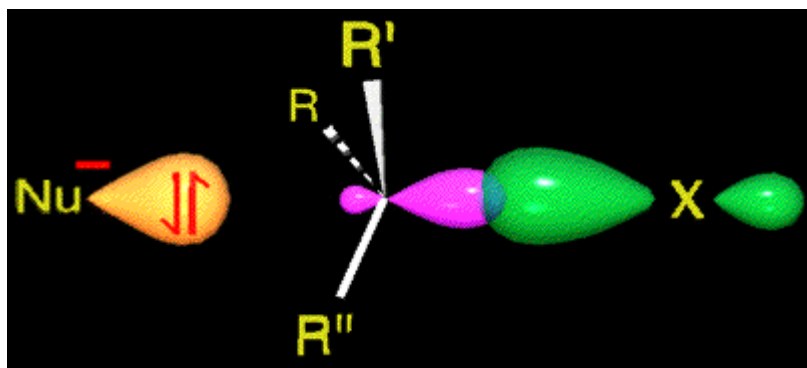


SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Las sustituciones nucleofílicas son de dos tipos:
Reacción SN2 y Reacción SN1.

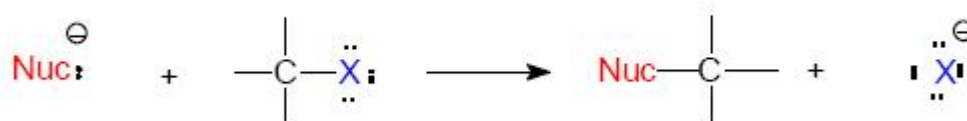
En la primera, (SN2) el nucleófilo entrante ataca al halogenuro desde una posición a 180° respecto al grupo saliente, lo que da por resultado una inversión de la configuración cuando en carbono en cuestión es quiral (análoga a la inversión de un paraguas por el viento) en el átomo de carbono. La reacción tiene cinética de segundo orden, y es fuertemente inhibida conforme aumenta el volumen estérico de los reactivos. Por tanto, las reacciones SN2 se ven favorecidas sólo para sustratos primarios y secundarios.



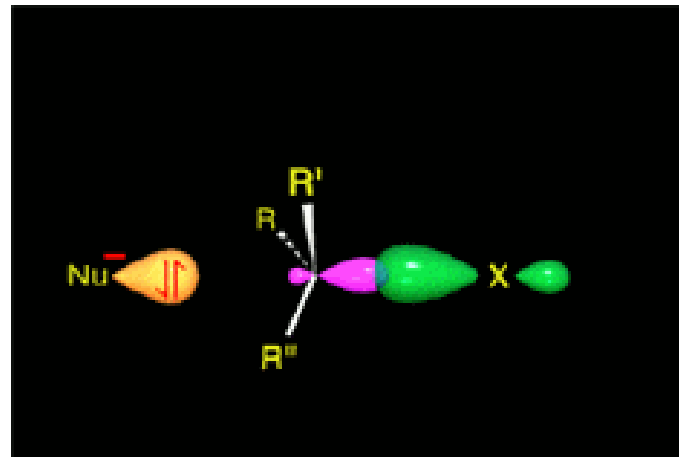
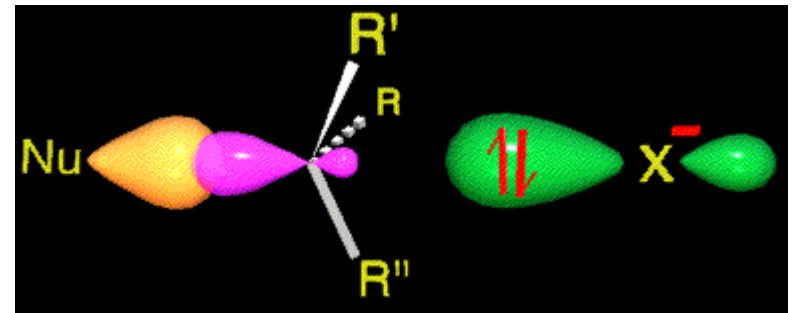
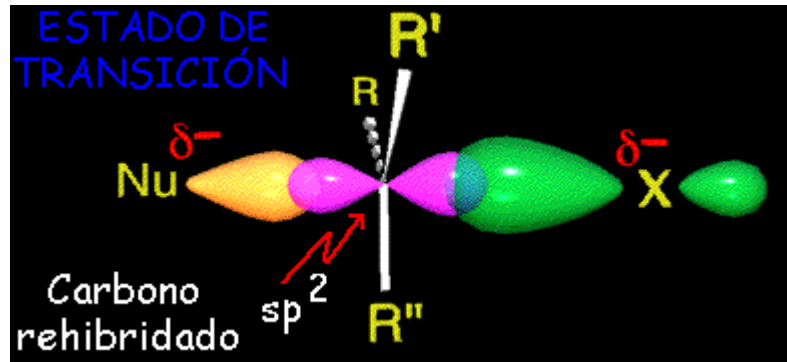
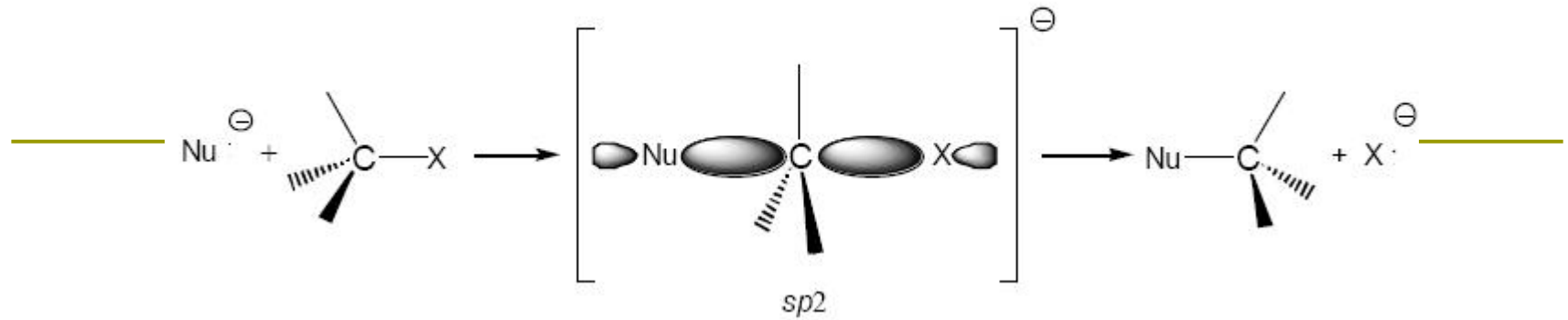
donde:

Nuc: simboliza al nucleófilo del proceso.

