H_2O	< 0
R_2S	< 0
$\text{F}_3\text{C-CO}_2^-$	0.2
H_2PO_4^-	2
$\text{H}_3\text{C-CO}_2^-$	4.8



La catalisis electrofílica aumenta enormemente la velocidad de ionización lo que favorece la S_N1 , (por ejemplo la ionización de alcoholes y éteres por ácidos de Lewis, ionización de haluros por uso de catión plata).

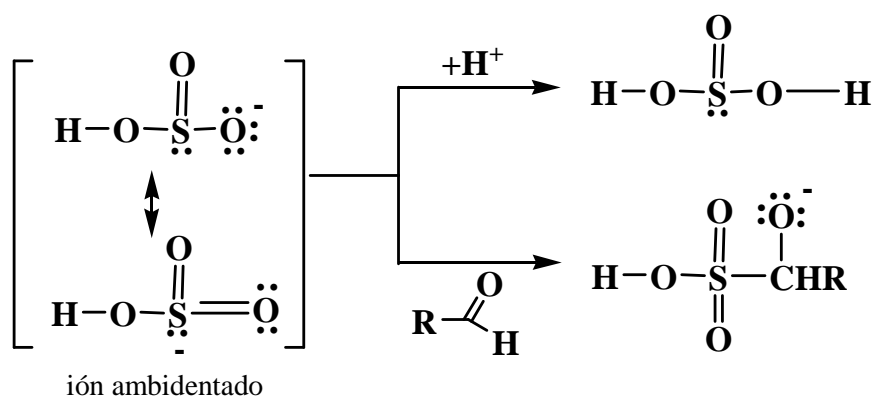


b) El nucleófilo.

Los buenos nucleófilos son buenos dadores de electrones y por lo tanto buenas bases de Lewis. La nucleofilidad y la basicidad van unidas dentro de la misma fila del sistema periódico.



Ejemplo: El oxígeno es más básico y el azufre es más nucleofílico.

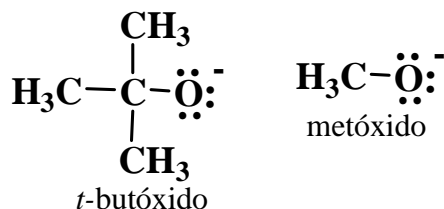


La correlación de nucleofilia con basicidad no es exacta, son dos reacciones distintas:

Basicidad, es un fenómeno de equilibrio que mide la reactividad frente a los protones (en H₂O).

Nucleofilia, es un fenómeno de velocidad de reacción con un átomo de carbono (cinética), generalmente en disolventes no acuosos.

El tamaño y forma es otra variable importante.



En el ejemplo, el primero es un mal nucleófilo ya que es voluminoso y se producen interacciones estéricas en la sustitución nucleofílica.

c) El lugar de la sustitución.

Haciendo un estudio de las velocidades de reacción, los resultados indican que las reacciones S_N1 están favorecidas sobre sustratos terciarios ya que el paso determinante de la reacción es la formación del carbocatión.

O por efectos de resonancia donde las reacciones S_N2 están favorecidas sobre sustratos primarios ya que los efectos estéricos son importantes.

Si el átomo de carbono sobre el que va a ocurrir la reacción, forma parte de un compuesto cíclico, hay que tener en cuenta, también factores conformacionales.

Ejemplo: S_N1 ó S_N2 sobre anillos de tres o cuatro miembros, se ven más desfavorecidos que sobre los análogos sustratos acíclicos, ya que aumenta la tensión angular.

- En anillos de cinco miembros: La S_N2 , idem a los análogos acíclicos, mientras que la S_N1 , están favorecidas ya que al formar un carbocatión sobre el anillo, el ángulo de enlace aumenta a 120° , y disminuyen las interacciones.
- En anillos de seis miembros: La S_N1 , idem a análogos acíclicos, el anillo está exento de tensión. En la S_N2 , esta desfavorecida, el acercamiento del nucleófilo, aumenta las interacciones no enlazantes.
- En anillos de siete a diez miembros: La S_N2 , idem a análogos acíclicos. En la S_N1 , esta favorecido al marcharse el grupo saliente por lo que disminuye las interacciones no enlazantes intramoleculares.

d) Efectos del disolvente.

La polaridad del disolvente indicará la facilidad del medio para acomodar cargas.

Las S_N1 se ven favorecidas en disolventes polares, que estabilizan el carbocatión intermedio.

En la S_N2 la polaridad también influye sobre el mecanismo, ya que se pueden dar:

- a) Sustrato neutro y nucleófilo cargado, en el estado de transición se dispersa la carga y por lo tanto disminuye la polaridad del disolvente lo que favorece la reacción.

- b) Sustrato y nucleófilo neutros lo que implica estado de transición cargado por lo que el disolvente más polar favorece la reacción.
- c) Nucleófilo y sustrato cargados, es decir se destruye carga en el estado de transición por lo que hay una disminución de la polaridad y favorece la reacción.

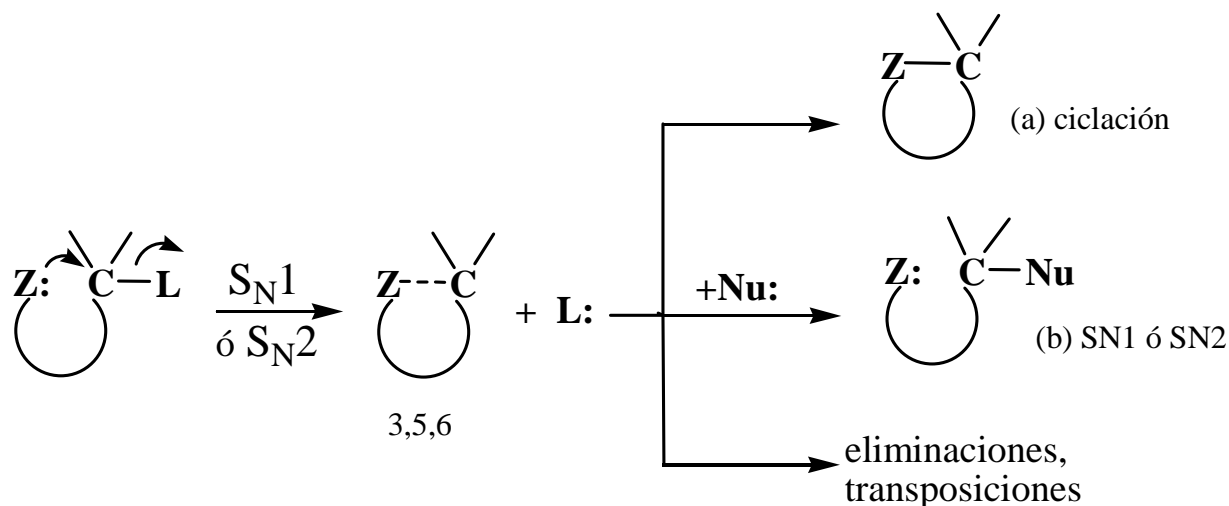
El que un disolvente sea prótico o aprótico infuye en la reactividad:

- a) Los disolventes próticos (MeOH, EtOH,..) complejan a través del oxígeno, cationes; y a través del hidrógeno, aniones por formación de puentes de hidrógeno, ya que solvatan mejor al nucleófilo, y será más difícil que se libere de parte de la esfera de solvatación para reaccionar.
- b) Disolventes apróticos (DMSO, DMF, HMPT,..), solvatan iones pero no forman puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis, es decir que el nucleófilo esta más libre para reaccionar, al estar menos solvataado se ven favorecidas las reacciones de sustitución nucleofílica.

Mecanismo	$R-L \rightarrow R^+ \xrightarrow{Nu^-} R-Nu \quad S_N1$	$R-L + Nu^- \rightarrow R-Nu + L^- \quad S_N2$
Cinética	Primer Orden	Segundo orden
Nucleofilia del reactivo	No afecta a la velocidad	Afecta a la velocidad
Estructura del C saturado	Estabilización por resonancia $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$	Impedimento estérico desfavorable $1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$
Disolvente	Favorecida por disolventes polares	Polaridad afecta poco. El enlace por puente de "H" inhibe el Nu
Estereoquímica	Racemización	Inversión
Condiciones de reacción	Generalmente ácidas	Generalmente básicas
Reacciones competitivas	Eliminación y transposición	Eliminación

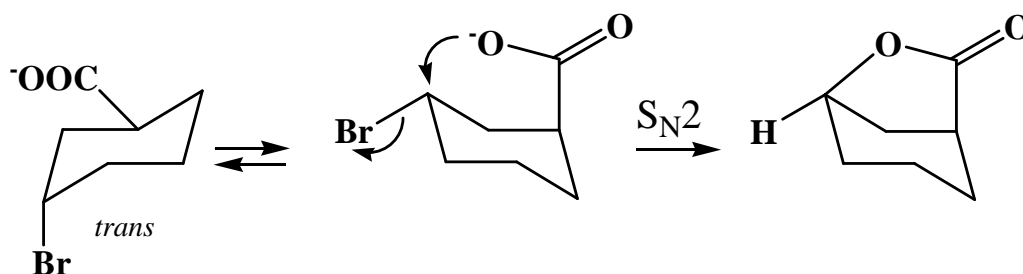
3.3 PARTICIPACIÓN DE GRUPOS VECINOS Y CICLACIONES.

