



UNIVERSIDAD  
DE BURGOS

# INFOGRAFÍAS DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA SOBRE CARBONO SATURADO







# ÍNDICE

¿Cómo identificar una reacción de sustitución nucleófila sobre carbono saturado?.....	1
Mecanismos de sustitución nucleófila sobre carbono saturado.....	2
Formación de un ion carbenio.....	3
Posibilidades en la estereoquímica en las reacciones de sustitución nucleófila.....	4
Estereoquímica de las reacciones de sustitución nucleófila sobre carbono saturado.....	5
Factores que afectan al mecanismo y reactividad de los procesos de sustitución nucleófila...	6
El grupo saliente en las reacciones de sustitución nucleófila.....	7
¿Cómo identificar sustratos metílicos, primarios, secundarios y terciarios?.....	8
Reactividad de sustratos orgánicos en sustituciones nucleófilas.....	9
Diferencia entre nucleofilia y basicidad.....	10
¿Qué especie es más nucleófila?.....	11
Tipos de disolventes.....	12
Efecto del disolvente en las reacciones de sustitución nucleófila.....	13
Reacciones competitivas en la sustitución nucleófila sobre carbono saturado.....	14
Eliminación frente a sustitución.....	15



# ¿CÓMO IDENTIFICAR UNA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFILA SOBRE CARBONO SATURADO?



## ANALIZAR EL SUSTRATO



**1** ¿Hay un heteroátomo unido a un carbono?  
X = heteroátomo (átomo distinto del carbono)



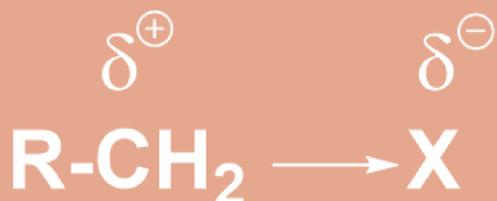
**2** ¿El heteroátomo está unido a un carbono con hibridación  $sp^3$ ?



**3** ¿El heteroátomo es más electronegativo que el átomo de carbono?



Si X es más electronegativo que el átomo de C origina un efecto inductivo -I y hay una separación de carga

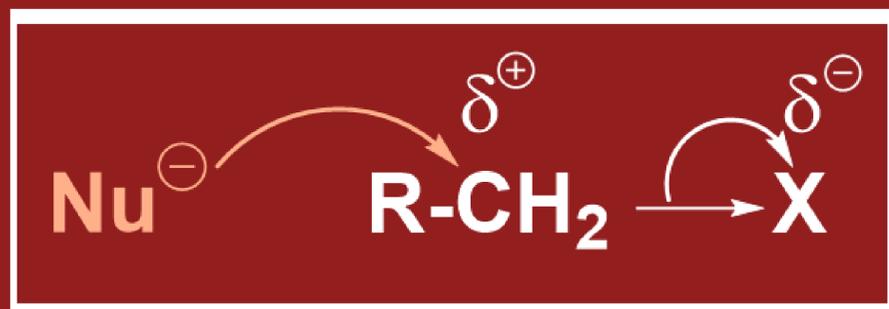


Átomo de carbono con baja densidad de carga por lo que será un centro electrófilo

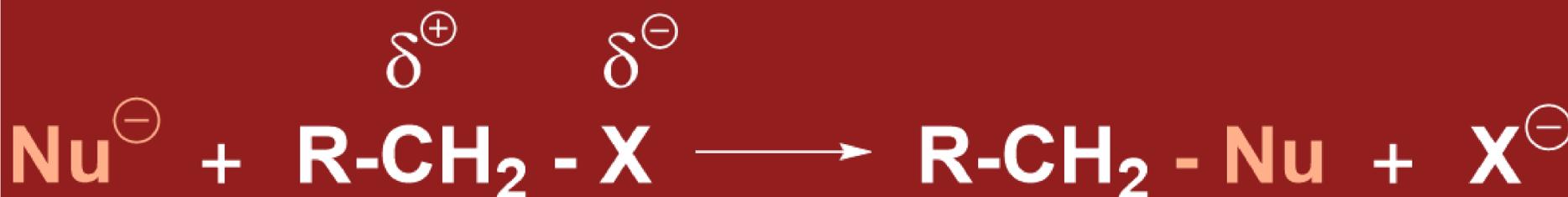
**4** ¿Hay un nucleófilo?



El nucleófilo atacará al centro electrófilo (carbono con carga parcial positiva)



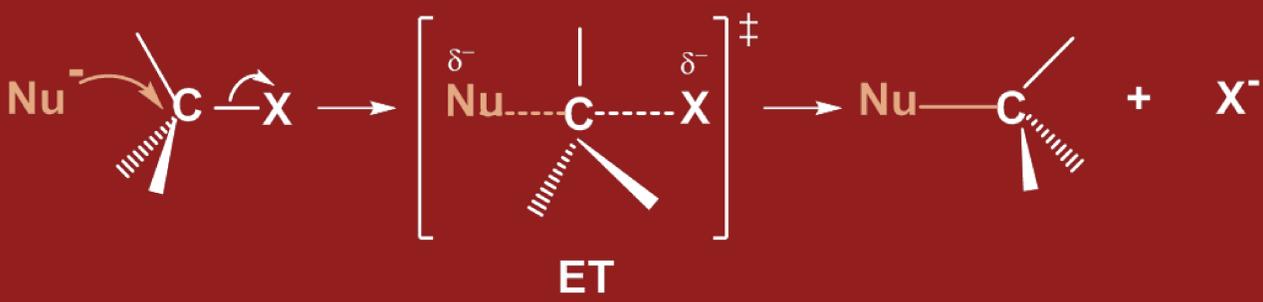
**5** Tendrá lugar una reacción de sustitución nucleófila sobre carbono saturado



# MECANISMOS DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA SOBRE CARBONO SATURADO



## A SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA BIMOLECULAR S<sub>N</sub>2 o mecanismo de desplazamiento directo



- La reacción tiene lugar en una única etapa sin intermedios
- Ecuación de velocidad:  $v = k [\text{sustrato}] [\text{nucleófilo}]$
- Es de *orden 1* con respecto al sustrato y de *orden 1* con respecto al nucleófilo, por lo tanto el *orden global de reacción es 2*
- La reacción es *bimolecular* porque están implicadas dos especies en la etapa que determina la velocidad del proceso.