X: representa al grupo saliente.

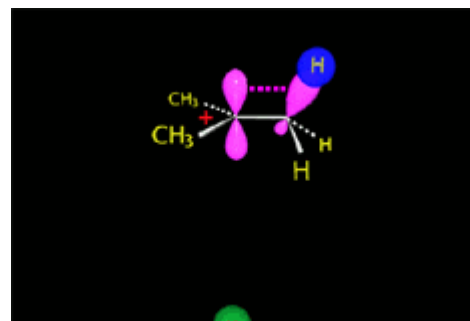
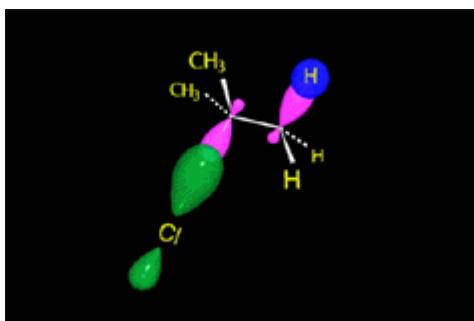


Estado de transición de una reacción S_N2

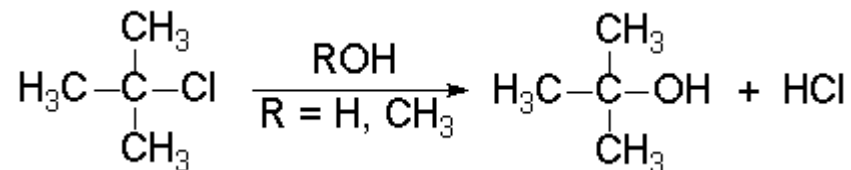


La reacción SN1 ocurre cuando el sustrato se disocia de manera espontánea para formar un carbocatión en un paso limitante de la velocidad lento, seguido por un ataque rápido del nucleófilo

En consecuencia, las reacciones SN1 tienen cinética de primer orden, y ocurren con racemización de la configuración en el átomo de carbono cuando éste es quiral. Estas reacciones se ven favorecidas para los sustratos terciarios.



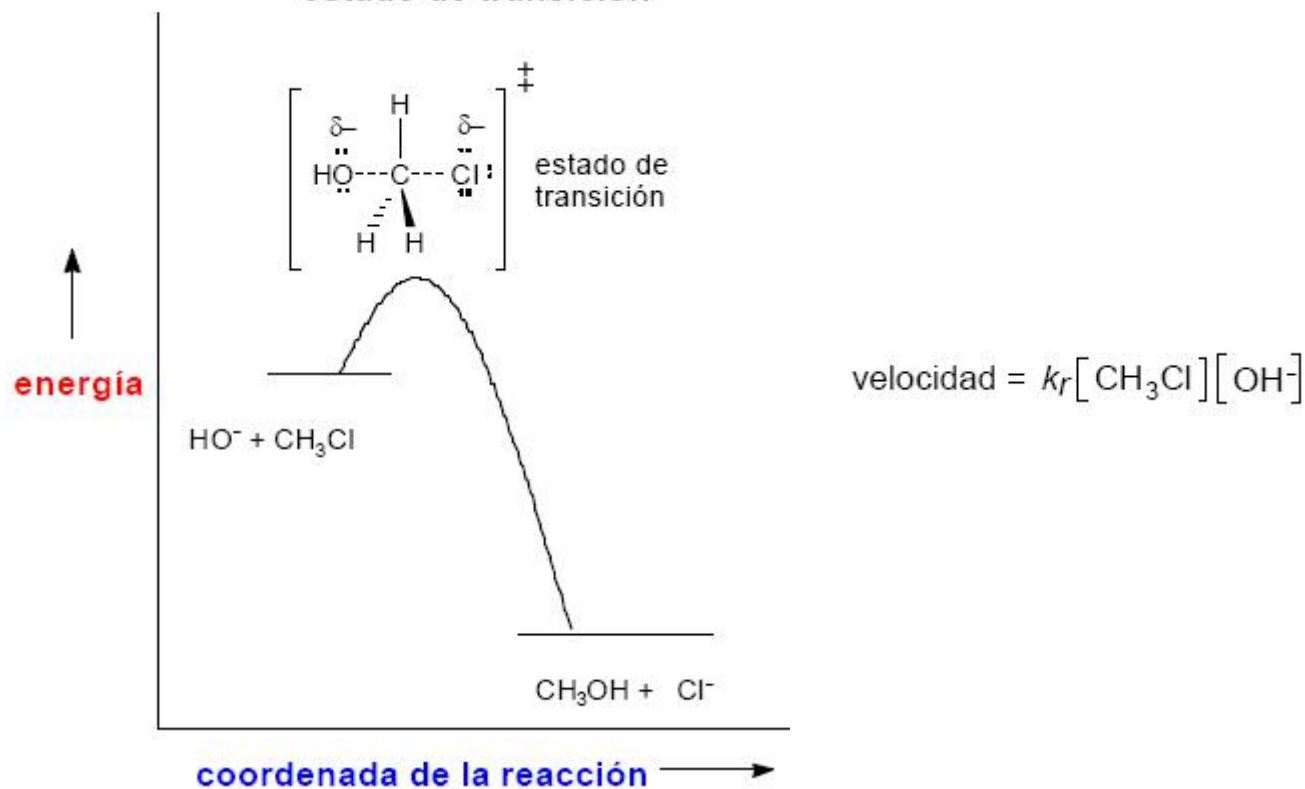
Las reacciones SN1, como la solvolisis de cloruro de *tert*-butilo, tienen una cinética de primer orden.
Velocidad = $k[(\text{CH}_3)_3\text{CCl}] \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$



En la solvolisis del cloruro de *tert*-butilo el nucleófilo es el propio disolvente que colapsa con el carbocatión. Otra molécula de disolvente abstrae el protón que sobra.