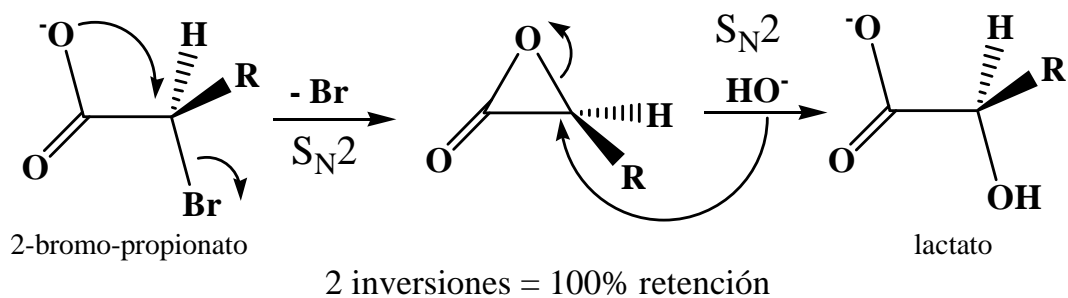
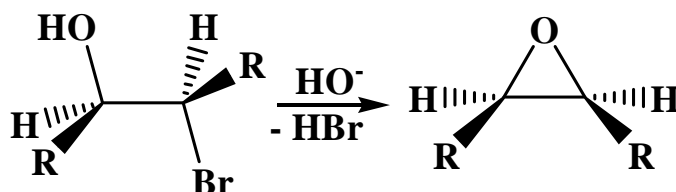
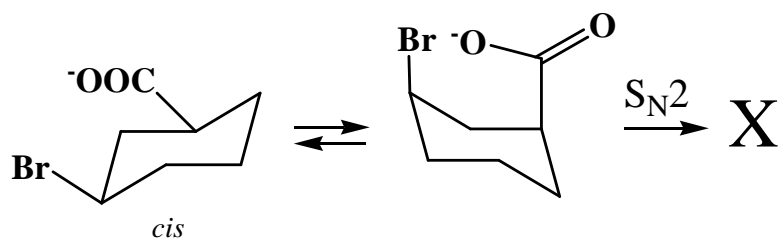
Si existe un segundo grupo funcional presente en la molécula sustrato, puede participar en la reacción de sustitución siempre que cumpla dos requerimientos: El grupo debe poseer un par de electrones (Nu:), y el átomo que porta el par de electrones debe estar a una distancia favorable del carbono donde ocurra la sustitución nucleofílica: tres, cinco o seis átomos.



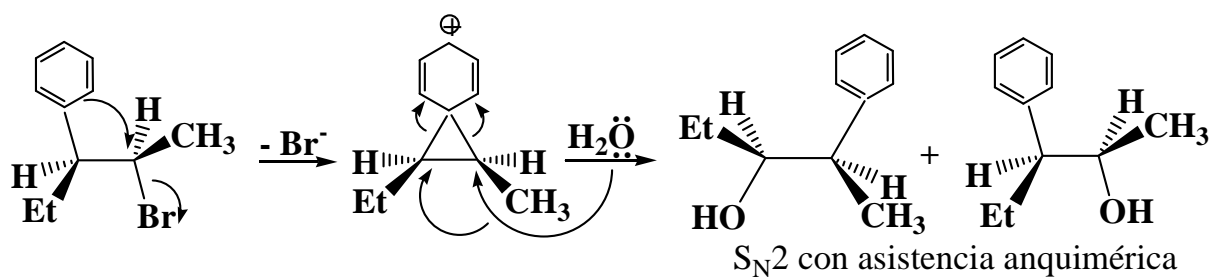
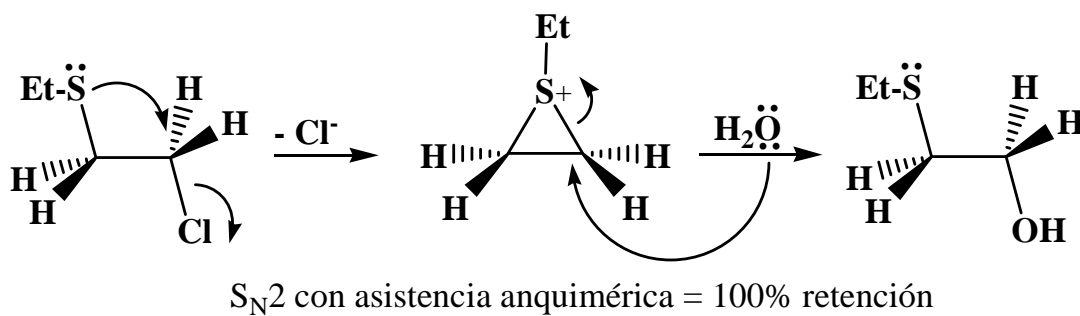
El par de electrones del grupo funcional interno actúa de nucleófilo, para producir una sustitución nucleofílica intramolecular.

En los siguientes casos podemos observar que en dos de ellos, la reacción transcurre con inversión, en otro la reacción no ocurre, mientras que en el cuarto caso, la reacción transcurre con retención, ya que tienen lugar dos sustituciones nucleofílicas consecutivas, ambas obligadas geoméricamente a ser inversiones.



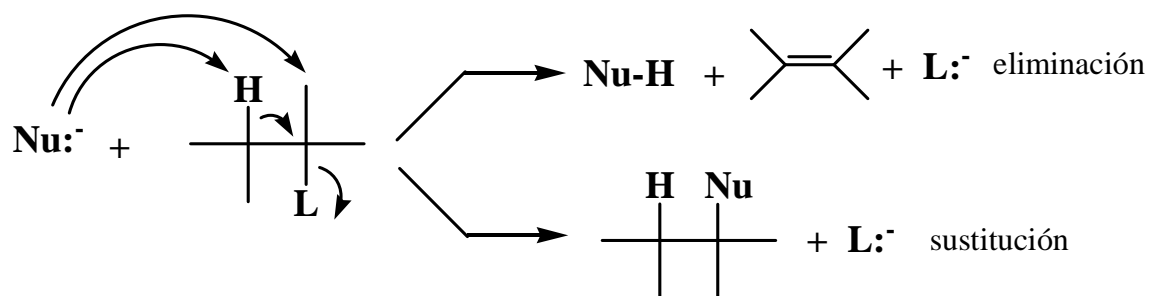


Participación de un átomo de la misma molécula da lugar a una participación de grupos vecinos o asistencia anquimérica.

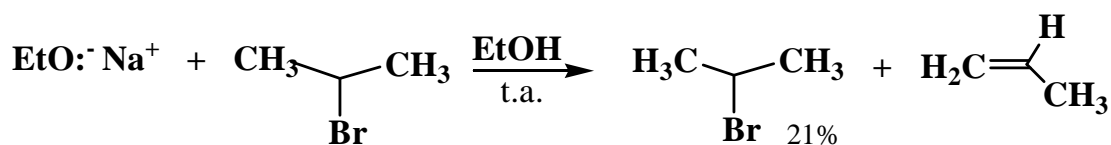


3.4 REACCIONES COMPETITIVAS.

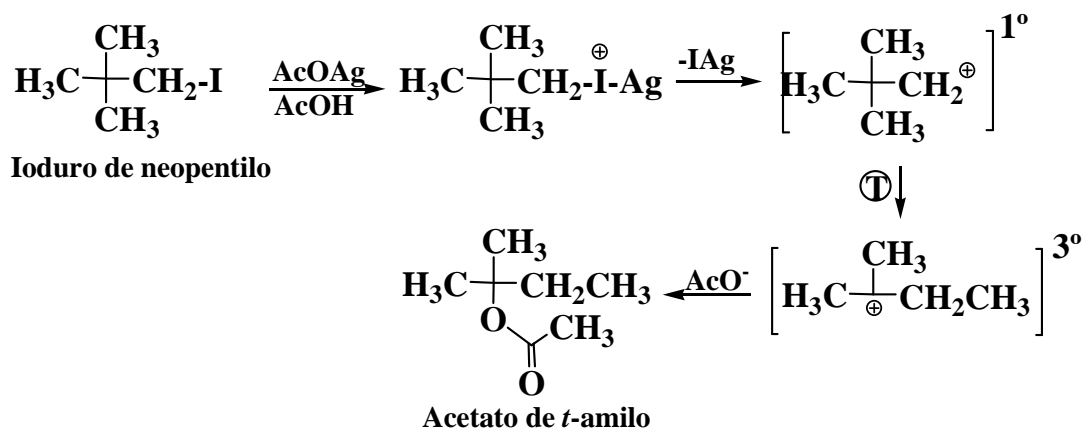
Junto con la sustitución nucleofílica pueden darse reacciones adicionales: eliminación y transposición.