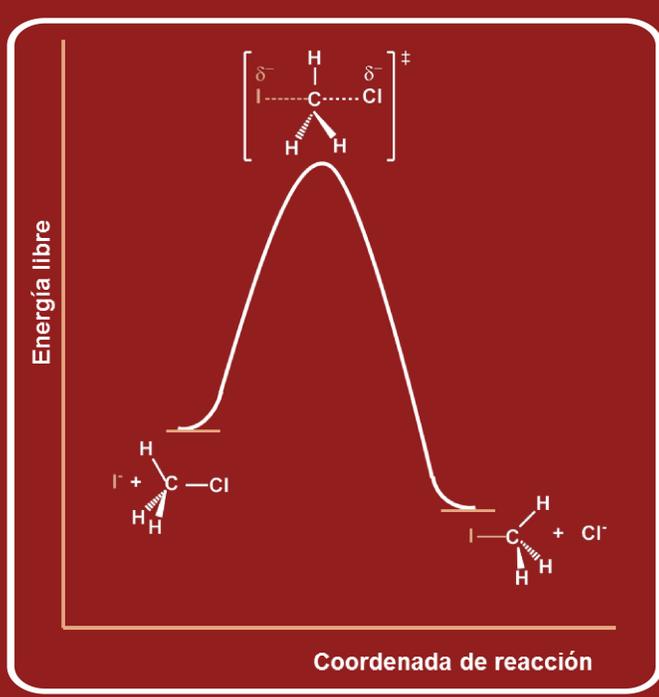
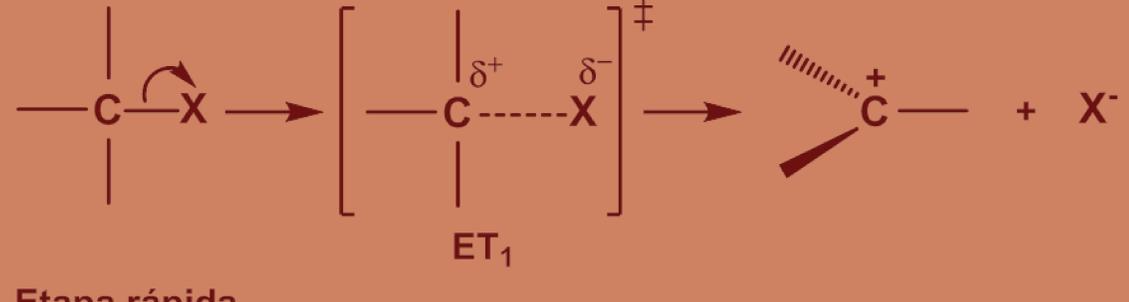


Diagrama energía para la reacción del clorometano y el ión yoduro por un mecanismo S<sub>N</sub>2

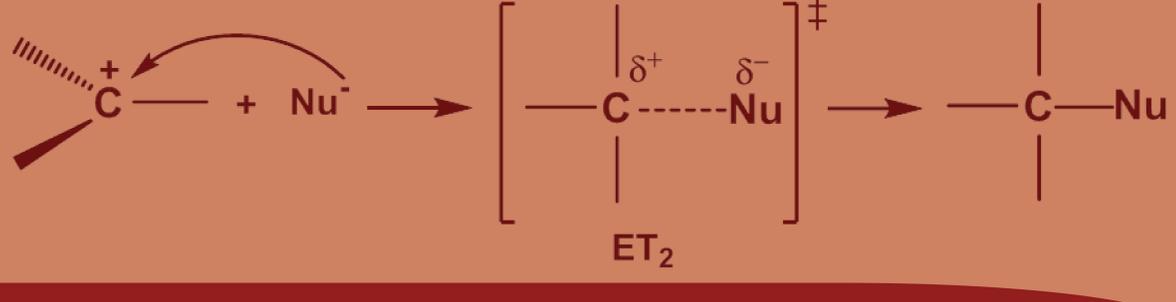
## B SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA UNIMOLECULAR S<sub>N</sub>1 o mecanismo del ion carbenio



a) Etapa lenta



b) Etapa rápida



- Es una reacción en 2 etapas, se va a formar un intermedio de reacción. En este caso el intermedio es un ión carbenio
- Ecuación de velocidad:  $v = k [\text{sustrato}]$
- la velocidad del proceso depende sólo de la concentración del sustrato y no depende de la concentración del nucleófilo
- El *orden de la reacción es 1*
- La reacción es *unimolecular* porque sólo interviene una especie en la etapa determinante de la velocidad del proceso.

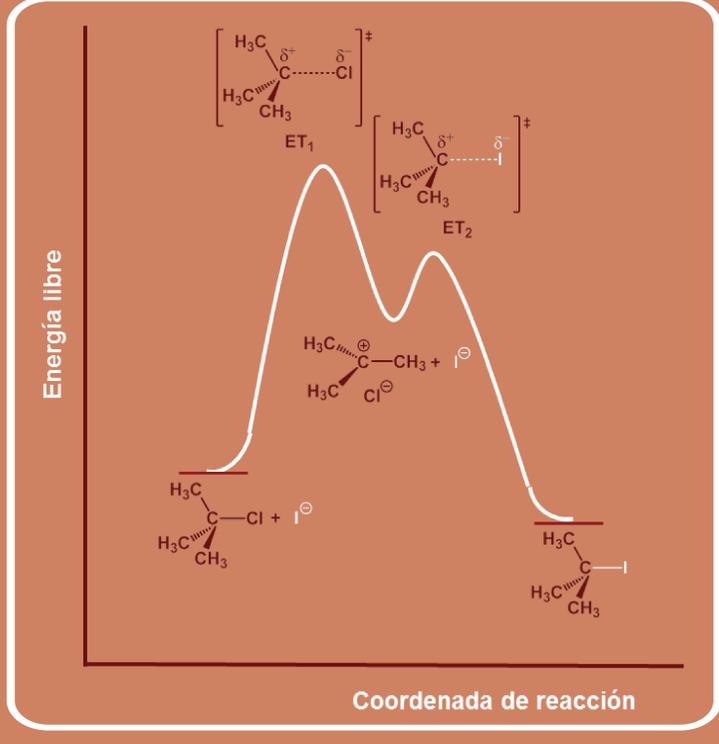


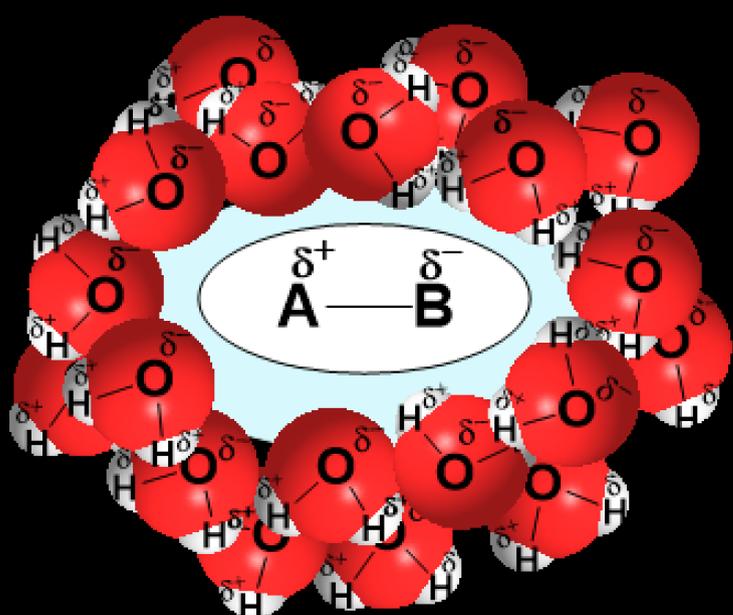
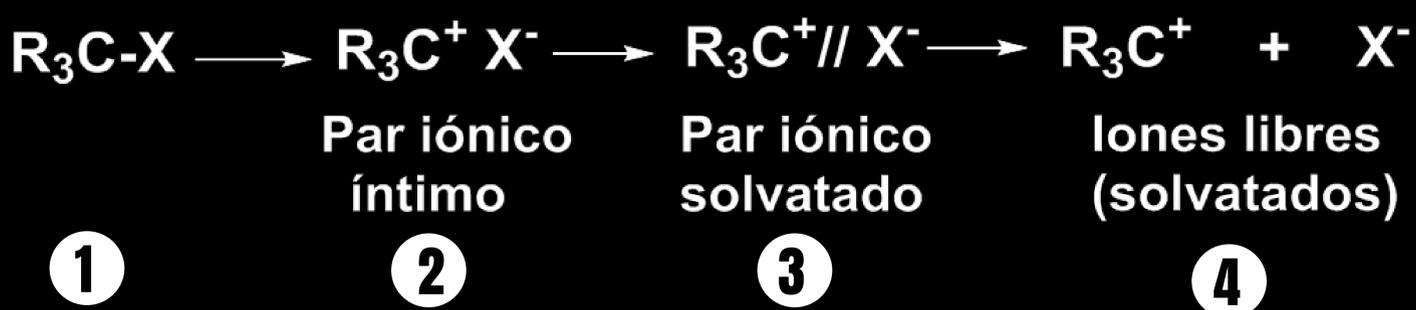
Diagrama energía para la reacción del cloruro de t-butilo y el ión yoduro por un mecanismo S<sub>N</sub>1