REACCIONES SN2

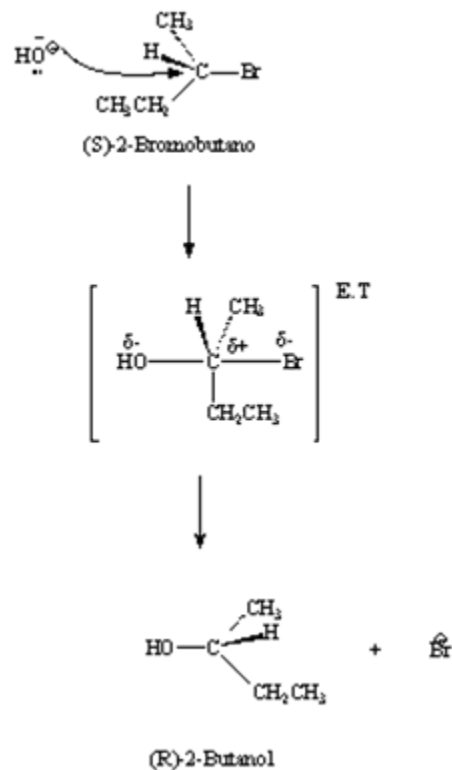
1. Estas reacciones ocurren con inversión completa de la estereoquímica del carbono estereogénico.
2. Estas reacciones presentan cinética de segundo orden y obedecen a la siguiente ley de velocidad:
Velocidad = $k \cdot [\text{RX}] \cdot [\text{Nu}]$.
3. Su mecanismo es en un sólo paso, formándose un estado de transición.



La característica esencial del mecanismo de reacción SN2 es que la reacción transcurre en un solo paso, sin intermedio. Cuando el nucleófilo entrante ataca el sustrato desde una posición a 180° del grupo saliente, se forma un estado de transición, en el cual comienza a formarse el enlace nucleófilo carbono y simultáneamente comienza a romperse el enlace grupo saliente carbono, invirtiéndose la configuración estereoquímica de la molécula. Este proceso se muestra para la reacción de (*S*)-2-bromobutano con ion hidróxido, lo que da por resultado (*R*)-2-butanol.

El nucleófilo OH^- utiliza los electrones de su par no compartido para atacar el carbono del halogenuro de alquilo en una dirección a 180° del halógeno saliente. Esto da por resultado un estado de transición en el cual el enlace C-OH está parcialmente formado y el enlace C-Br está parcialmente roto.

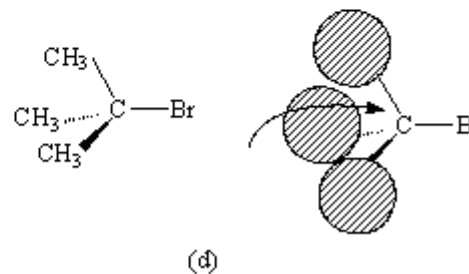
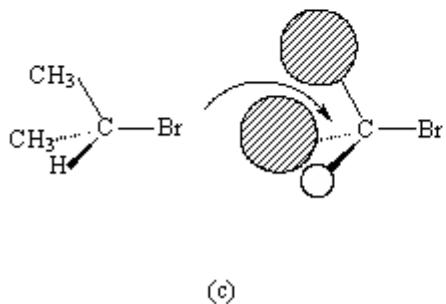
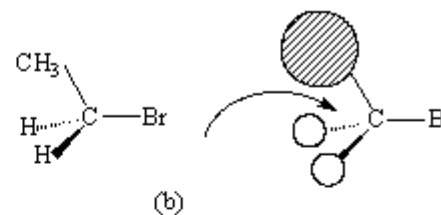
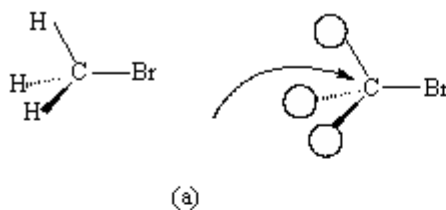
La estereoquímica del carbono se invierte a medida que se forma el enlace C-OH y el ion bromuro se desprende con el par de electrones del enlace C-Br original.



EFECTO ESTÉRICO EN LA REACCIÓN SN2

La primera variable por observar de una reacción SN2 es el volumen estérico del halogenuro de alquilo. Como la reacción implica la formación de un estado de transición parece razonable esperar que un sustrato voluminoso, impedido, dificultará el acercamiento del nucleófilo, y de este modo será más difícil alcanzar el estado de transición.

En otras palabras los sustratos estéricamente voluminosos, en los cuales el átomo de carbono está protegido contra el ataque del nucleófilo, reaccionan con mayor lentitud que los sustratos menos impedidos. Como se muestra para los siguientes casos, la dificultad para el ataque nucleofílico se eleva a medida que aumenta el tamaño de los tres sustituyentes unidos al átomo de carbono



Impedimento estérico a la reacción SN2. Como se indican en estos modelos, el átomo de carbono en (a), bromometano, es fácilmente accesible, lo que da por resultado una reacción SN2 rápida. Los átomos de carbono en (b), bromoetano (primario), en (c), 2-bromopropano (secundario) y en (d), 2-bromo-2-metilpropano (terciario), son sucesivamente menos accesibles, lo que da por resultado reacciones SN2 cada vez más lentas. Las reactividades relativas de algunos sustratos son como sigue:



metilo primario secundario terciario

Inversión de la configuración en las reacciones S_N2

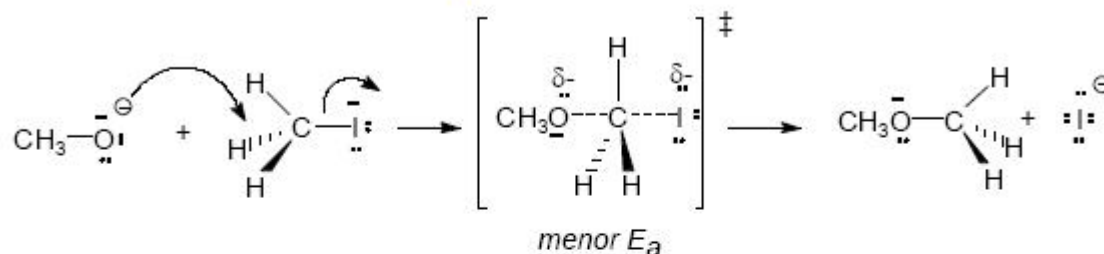


Fuerza del nucleófilo en las reacciones SN2.