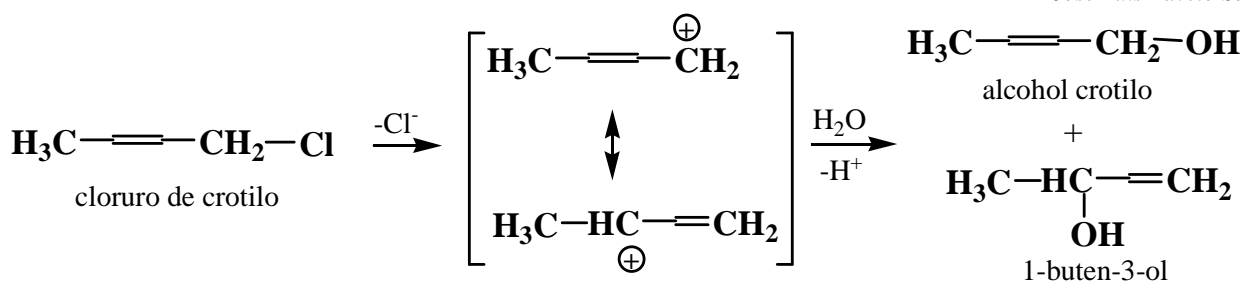


La eliminación, es una reacción que compite con la sustitución, ocurre si el sustrato tiene en β al grupo saliente un hidrógeno lábil y además el nucleófilo, tiene mucho carácter básico, o el impedimento estérico favorece esta reacción frente al desplazamiento.



Las reacciones tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ frecuentemente dan reagrupamientos, debido a consideraciones termodinámicas.





3.5 USOS SINTÉTICOS: FORMACIÓN DE ENLACES C-O y C-S

Cuando se utilizan para la sustitución nucleofílica, átomos de oxígeno o azufre como nucleófilos, sobre átomos de carbono saturado, abrimos una vía sintética hacia la obtención de alcoholes (R-OH), éteres (R-OR'), ésteres (R-O-COR'), tioles (R-SH), sulfuros (R-S-R'), y otros compuestos.

- **Sustitución por H₂O.**

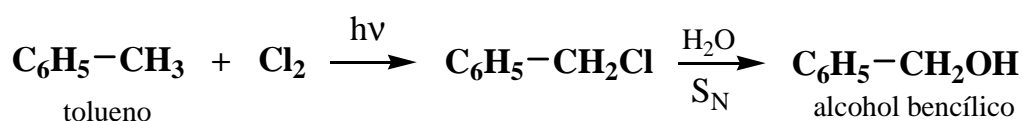
Métodos para obtener ROH: - Reducción de carbonilos.

- Adición de organometálicos a carbonilos.

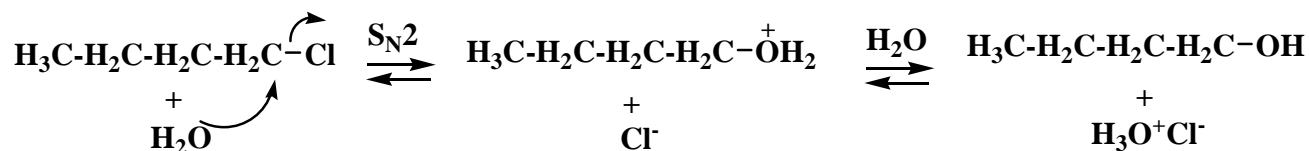
- Adición de H₂O a dobles enlaces.

También podría considerarse sustitución nucleofílica por H₂O de grupos salientes como: -X; -SO₃R, -COR (pero como estos derivan de los alcoholes, no tienen mucha utilidad).

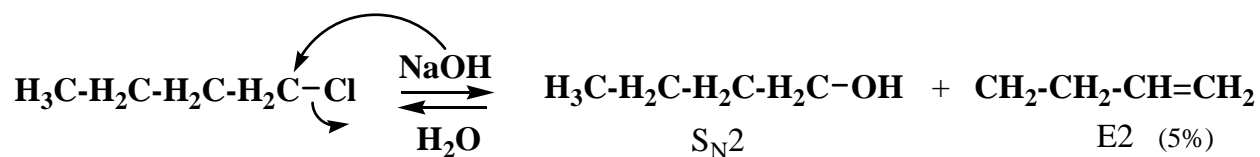
Industrialmente sólo se usan en la hidrólisis de haluros de alquilo que se preparan de forma barata de los hidrocarburos correspondientes.



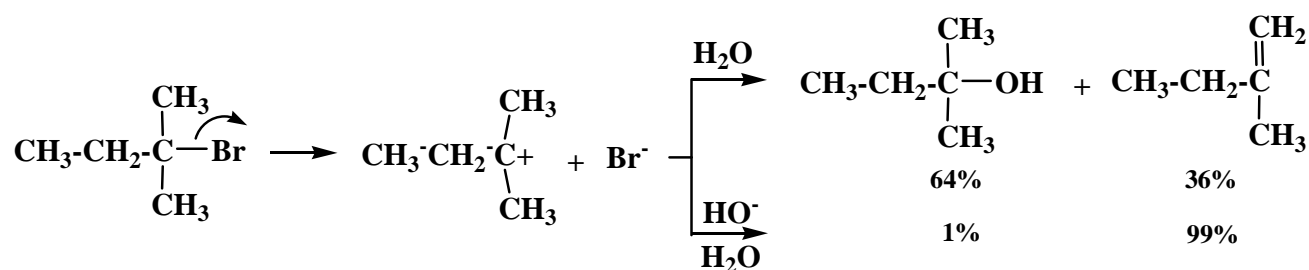
La S_N2 de halogenuros de alquilo primarios con H₂O es muy lenta.



Nucleófilos como el ion hidróxido en vez del agua, dan sustituciones nucleofílicas más rápidas, pero al ser buena base, compite la eliminación:



La S_N1 de halogenuros de alquilo terciarios con agua dan competencia de S_N / eliminación. Con ion hidróxido dan prácticamente eliminación.

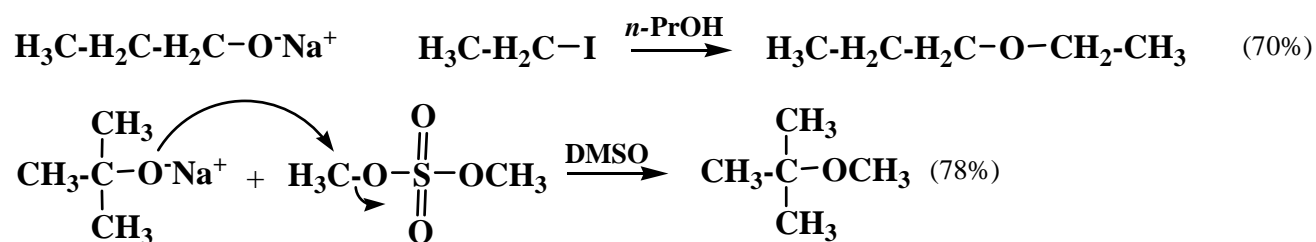


- Sustitución por ROH.**

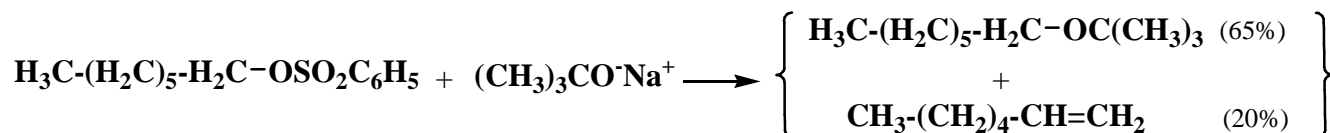
Métodos de obtención de éteres.