# FORMACIÓN DE UN ION CARBENIO

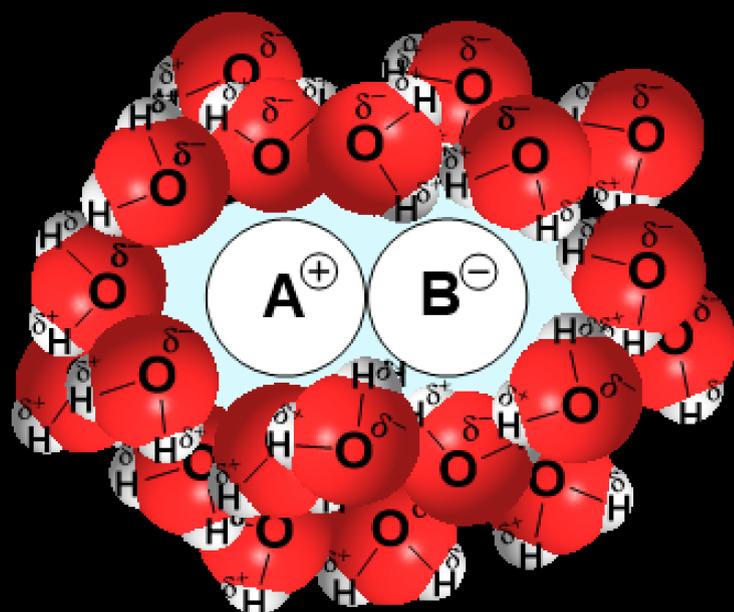


## Etapas en la disociación de una molécula covalente polar

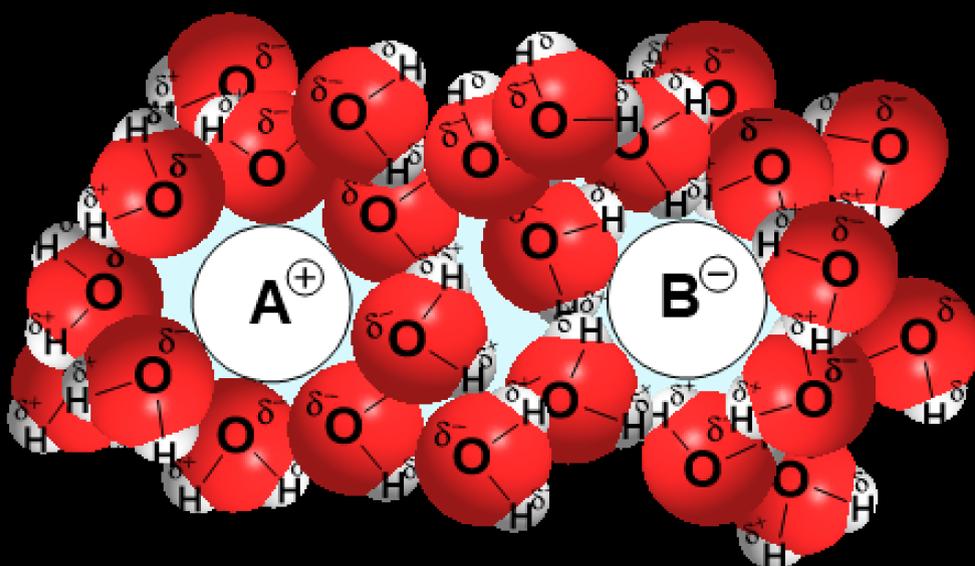


**1** Molécula polar rodeada de moléculas del disolvente

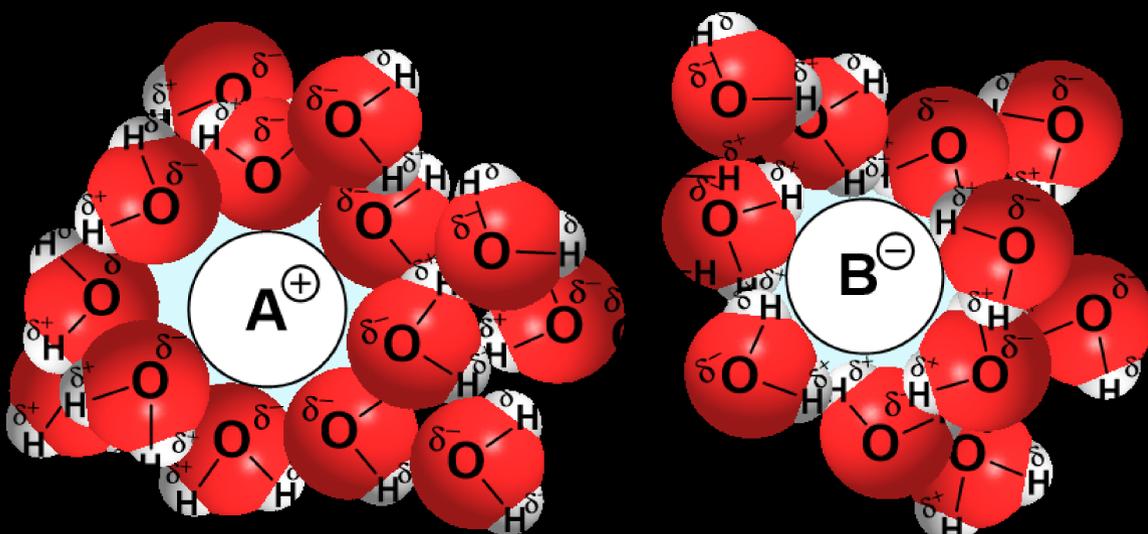
**2** Par iónico íntimo encerrado como una entidad en una jaula de disolvente