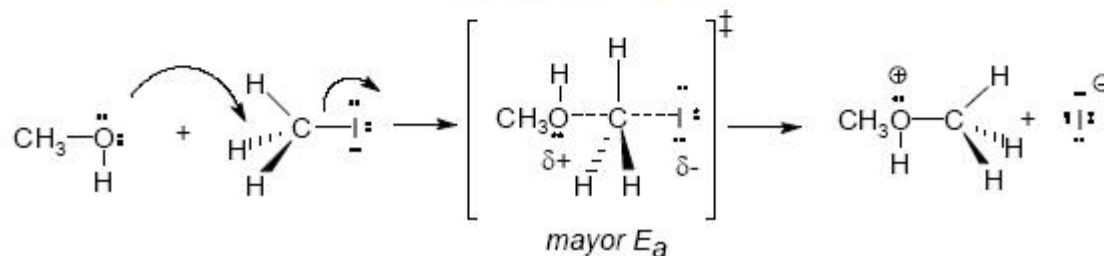
Puesto que el nucleófilo interviene en el paso clave de la reacción, la naturaleza del nucleófilo afecta a la velocidad de las reacciones SN2. Lo lógico sería esperar que los buenos nucleófilos fuesen también buenos dadores de electrones, es decir, buenas bases de Lewis. Este razonamiento es válido en muchos casos, sobre todo cuando se comparan especies cuyo átomo nucleofílico es el mismo. Por ejemplo, el CH₃OH y su base conjugada, el anión metóxido CH₃O⁻, son nucleófilos y además el ión metóxido, que es más básico que el metanol, es también más nucleofílico.

La explicación a la mayor nucleofilia del anión metóxido, en comparación con el metanol, reside en el reparto de la densidad electrónica en el estado de transición de cada una de las reacciones SN2 asociada a este par de nucleófilos. Supongamos que se lleva a cabo una reacción SN2 del yoduro de metilo con cada uno de estos dos nucleófilos. Los estados de transición de cada una de estas dos reacciones serían los siguientes:

Ataque del anión metóxido



Ataque del metanol



La base conjugada de un nucleófilo es más nucleofílica que su ácido conjugado

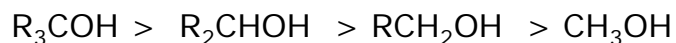
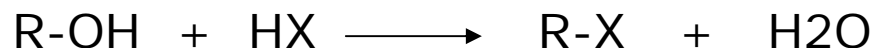
Especie química	Nombre	Nucleofilia relativa	
Excelentes nucleófilos			$\text{OH}^- > \text{H}_2\text{O}$
CN^-	Anión cianuro	126.000	
HS^-	Anión tiolato	126.000	$\text{MeO}^- > \text{MeOH}$
I^-	Anión yoduro	80.000	$\text{NH}_2^- > \text{NH}_3$
Buenos nucleófilos			$\text{SH}^- > \text{SH}_2$
HO^-	Anión hidróxido	16.000	
Br^-	Anión bromuro	10.000	
N_3^-	Anión azida	8.000	
NH_3	Amoníaco	8.000	
Nucleófilos moderados			
Cl^-	Anión cloruro	1.000	
CH_3COO^-	Anión acetato	630	
F^-	Anión fluoruro	80	
CH_3OH	Alcohol metílico	1	
H_2O	Agua	1	

Tabla con una serie de grupos salientes ordenados según su facilidad de desplazamiento en la reacción SN2.

Grupo saliente	pK _a del ácido conjugado	
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$	<0	
I ⁻	<0	
Br ⁻	<0	
Cl ⁻	<0	muy
H ₂ O	<0	buenos
(CH ₃) ₂ S	<0	grupos
CF ₃ COO ⁻	0.2	salientes
H ₃ PO ₄ ⁻	2	
CH ₃ COO ⁻	4.8	
CN ⁻	9.1	
NH ₃	9.2	buenos
C ₆ H ₅ O ⁻	10	grupos
RNH ₂ , R ₃ N	10	salientes
CH ₃ CH ₂ S ⁻	10.6	
OH ⁻	15.7	malos grupos
CH ₃ O ⁻	15	Salientes
NH ₂ ⁻	36	muy malos
CH ₃ ⁻	49	grupos salientes

REACCIONES SN1

Cuando se tratan en disolventes próticos con nucleófilos no básicos en condiciones de neutralidad o acidez, los sustratos terciarios a menudo reaccionan varios miles de veces más rápido que los primarios o secundarios. Por ejemplo la reacción de los alcoholes con HX para obtener halogenuros de alquilo tiene la rapidez máxima en el caso de alcoholes terciarios y la mínima en el caso del metanol:

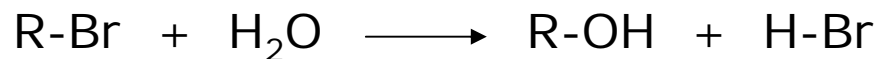


3° 2° 1° Metanol

Más reactivo

Menos reactivo

A continuación se presentan las velocidades relativas de reacción con agua de algunos halogenuros de alquilo. Se observa que el 2-bromo-2-metilpropano es más de un millón de veces más reactivo que el bromoetano.