Aunque la reacción con ROH como nucleófilo, en condiciones neutras, suele ser satisfactoria, generalmente es preferible el uso de alcóxido sódico como nucleófilo, los cuales se forman fácilmente del alcohol con sodio metálico.

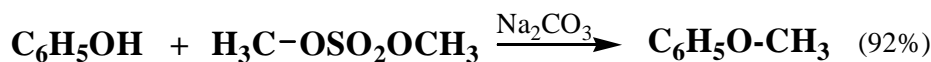
El tratamiento de halogenuro de alquilo con alcóxido sódico da lugar de manera irreversible al correspondiente éter, “Síntesis de Williamson”.



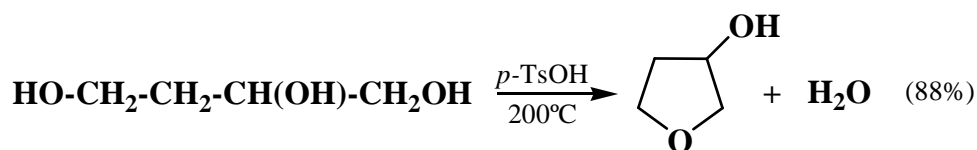
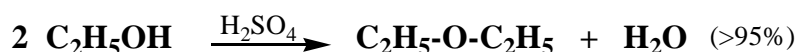
Los disolventes polares apróticos: DMSO, DMF,...., aumentan la nucleofilidad y aumentan el rendimiento de la sustitución nucleofílica.



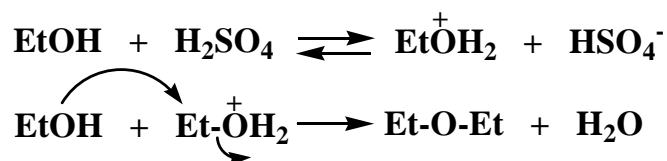
Para obtener éteres fenólicos, no es necesario bases fuertes, con una débil es suficiente, dado que los fenoles son más ácidos que los alcoholes.



Para obtener éteres simétricos se utiliza la deshidratación de alcoholes en medio ácido y calor.

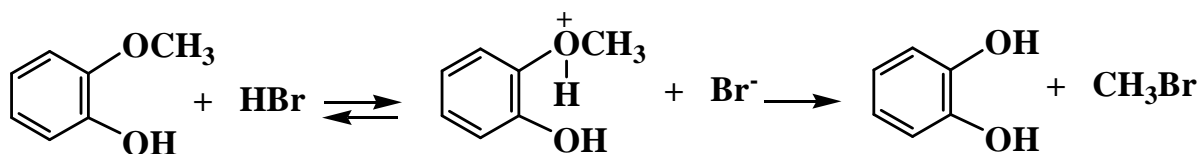


Mecanismo:

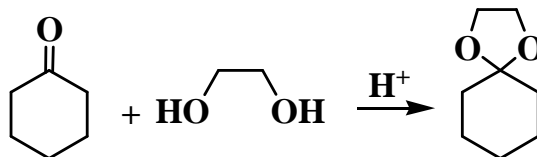


Los éteres son muy estables, por eso reaccionan sólo:

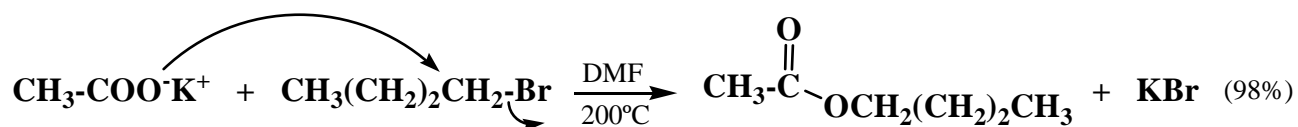
- Con HI o HBr concentrado y calor.



- Forman acetales y cetales (grupos protectores de carbonilos estables en medio básico, y eliminables en medio ácido).

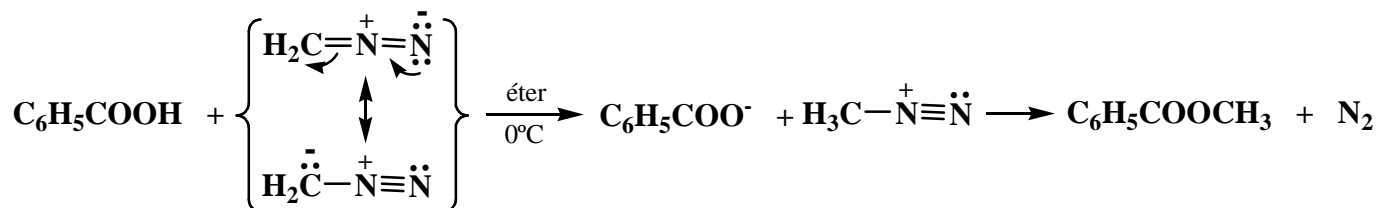


- **Sustitución por R-COO⁻.** Método de obtención de ésteres.
- ✓ Alquilación de la sal del carboxílico con RX ó R-OSO₃R'.

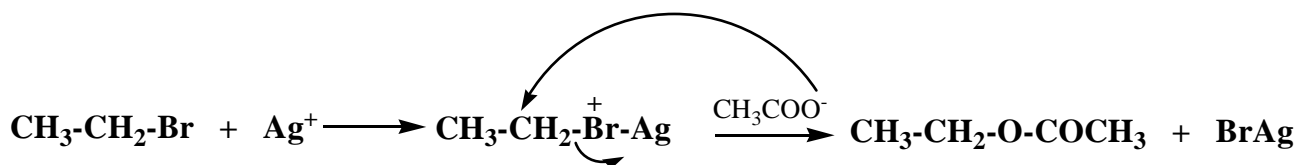


Se utilizan disolventes polares apróticos.

- ✓ Para obtener ésteres metílicos se utiliza el diazometano a partir del correspondiente ácido.

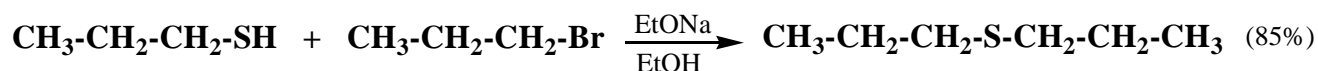


- ✓ Alquilación del carboxilato en presencia de sales de plata, mediante S_N1.



- **Sustitución por nucleófilos de azufre.**

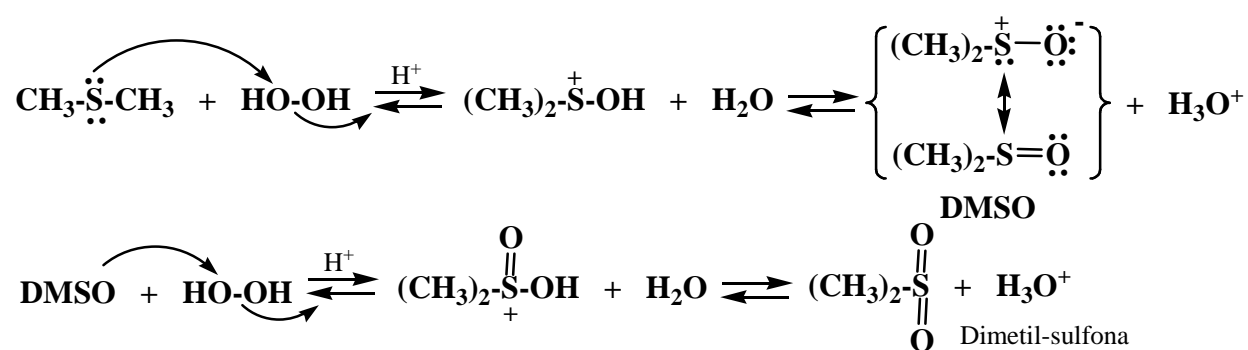
Los tioles (R-SH) son buenos nucleófilos para preparar sulfuros mediante una reacción similar a la de Williamson.



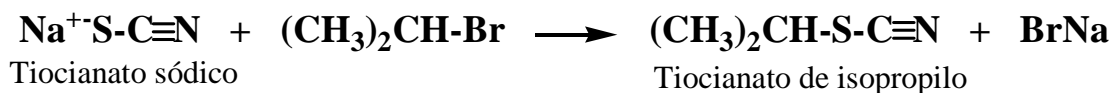
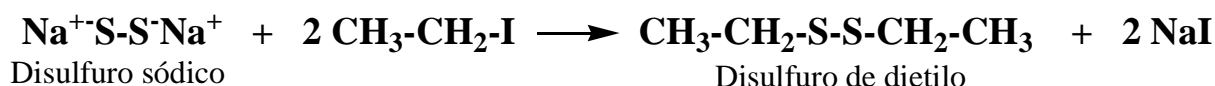
Los sulfuros (R-S-R') son buenos nucleófilos para preparar sales de sulfonio (sólidos).