**3** Par iónico solvatado, todavía en la misma jaula



**4** Iones disociados, que se encuentran completamente separados por el disolvente

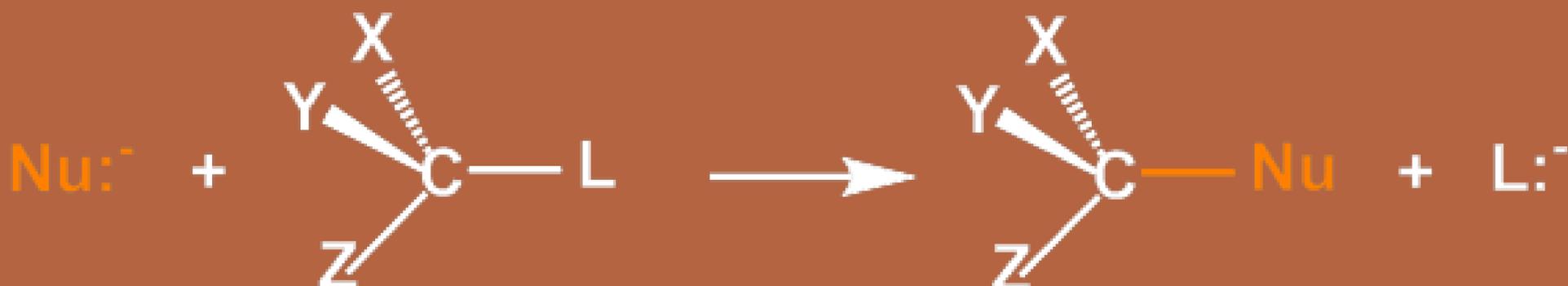


# POSIBILIDADES EN LA ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA SOBRE CARBONO SATURADO



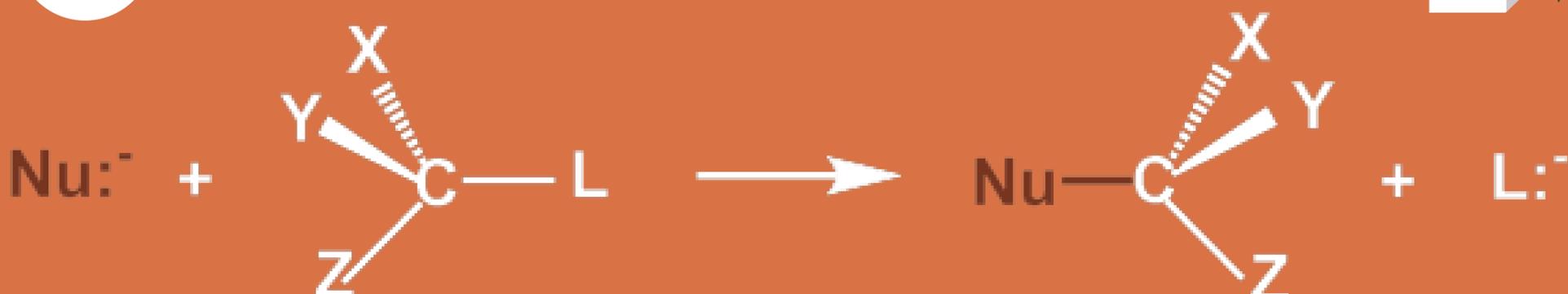
## A

### RETENCIÓN



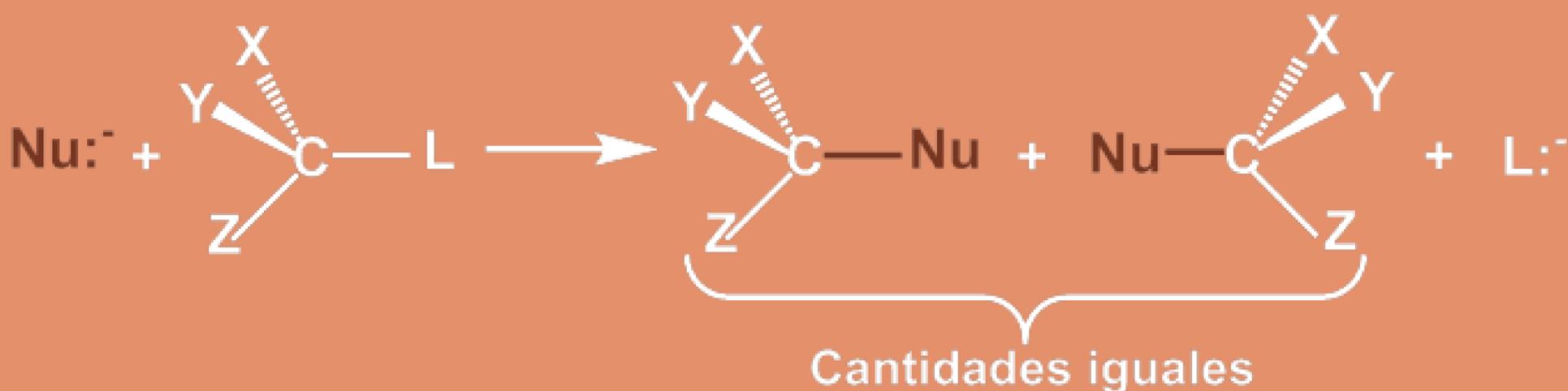
## B

### INVERSIÓN

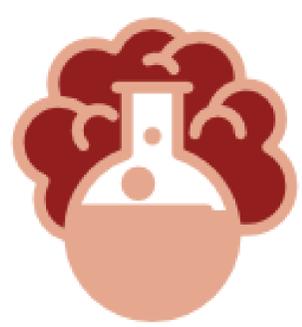