Reactividad relativa

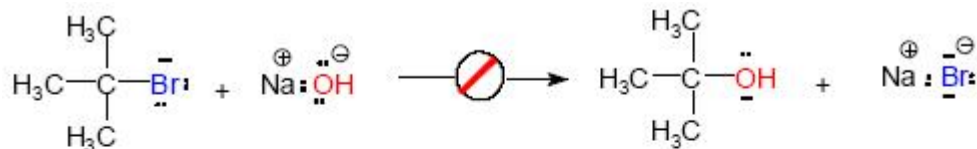
1,200

0,012

0,001

0,0001

Cuando el bromuro de t-butilo se trata con NaOH no se obtiene el alcohol t-butílico, a pesar de que el ión hidróxido es un buen nucleófilo y por tanto debería sustituir al bromo. Por el contrario, cuando el bromuro de t-butilo se calienta en agua si se obtiene el t-butanol. En este caso, el H₂O, nucleófilo mucho más débil que el ión hidróxido, si que es capaz de sustituir al bromo.



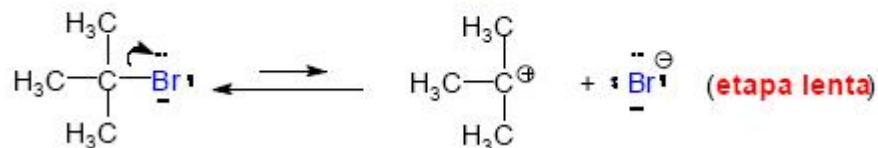
No se obtiene
Se obtiene un alqueno



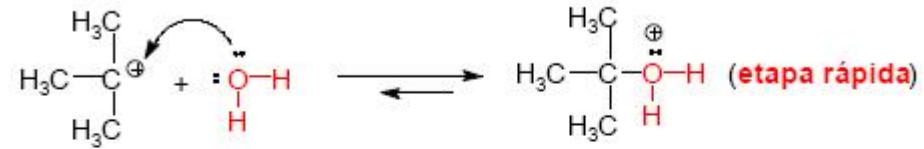
Si se obtiene

El mecanismo SN1 que explica la formación del alcohol t-butílico es el siguiente:

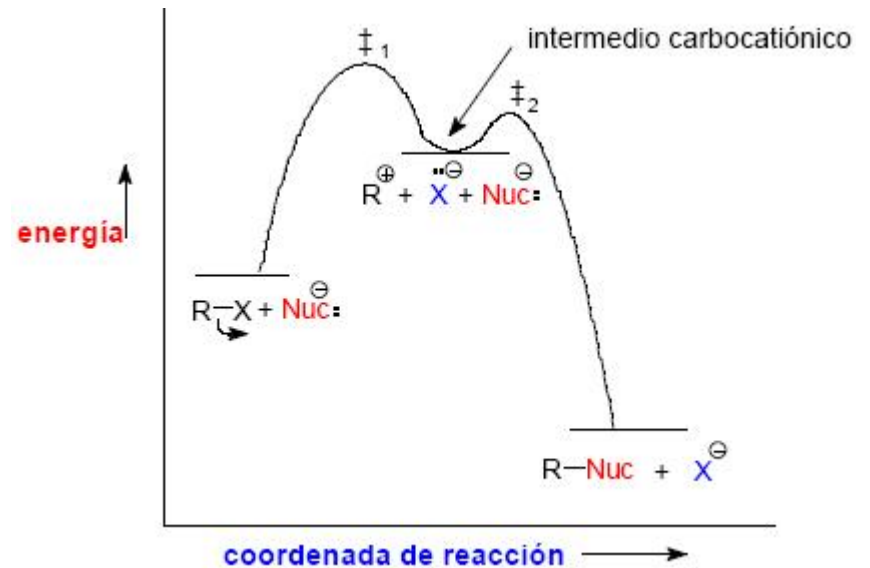
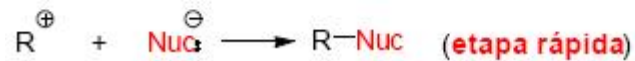
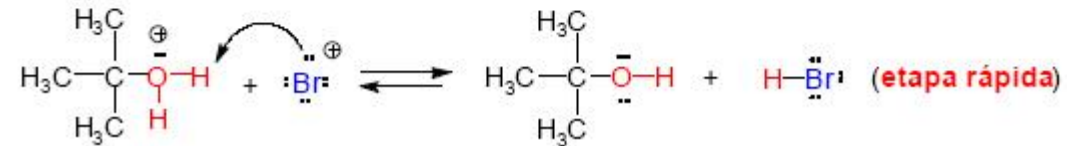
Paso 1: Formación del carbocatión (paso determinante de la velocidad)



Paso 2: Ataque del nucleófilo al carbocatión



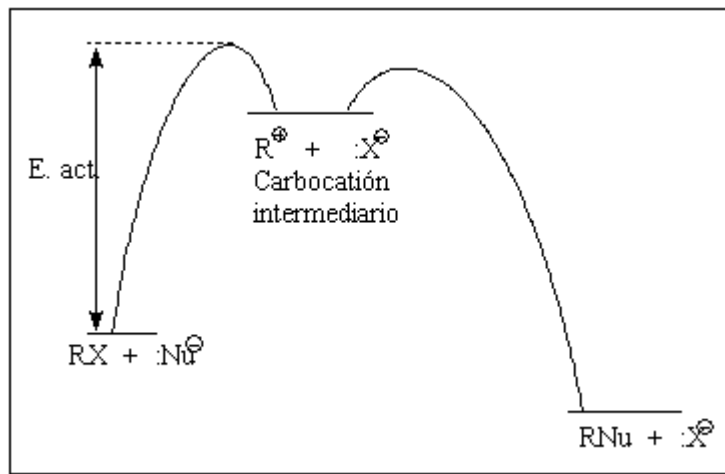
Paso 3: Pérdida de protón



CINÉTICA DE LA REACCIÓN SN1.

Se encuentra que la velocidad de la reacción depende sólo de la concentración del halogenuro de alquilo y es independiente de la concentración del nucleófilo. En otras palabras, esta reacción es un proceso de primer orden. Sólo una molécula participa en el paso cuya cinética se determina. La expresión para la velocidad puede escribirse como sigue:

Velocidad de reacción = Rapidez de desaparición del halogenuro de alquilo = $k \cdot [RX]$



Efectos de la estructura del sustrato en la reacción SN1.