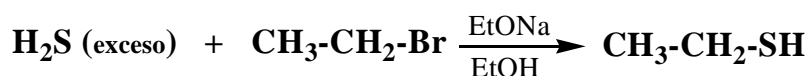
Los sulfuros (R-S-R') pueden oxidarse en presencia de H₂O₂ para dar sulfóxidos o sulfonas.



Nucleófilos inorgánicos de azufre dan sustitución nucleofílica para generar compuestos orgánicos de azufre.



Nucleófilos tales como el H₂S en exceso se utilizan para preparar tioles (se pone exceso para evitar que el tiol resultante a su vez se alquile y de el sulfuro).

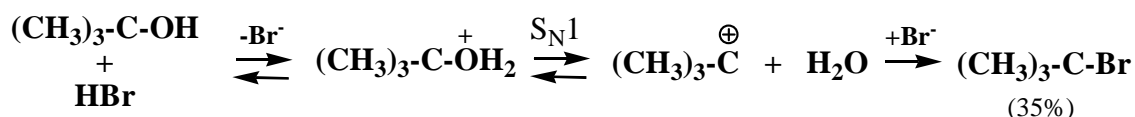
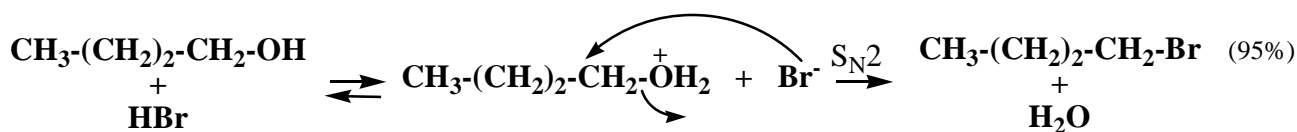


3.6 USOS SINTÉTICOS: FORMACIÓN DE ENLACES C-X.

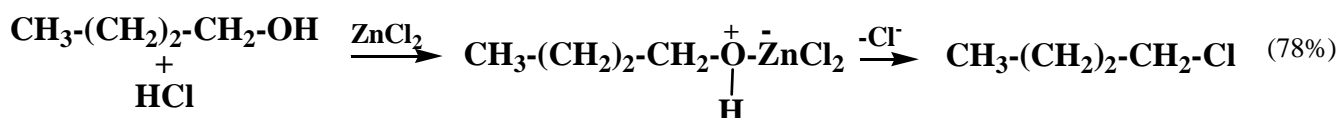
Existen tres métodos de obtención de halogenuros de alquilo (R-X):

- Sustitución nucleofílica de alcoholes.
- Adición de halógenos (X₂) o halogenuros de hidrógeno (HX) a dobles enlaces.
- A partir de hidrocarburos (R-H) por halogenación fotoquímica.

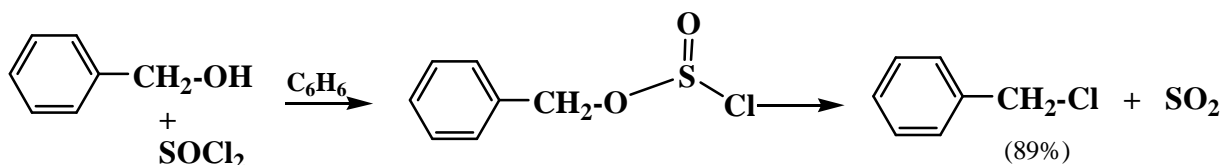
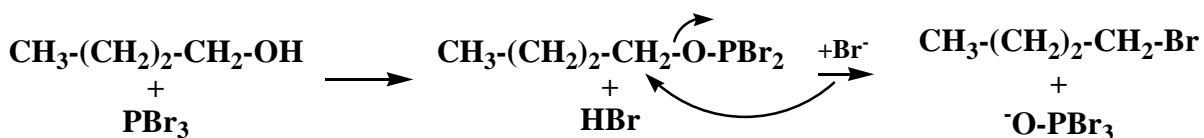
El nucleófilo es HX:

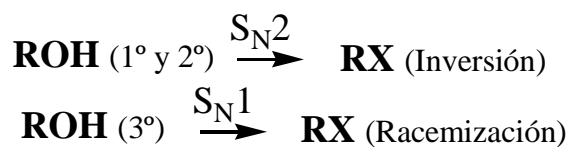


Como el HCl es un ácido más débil que el HBr, a menudo la reacción de protonación se acelera en presencia de un ácido de Lewis.

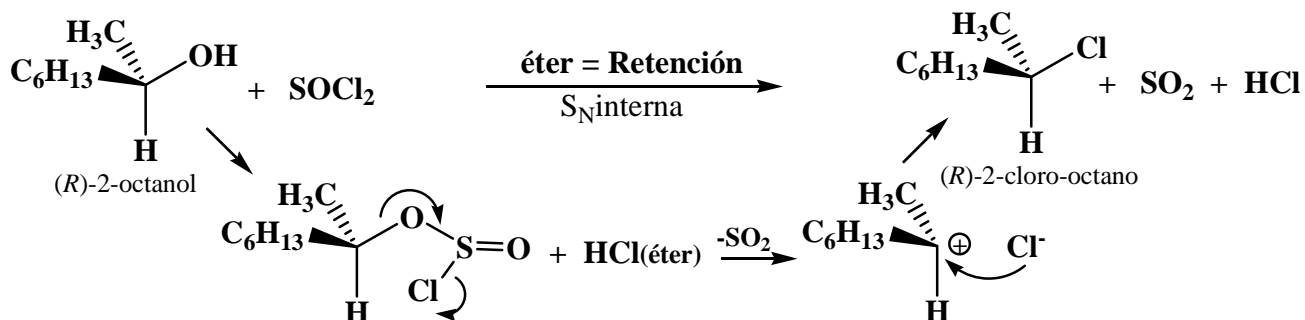


El nucleófilo es Cl₂SO ó PX₃. Para preparar RX desde ROH el primer paso consiste en la transformación del ROH en un éster inorgánico y desplazamiento del mismo con el haluro.

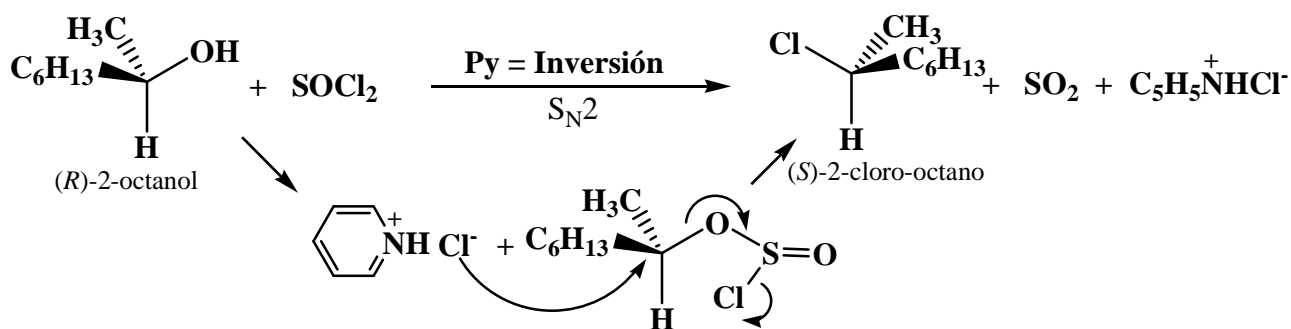




Sin embargo, con Cl_2SO , dependiendo de las condiciones de reacción puede variar el curso estereoquímico.



El éter es un disolvente poco polar, poco favorable a la separación de cargas, y el carbocatión y el haluro se atraen formando un par iónico.



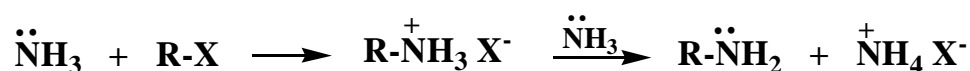
En este último caso, el ácido clorhídrico está como cloruro de piridinio y atacará por la cara posterior del clorosulfito, dando lugar al producto de inversión.