## C

### RACEMIZACIÓN



# ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA SOBRE CARBONO SATURADO

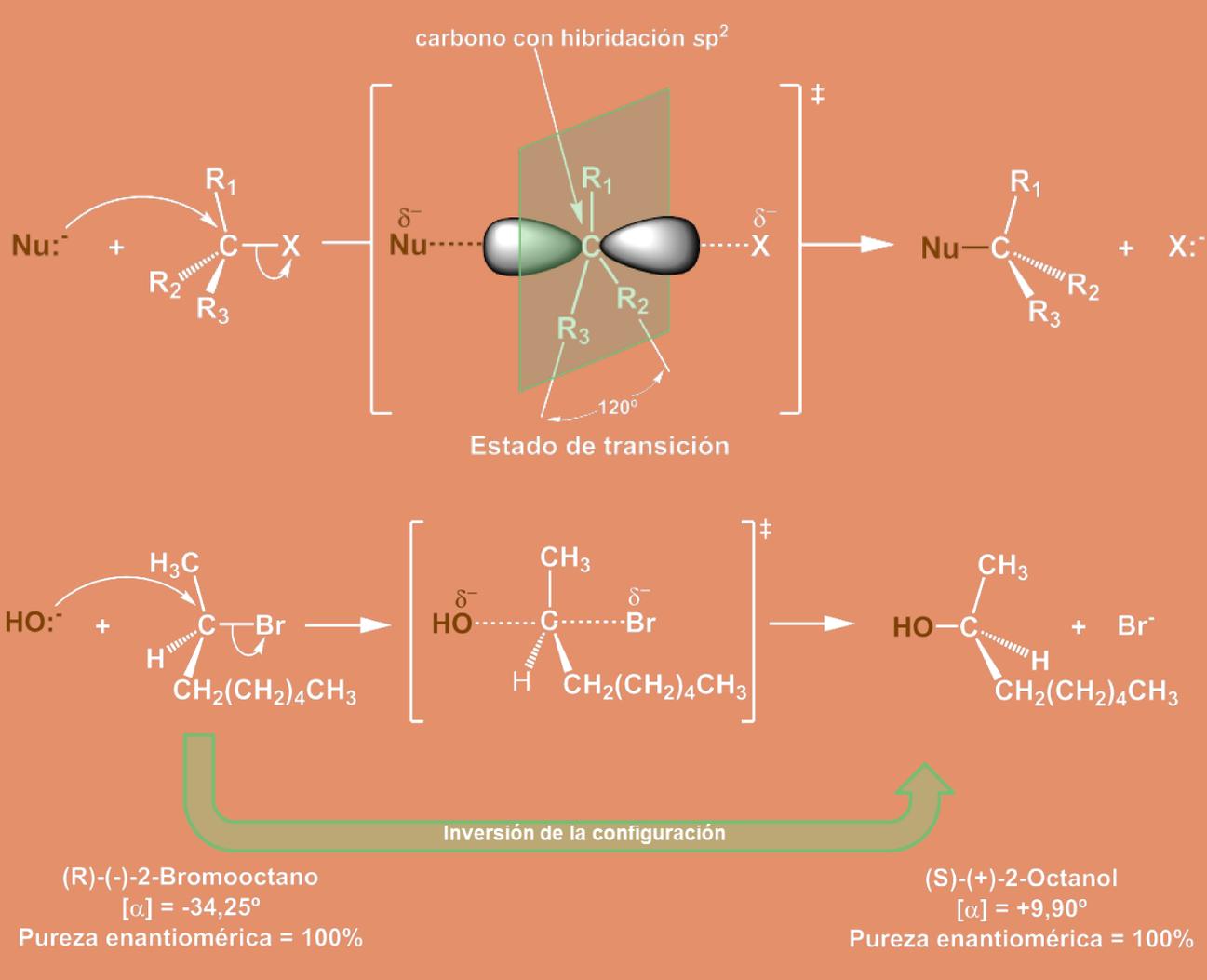


## REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFILA BIMOLECULAR (SN2)



Son reacciones estereoespecíficas

Transcurren con inversión de la configuración (inversión de Walden) siempre que el Nu y el grupo saliente (X) tengan la misma prioridad



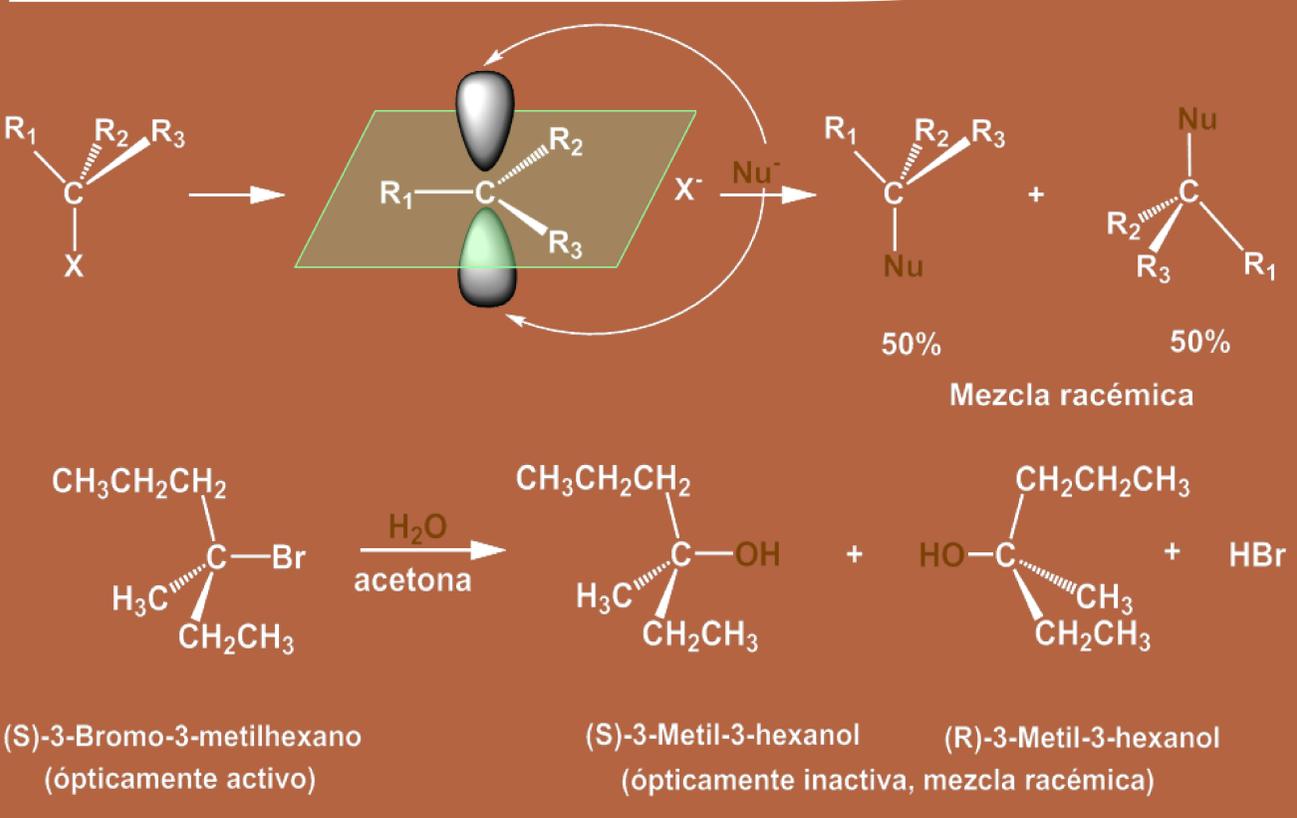
## REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFILA UNIMOLECULAR (SN1)