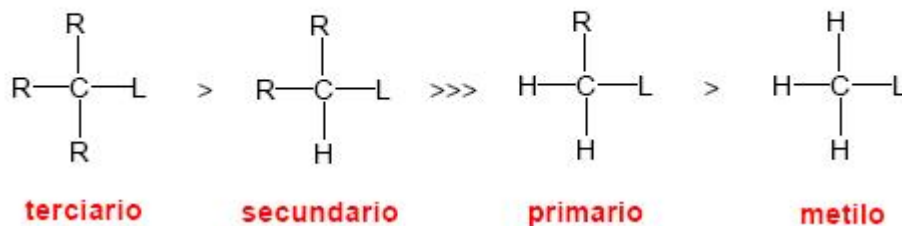
Los halogenuros de alquilo más sustituidos son más reactivos en la reacción SN1 que los menos sustituidos. A continuación, se indican las velocidades relativas para la reacción de sustitución, en condiciones SN1, de una serie de bromuros de alquilo para la reacción:



R	velocidad relativa
CH ₃ -	1
CH ₃ CH ₂ -	1
(CH ₃) ₂ CH-	12
(CH ₃) ₃ C-	1.2 x 10 ⁶

De la tabla anterior se deduce que el orden de reactividad de los haluros de alquilo, y en general de cualquier sustrato que contenga un buen grupo saliente, en un proceso SN1 es:

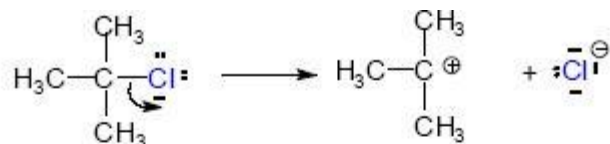
Orden de reactividad relativa de diferentes sustratos en procesos S_N1



Efectos del disolvente en la reacción SN1.

La reacción SN1 ocurre más rápidamente en disolventes polares que sean capaces de solvatar a los iones puesto que en el paso determinante de la velocidad de la reacción SN1 se forman iones. Los disolventes polares, como el agua y los alcoholes, solvatan eficazmente a las especies cargadas y por tanto disminuyen la energía de los iones y, en consecuencia, disminuyen también la energía del estado de transición que los genera.

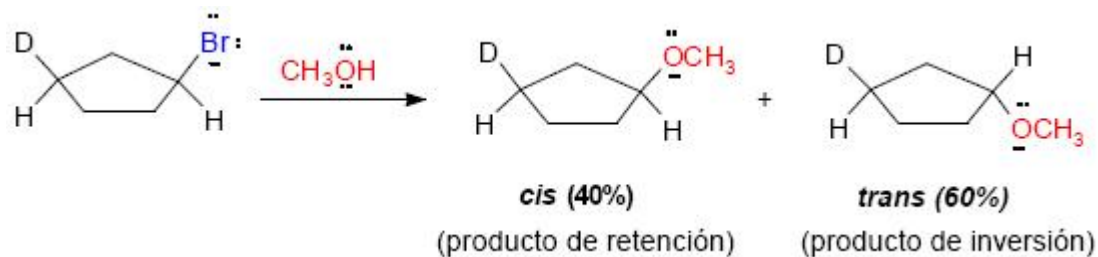
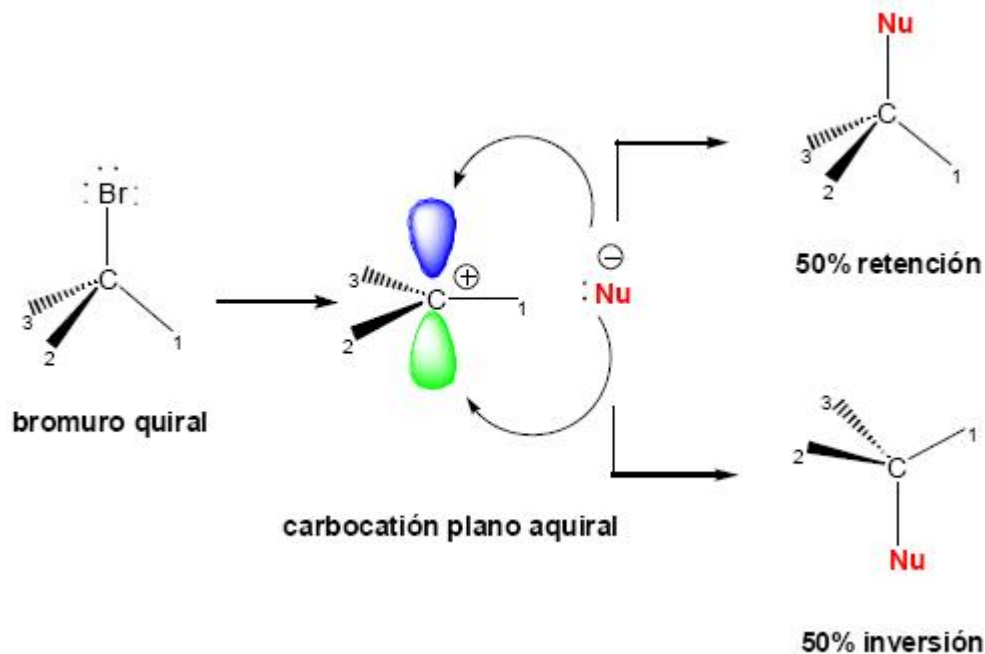
En la siguiente tabla se puede apreciar el efecto que provoca el disolvente en la reacción de heterólisis del cloruro de t-butilo:



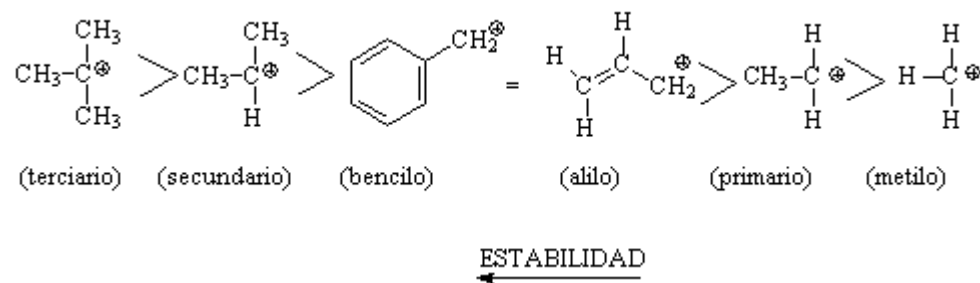
Disolvente	Nombre	constante dieléctrica ϵ	Vel. relativa
H ₂ O	Agua	81	8.000
CH ₃ OH	Metanol	33	1.000
CH ₃ CH ₂ OH	Etanol	24	200
CH ₃ COCH ₃	Acetona	23	1
CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Eter etílico	4	0.001
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	Hexano	2	<0.0001

Estereoquímica de la reacción SN1.