3.7 USOS SINTÉTICOS: GENERACIÓN DE ENLACES C-N Y C-P.

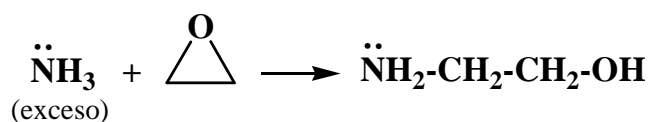
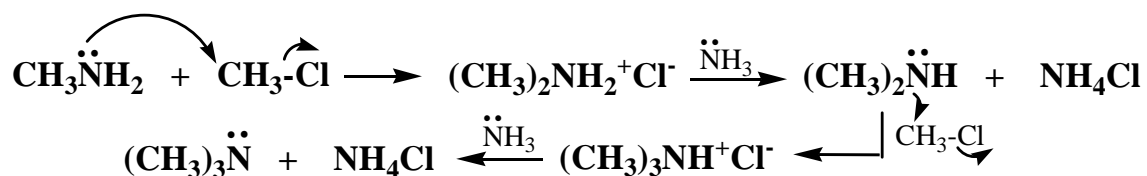
Existen tres métodos de obtención de aminas:

- Sustitución nucleofílica mediante NH_3 u otras aminas.
- Reducción de amidas RCONH_2 .
- Reducción de nitrilos RCN .

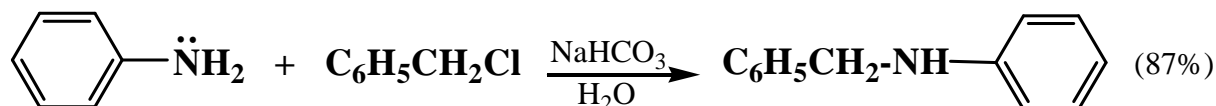
El nucleófilo es NH_3 y otras aminas. Para obtener aminas primarias:

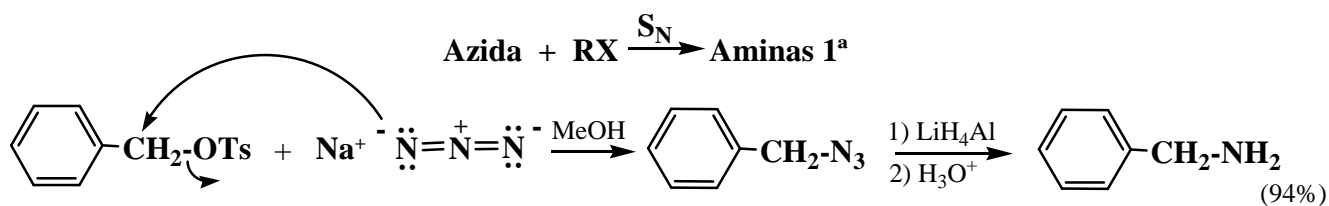


Se añade un exceso para captar el HCl y evitar alquilación posterior de la amina obtenida. Si no añadimos exceso, tendremos una mezcla de aminas primarias, secundarias y terciarias.

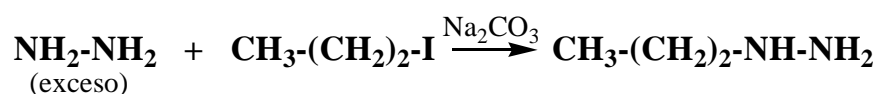


Puede obtenerse una amina concreta, sin mezclas, sólo con poner en el medio una base que capte el exceso de ácido.

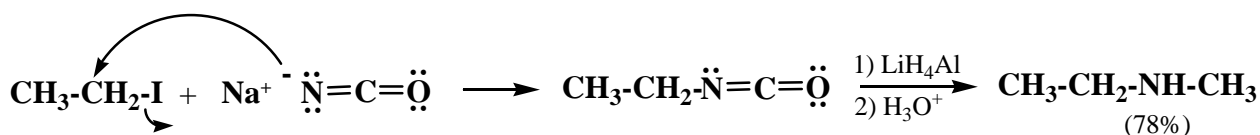




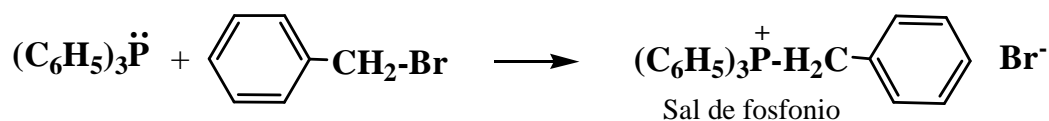
- Hidrazina: Se alquila con facilidad y controlando las cantidades de reactivo, podemos controlar el producto de alquilación.



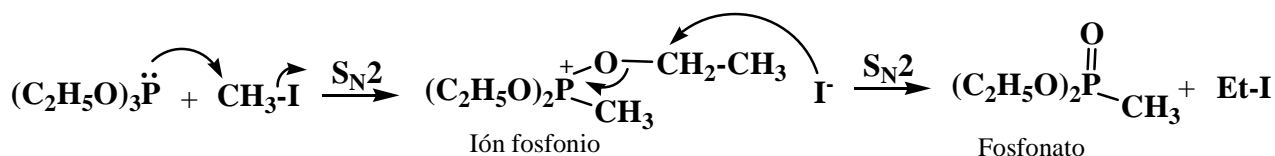
- Isocianato. Me permite la obtención de metil-aminas secundarias.



- Fosfinas y fosfitos tricoordinados aromáticos. Son buenos nucleófilos y dan por sustitución nucleofílica sales de fosfonio útiles para la reacción de Wittig.



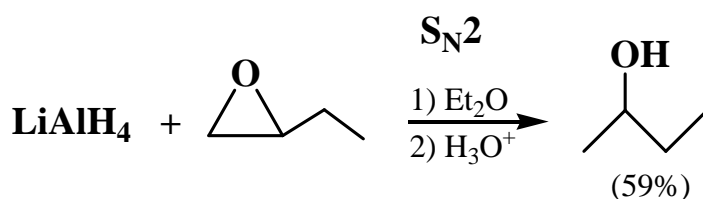
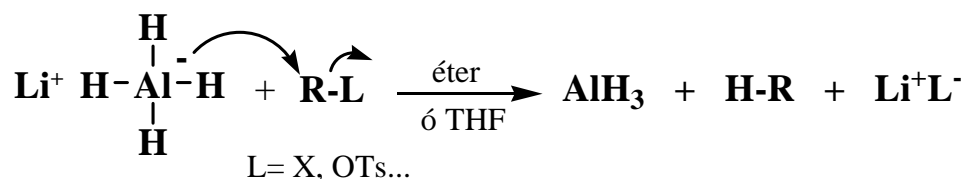
Si el fosfito es de alquilo se generarían fosfonatos.



3.8 USOS SINTÉTICOS: FORMACIÓN DE ENLACES C-H.

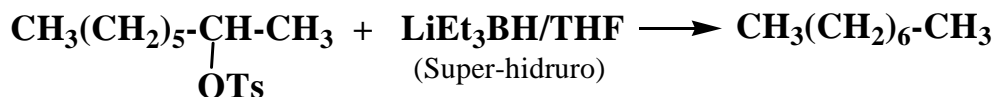
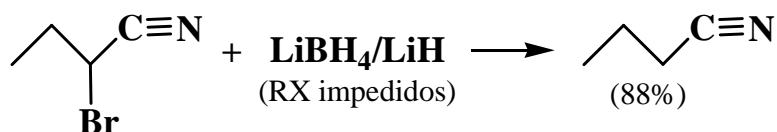
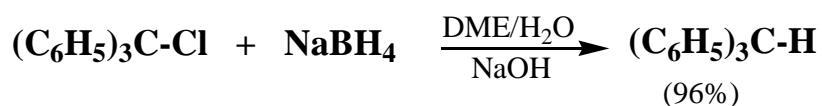
Consistiría en la obtención de hidrocarburos, al final de una secuencia sintética por desplazamiento de un RX, ROTs, u otro grupo saliente, con hidruro.

- Hidruro de aluminio y litio (H_4AlLi). Es excelente fuente de hidruros y el proceso implica una vía $\text{S}_{\text{N}}2$ con inversión de la configuración.

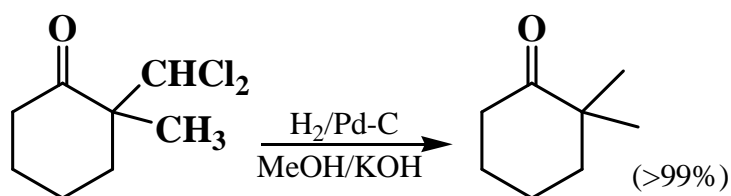


Si existe en la molécula varios grupos que podrían reducirse, no es selectivo.