Intervienen iones carbenio con hibridación sp<sup>2</sup> y geometría plana

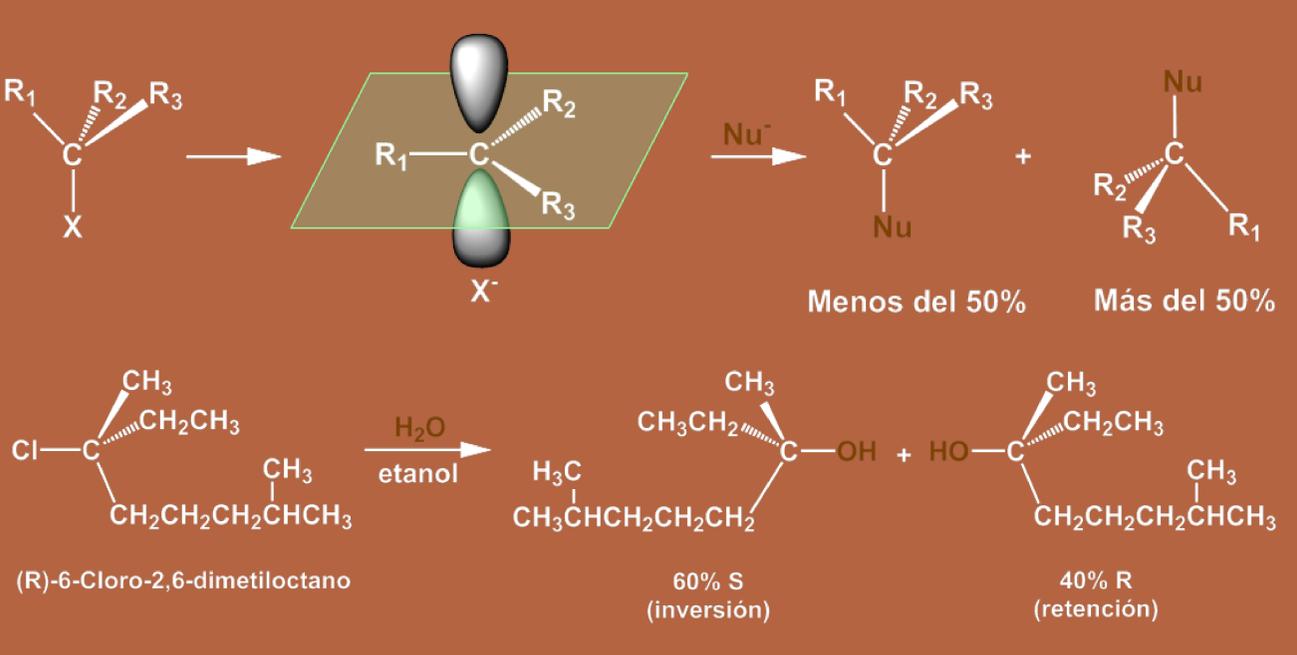
Si la solvatación del ion carbenio es simétrica

El nucleófilo puede atacar con idéntica probabilidad por ambos lados del plano del ion carbenio conduciendo a un producto racémico: racemización



Si la solvatación del ion carbenio no es simétrica

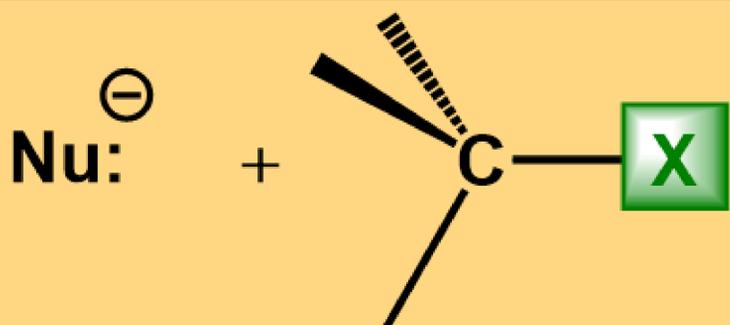
La inversión de la configuración puede predominar sobre la retención porque una cara del ion carbenio está protegida por el grupo saliente (X<sup>-</sup>) y la aproximación del nucleófilo se dará preferentemente por el lado opuesto: grados variables de inversión y retención



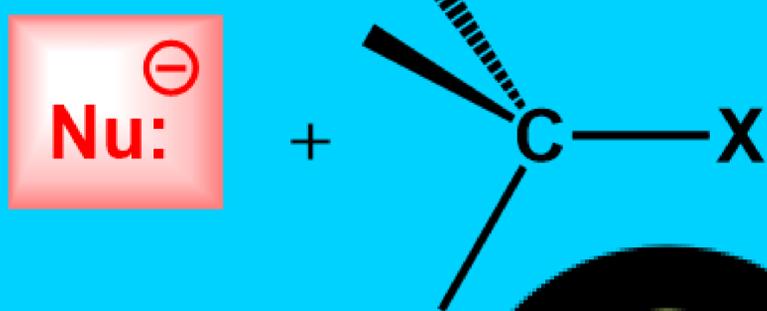
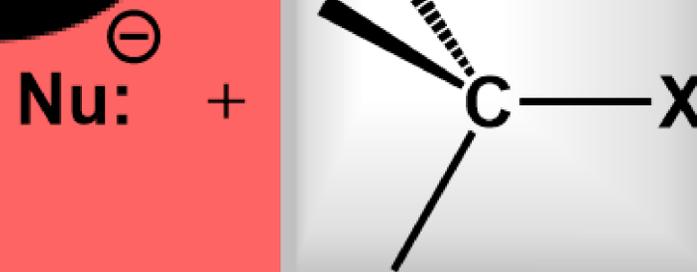
# FACTORES QUE AFECTAN AL MECANISMO Y A LA REACTIVIDAD DE LOS PROCESOS DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA



## 🔍 Naturaleza del grupo saliente



## 🔍 Naturaleza del sustrato



## 🔍 Concentración y reactividad del nucleófilo

## 🔍 Efecto del disolvente



# EL GRUPO SALIENTE EN LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA



Los mejores grupos salientes son las bases débiles, que son las bases conjugadas de los ácidos fuertes.

¿Qué determina la estabilidad de un grupo saliente?

La mayoría de los grupos salientes son iones negativos y serán mejores grupos salientes los que sean bases más débiles, es decir, los que mejor estabilicen la carga negativa.

Ambos mecanismos SN1 y SN2 se ven afectados por la naturaleza del grupo saliente

Tanto en los procesos SN1 como SN2 el grupo saliente empieza a adquirir la carga negativa en el estado de transición. La estabilización de esta carga negativa que se está desarrollando en el grupo saliente estabiliza el estado de transición provocando una disminución de la energía de activación y por lo tanto aumenta la velocidad de reacción.

## Reacción SN1 (etapa limitante de la velocidad)

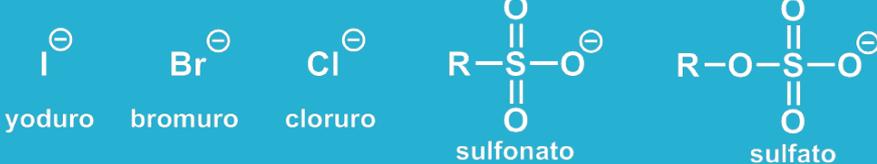


## Reacción SN2

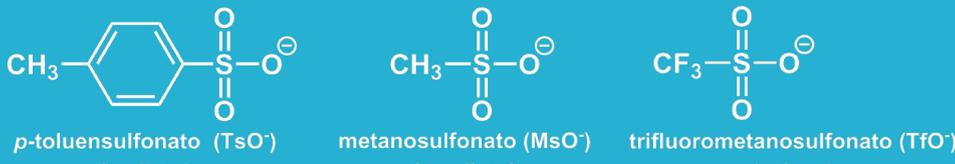


## Grupos salientes más comunes

### Aniones



### Iones sulfonato más utilizados



### Moléculas neutras



## Los iones fuertemente básicos raramente actúan como grupos salientes

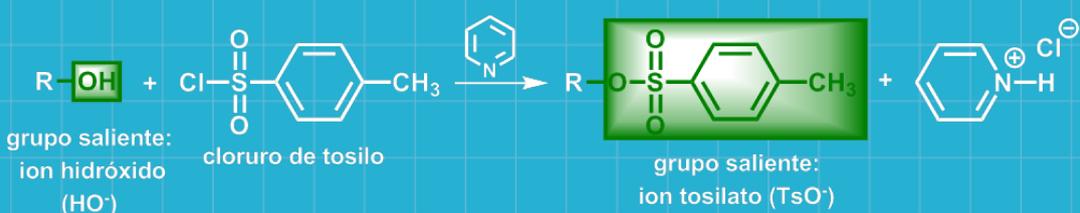


Las condiciones en que se lleva a cabo una reacción pueden ajustarse para que un mal grupo saliente se convierta en otro mejor. Para ello hay diferentes estrategias:

Con frecuencia se recurre a la protonación de los grupos hidroxilo con objeto de convertirlos en agua, que es un buen grupo saliente.