El átomo de carbono de un carbocatión presenta hibridación sp^2 , con los grupos enlazados a este átomo ordenados en un plano y con un orbital p vacío perpendicular a dicho plano. El carbocatión puede ser atacado desde el lado que dejó el grupo saliente, lo que produce **retención de la configuración**, o desde el lado opuesto, lo que produce **inversión de la configuración**.

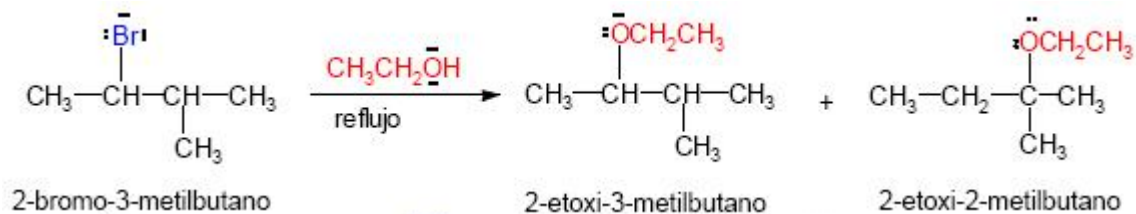


Como resultado de la estabilización por resonancia en los carbocationes alílicos y bencílicos, los carbocationes tienen el siguiente orden de estabilidad. Nótese que un carbocatión alílico o bencílico primario es casi tan estable como un carbocatión alquilo secundario. De manera similar, un carbocatión alílico o bencílico secundario es tan estable como un carbocatión alquilo terciario.



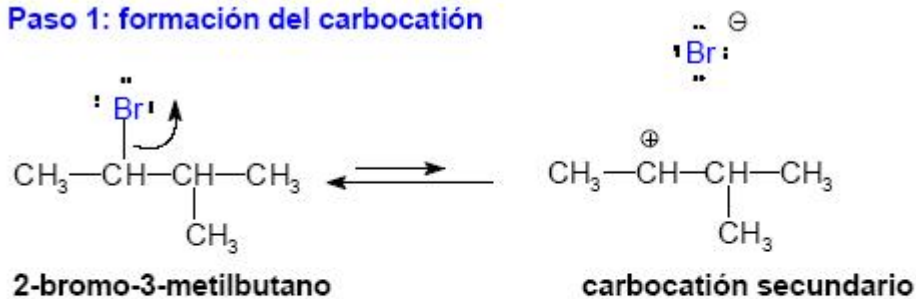
Transposiciones de carbocationes en las reacciones SN1.

Cuando el 2-bromo-3-metilbutano se calienta a reflujo en etanol se obtiene una mezcla de 2-etoxi-3-metilbutano y de 2-etoxi-2-metilbutano:

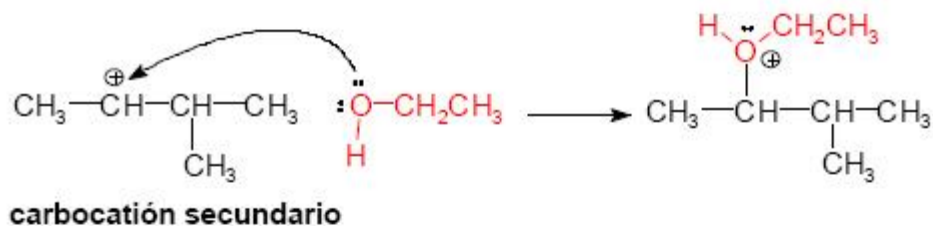


El 2-etoxi-3-metilbutano es el producto que se espera de un proceso SN1. El mecanismo que explica la formación de este compuesto se da a continuación:

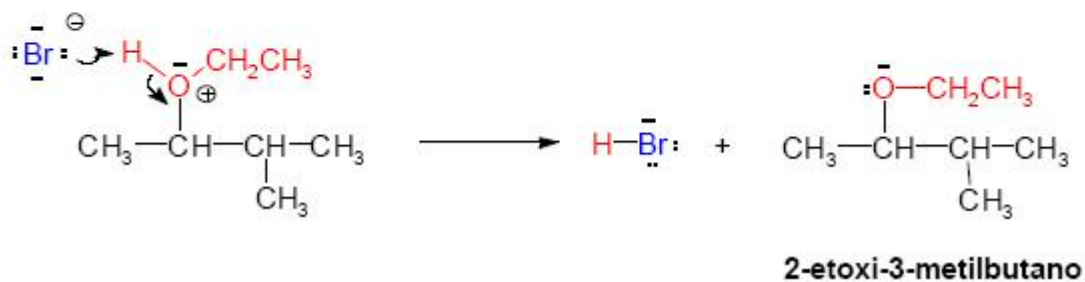
Paso 1: formación del carbocatión



Paso 2: ataque nucleofílico al carbocatión secundario

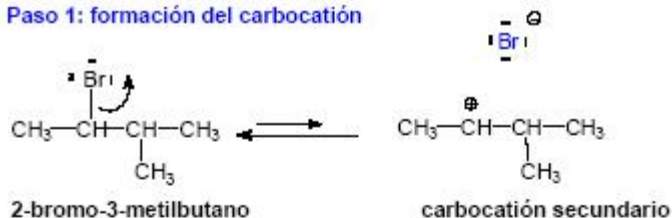


Paso 3: pérdida de protón



El mecanismo que explica la formación del 2-etoxi-2-metilbutano mediante el proceso de transposición del carbocación es el siguiente:

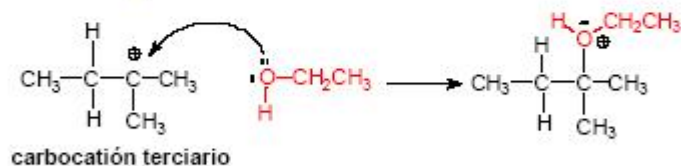
Paso 1: formación del carbocación



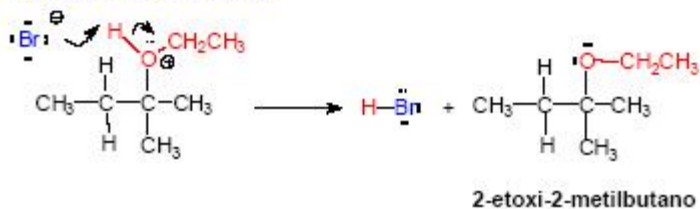
Paso 2: transposición del carbocación secundario



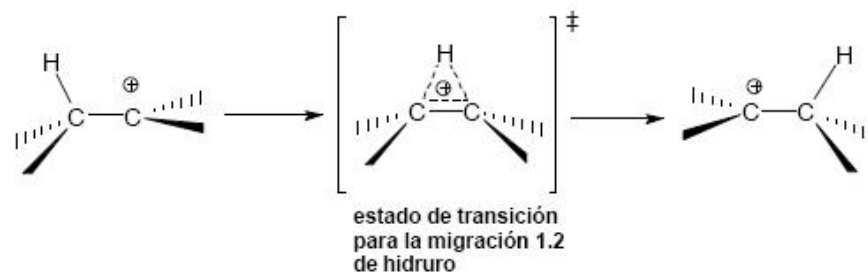
Paso 3: ataque nucleofílico al carbocación terciario



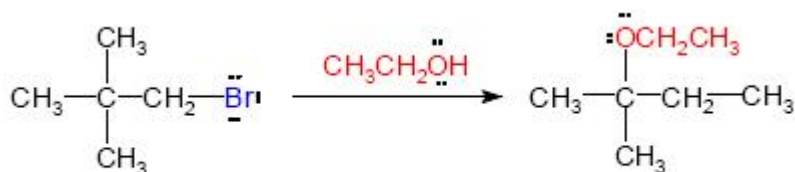
Paso 4: pérdida de protón



El estado de transición para una reacción de migración 1,2 de hidruro se indica a continuación:



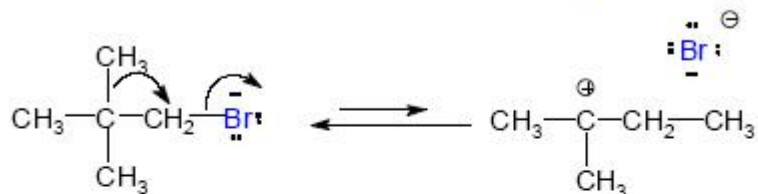
Las transposiciones no son exclusivas de los hidruros. Los grupos alquilo, como el metilo también pueden migrar con el par de electrones de enlace (migración 1,2 de metilo). Por ejemplo, cuando el 1-bromo-2,2-dimetilpropano se calienta en etanol a reflujo se obtiene el 2-etoxi-2-metilbutano.



1-bromo-2,2-dimetilpropano

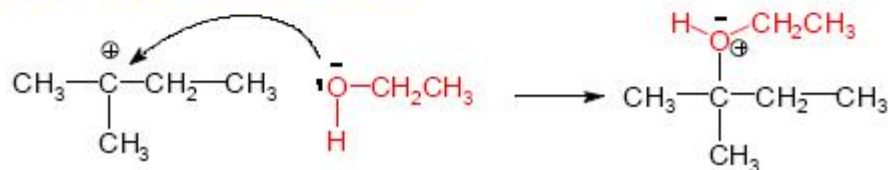
2-etoxi-2-metilbutano

Paso 1: formación del carbocatión con transposición 1,2 de metil

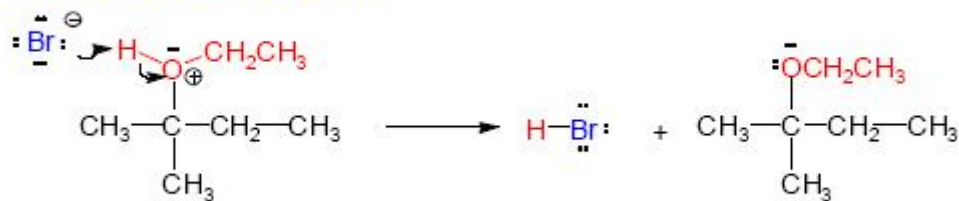


carbocatión terciario

Paso 2: ataque del nucleófilo



Paso 3: pérdida de protón



2-etoxi-2-metilbutano

Comparación entre el mecanismo SN2 y el SN1.

	S_N2	S_N1
Cinética	segundo orden	Primer orden
Estereoquímica	Inversión	Mezcla de inversión y retención
Sustrato	CH₃X > 1° > 2°	3° > 2°
Nucleófilo	Se necesita un nucleófilo fuerte	Los nucleófilos débiles son los adecuados
Grupo saliente	Se necesita un buen grupo saliente	Se necesita un buen grupo saliente
Disolvente	Amplia variedad de disolventes	Disolvente ionizante
Transposiciones	No son posibles	Comunes

Resumen Características	S_N1	S_N2
Mecanismo	En dos pasos, uno lento y otro rápido I) lento $R-L \rightarrow R^+ + L^-$ II) Rápido $R^+ + Nu^- \rightarrow RNu$	En un solo paso $R-L + Nu^- \rightarrow R-Nu + L^-$
Cinética	De primer orden	De segundo orden
Nucleofilia del reactivo	No afecta a la velocidad	Controla la velocidad, conjuntamente con el sustrato.
Estructura del átomo de carbono saturado (sustrato)	1) Estabilización por resonancia 2) Favorable $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$	1) Impedimento estérico desfavorable 2) $CH_3 > 1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$
Efectos del disolvente	Favorecida por disolventes ionizantes (polares)	Favorecidas en disolventes apróticos.
Estereoquímica	Racemización	Inversión
Condiciones de reacción	Generalmente ácidas	Generalmente básicas.
Reacciones de competitivas	Eliminación (E1) y Transposición	Eliminación (E2)