- Borohidruro sódico (BH_4Na). Es una fuente menos reactiva y por tanto, más selectiva, útil para halogenuros bencílicos y halogenuros terciarios.



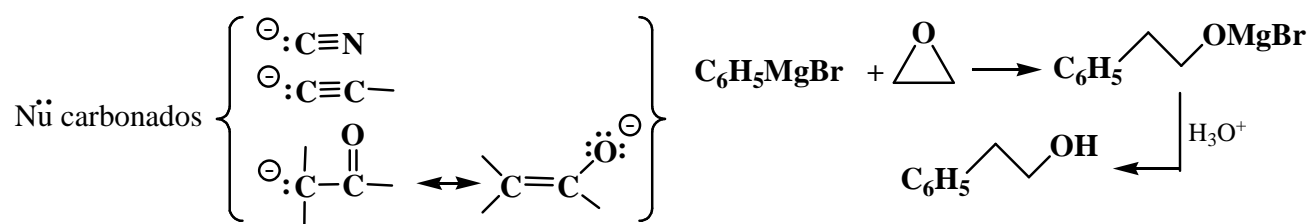
- Hidrogenolisis. Implica la ruptura del enlace carbono-heteroátomo por hidrógeno catalítico (no es en realidad una sustitución nucleofílica, pero el resultado lo parece).



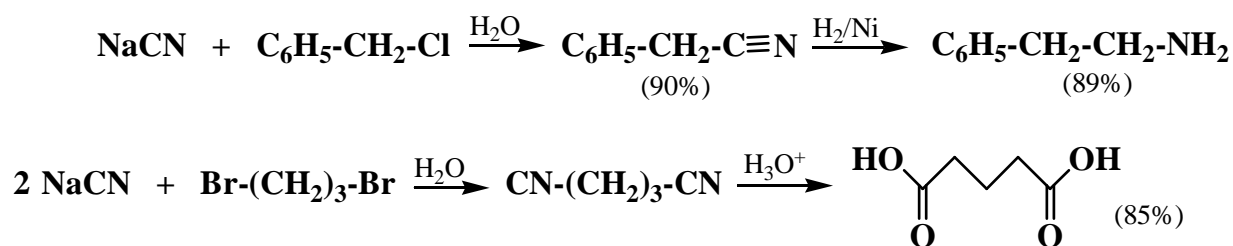
3.9 USOS SINTÉTICOS: FORMACIÓN DE ENLACES C-C.

La formación de enlaces C-C es esencial en síntesis, y por tanto las reacciones de sustitución nucleofílica son uno de los mejores métodos.

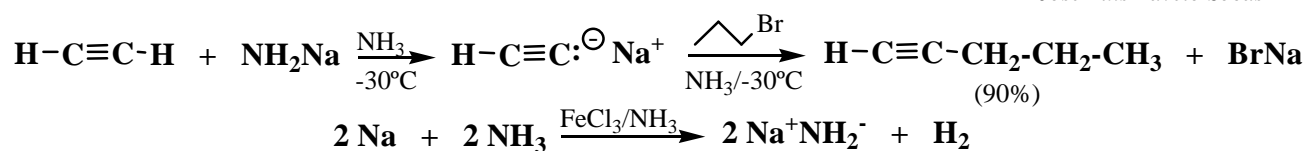
- Cuando el nucleófilo es un organometálico (RLi, RMgX).



- Cuando el nucleófilo es cianuro, esto implica una extensión en un carbono de la cadena carbonada.

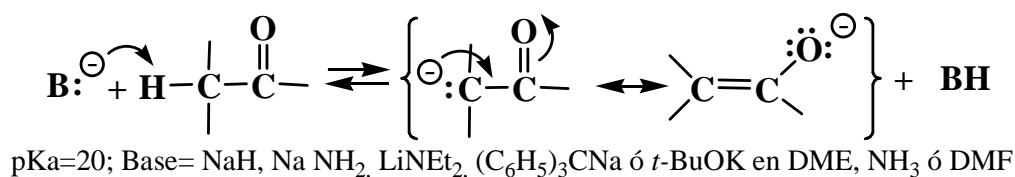
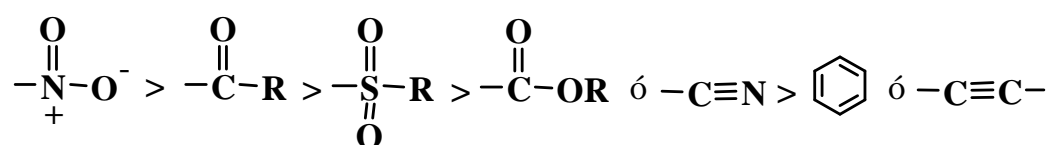


- Cuando el nucleófilo es acetiluro.

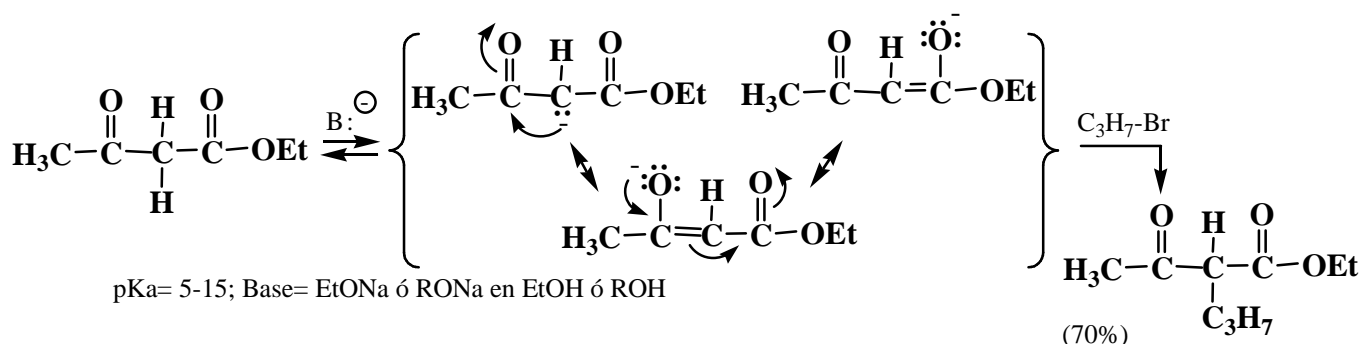


- Cuando el nucleófilo son iones enolato. Los carbaniones estabilizados por grupos atractores (o por resonancia) adyacentes son los reactivos sintéticos más útiles.

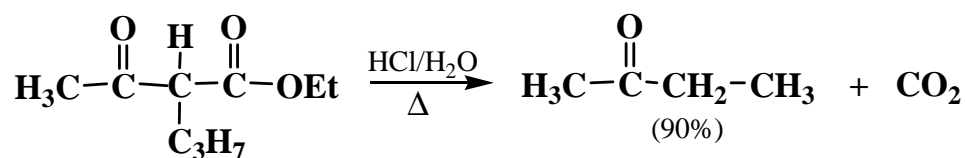
Grupos que estabilizan carbaniones adyacentes:



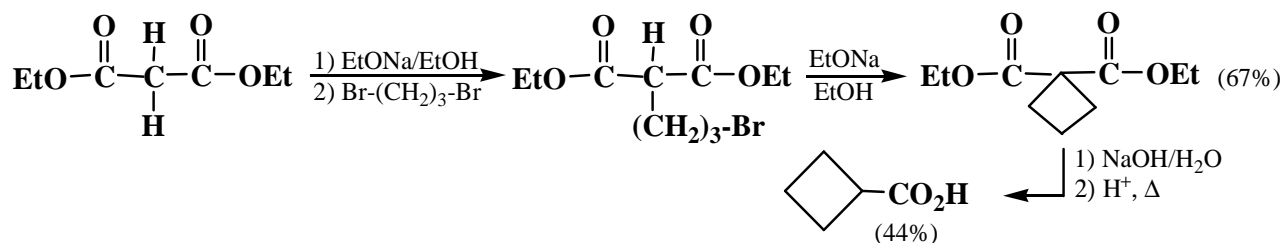
Si existen dos átomos de hidrógeno ácidos implica la posibilidad de mono- o di-alquilación, se logra con el control de los reactivos.