Otra estrategia consiste en convertir el alcohol en el éster de un ácido relativamente fuerte como es el ácido *p*-toluensulfónico.



Una vez preparado el éster puede reaccionar con el nucleófilo porque el tosilato es muy buen grupo saliente



Grupos salientes ordenados según el pKa del ácido conjugado. Se observa que los mejores grupos salientes son las bases conjugadas de los ácidos con pKa inferiores a 5:

Grupo saliente	pK <sub>a</sub> del ácido conjugado		
$p-CH_3C_6H_4SO_3^-$		Muy buenos grupos salientes	
$I^-$	< 0		
$Br^-$			
$H_2O$			
$(CH_3)_2S$			
$Cl^-$			
$CF_3CO_2^-$	0,2	Buenos grupos salientes	
$H_2PO_4^-$	2		
$CH_3CO_2^-$	4,8		
$CN^-$	9,1		
$NH_3$	9,2		
$C_6H_5O^-$	10		
$RNH_2, R_3N$	10		
$C_2H_5S^-$	10,6		
$HO^-$	15,7		Malos grupos salientes
$CH_3O^-$	15		
$NH_2^-$	36		
$CH_3^-$	49	Muy malos grupos salientes	

Capacidad decreciente como grupo saliente ↓

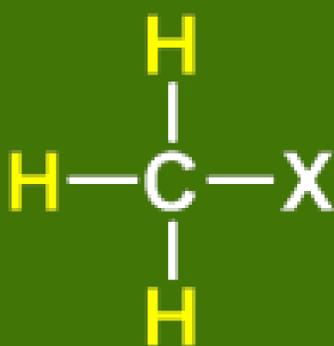


# ¿CÓMO IDENTIFICAR SUSTRATOS METÁLICOS, PRIMARIOS, SECUNDARIOS Y TERCIARIOS?



**A**

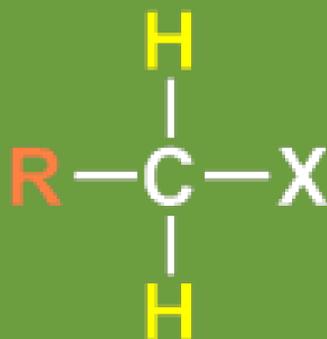
## SUSTRATO METÁLICO



C unido a **3 hidrógenos**

**B**

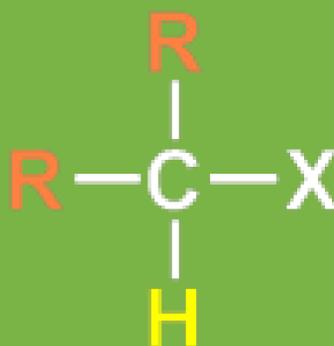
## SUSTRATO PRIMARIO



C unido a **1 grupo R** y a **2 hidrógenos**

**C**

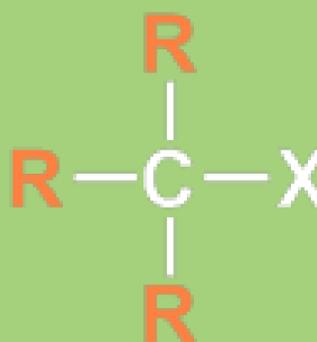
## SUSTRATO SECUNDARIO



C unido a **2 grupos R** y a **1 hidrógeno**

**D**

## SUSTRATO TERCIARIO



C unido a **3 grupos R** y a **ningún hidrógeno**



# REACTIVIDAD DE SUSTRATOS ORGÁNICOS EN SUSTITUCIONES NUCLEÓFILAS

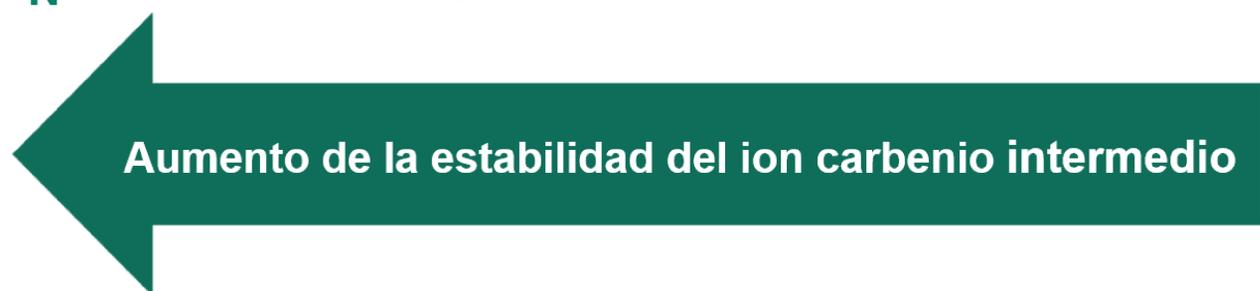


Las reacciones SN2 están favorecidas cuando el centro de reacción es un átomo de carbono primario

Las reacciones SN1 están favorecidas cuando el centro de reacción es un átomo de carbono terciario

## Efectos de los factores electrónicos y de los factores estéricos en reacciones SN1 y SN2

**S<sub>N</sub>1** Gobernada por factores electrónicos



Aumento de la facilidad de acceso al lugar de reacción

Gobernada por factores estéricos **S<sub>N</sub>2**

## Reactividad general de R-X en sustituciones nucleófilas

R	S <sub>N</sub> 1	S <sub>N</sub> 2
CH <sub>3</sub>	No observada en solución (ion carbenio metilo de energía elevada)	Frecuente; rápida con nucleófilos buenos y buenos grupos salientes
Primario	No observada en solución (iones carbenio 1 <sup>ri</sup> os de energía elevada, le excepción son los iones carbenios estabilizados por resonancia)	Frecuente; rápida con nucleófilos buenos y buenos grupos salientes; lenta si hay ramificaciones en el carbono en β
Secundario	Relativamente lenta; mejor con buenos grupos salientes en disolventes polares próticos	Relativamente lenta; mejor con altas concentraciones de nucleófilos fuertes en disolventes polares apróticos
Terciario	Frecuente; especialmente rápida en disolventes polares próticos y con grupos R impedidos estéricamente que poseen buenos grupos salientes	Extremadamente lenta