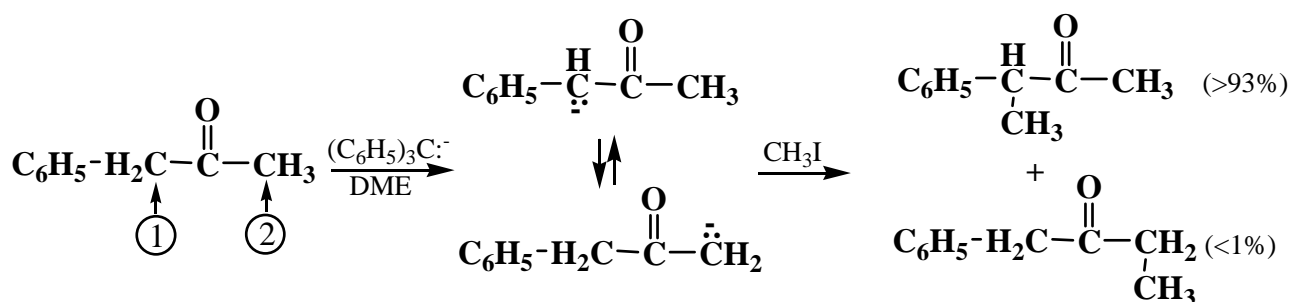
La descarboxilación del producto alquilado abre una vía sintética aún más amplia.



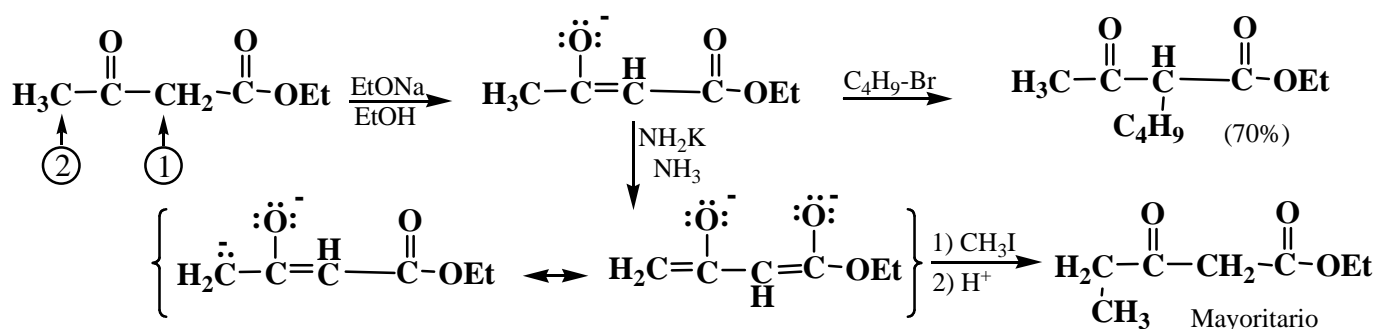
Obtención de compuestos cíclicos por dialquilación.



Si existen dos posiciones α -adyacentes al grupo carbonilo aquella que posea el hidrógeno más ácido se enolizará más rápidamente y será la posición preferente a la alquilación.

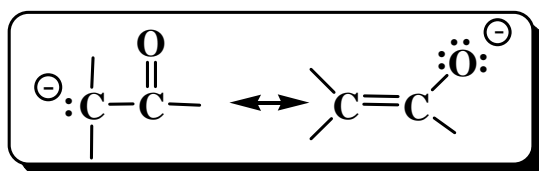


En caso de un enolato altamente estable (β -ceto-ester), será necesario una base fuerte (KNH_2) para convertir el compuesto en un dianión, el cual ahora podrá alquilarse por el lado menos ácido, ya que una vez formado ese enolato será más básico, más nucleofílico y reactivo. Ejemplo.



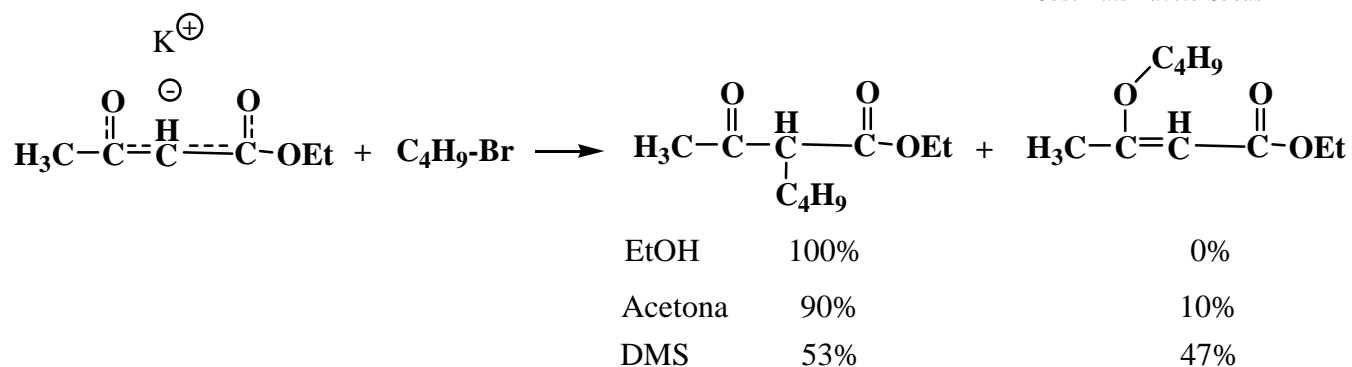
C-alquilación/O-alquilación:

El anión enolato es ambidentado, la carga se acomoda entre dos átomos: oxígeno y carbono (oxígeno mayoritariamente por ser más electronegativo).

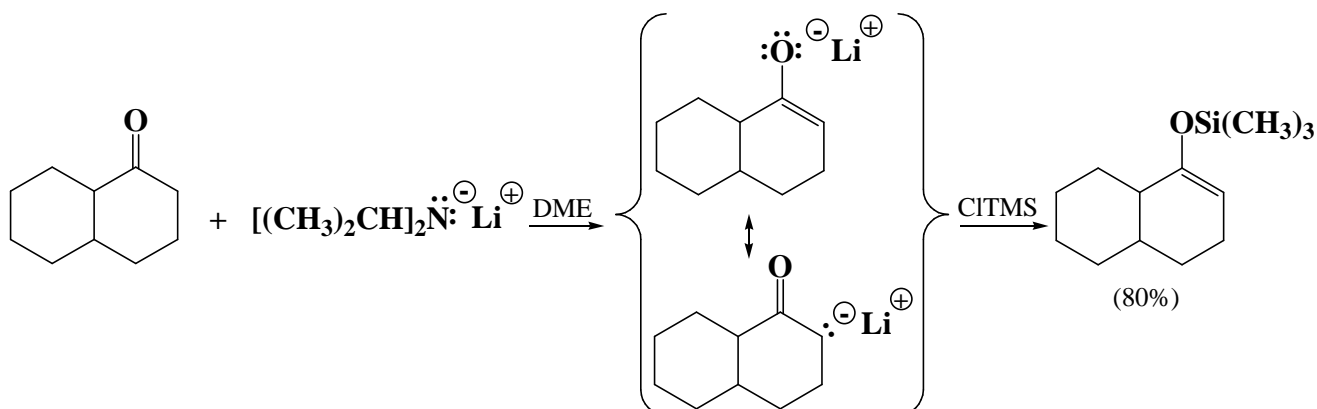


Por tanto, podría alquilarse por el oxígeno o por el carbono, existen distintos factores que justifican uno u otro curso de reacción:

- Carbono menos electronegativo implica que tiene sus electrones menos retenidos, los comparte más fácilmente con otro átomo con el que forma enlace en la sustitución nucleofílica.
- Disolventes próticos implica C-alquilación y por tanto solvatan mejor al oxígeno y pueden formar puentes de hidrógeno, dejando más libre al carbono para actuar como nucleófilo.
- Disolventes apróticos, polares da lugar a mezclas.

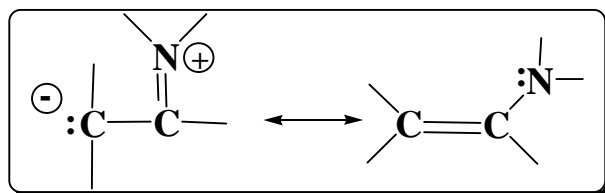


- Si el electrófilo es muy reactivo con aniones enolato entonces O-alkilación preferentemente. Ejemplo el CITMS reactivo usado para atrapar formas enólicas.



C-alkilación/N-alkilación:

La enaminas son nucleófilos ambidentados de utilidad sintética, son especies no cargadas:



La enamina se prepara de un compuesto carbonílico y una amina secundaria. La reacción de la enamina con un agente alquilante, va seguida de una hidrólisis, para poder recuperar el carbonilo original. La enamina enmascara al carbonilo, al tiempo que lo activa para la sustitución nucleofílica.