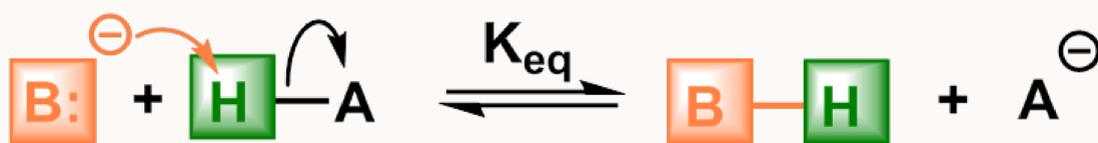


# DIFERENCIA ENTRE NUCLEOFILIA Y BASICIDAD



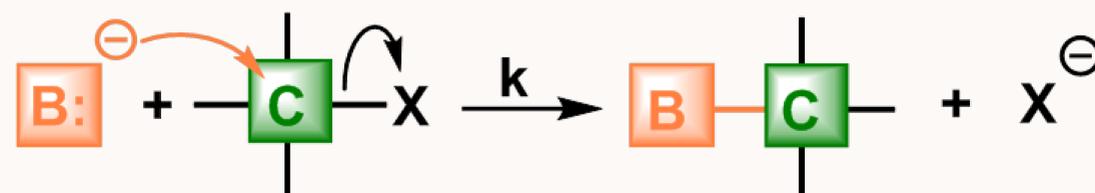
## BASICIDAD:

- es un fenómeno de equilibrio
- se expresa por una constante de equilibrio de un reactivo frente a un protón
- generalmente en agua



## NUCLEOFILIA:

- es una magnitud cinética
- implica la velocidad de reacción con un átomo de carbono
- generalmente en disolventes no acuosos



En ambos casos, el nucleófilo o la base forma un nuevo enlace:

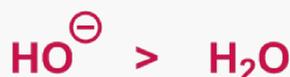
- si el nuevo enlace es con un protón, ha reaccionado como base;
- si el nuevo enlace es con el carbono, ha reaccionado como nucleófilo.



# ¿QUÉ ESPECIE ES MÁS NUCLEOFÍLICA?



El carácter nucleofílico es más fuerte en una especie con una carga negativa que en una especie similar sin carga negativa. En particular una base es un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado.



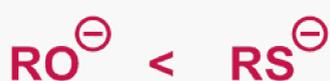
En un mismo periodo del sistema periódico la nucleofilia de los átomos disminuye al aumentar la electronegatividad, la fuerza del nucleófilo es paralela a la de la base.



Aumenta la nucleofilia  
Aumenta la basicidad



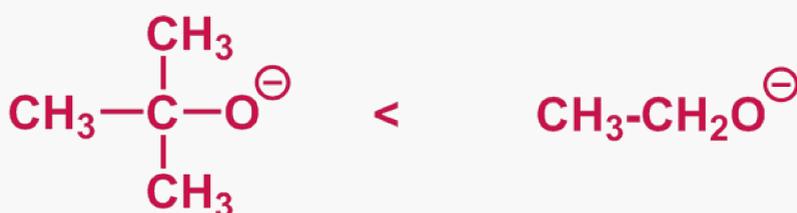
En una columna del sistema periódico la nucleofilia se incrementa de arriba hacia abajo (en disolventes que pueden formar enlaces por puente de hidrógeno, tales como agua y alcoholes). En estos casos, la fuerza como nucleófilo es opuesta a la fuerza como base



Aumenta la nucleofilia  
Disminuye la basicidad



Los impedimentos estéricos disminuyen la nucleofilia.



Nucleófilo más débil  
Base más fuerte

Nucleófilo más fuerte  
Base más débil



# TIPOS DE DISOLVENTES

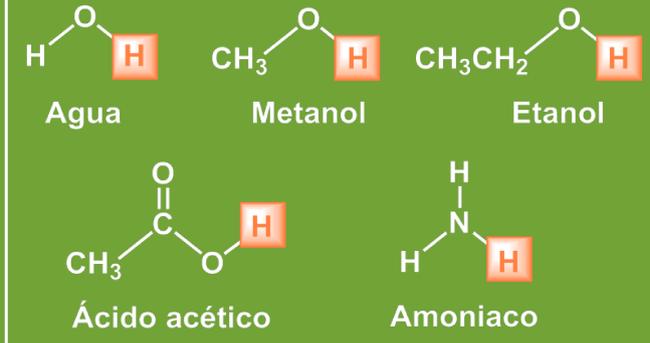


## DISOLVENTES POLARES

Son sustancias en cuyas moléculas la **distribución de la nube electrónica es asimétrica**; por lo tanto, tienen un **dipolo permanente**.

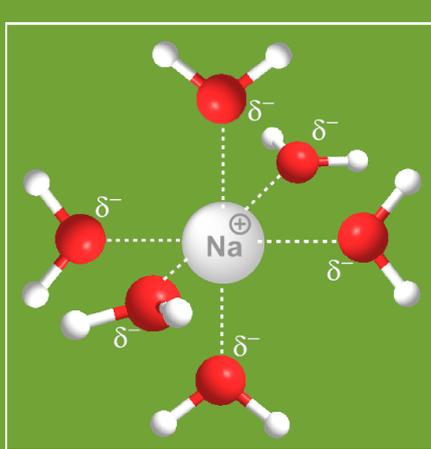
### Disolventes polares próticos

Contienen al menos un átomo de hidrógeno unido directamente a un átomo electronegativo (H-O, H-N)

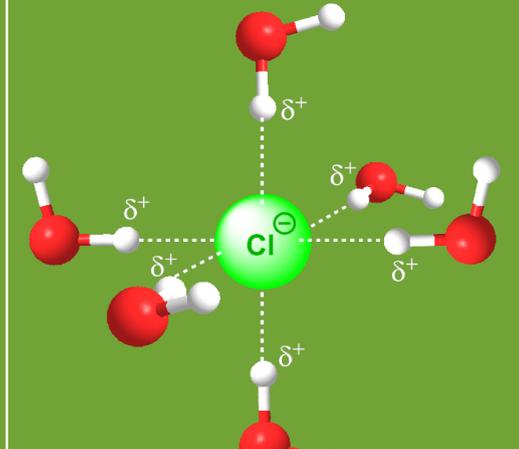


Son buenos disolventes para sales (compuestos iónicos) porque

- forman enlaces de hidrógeno con los aniones y
- tienen pares de electrones no enlazantes sobre el oxígeno (o nitrógeno) que interactúan con los cationes mediante interacciones ión-dipolo



Los pares de electrones no enlazantes sobre el átomo de oxígeno del agua estabilizan el catión mediante interacciones ión-dipolo



Las interacciones mediante enlaces de hidrógeno con los hidrógenos del agua estabilizan el anión

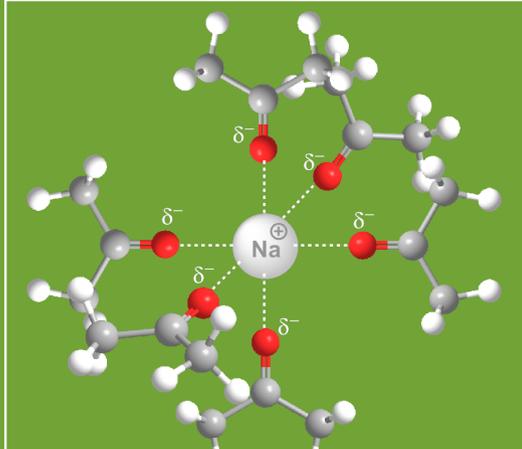
### Disolventes polares apróticos

No contienen átomos de hidrógeno unidos directamente a un átomo electronegativo

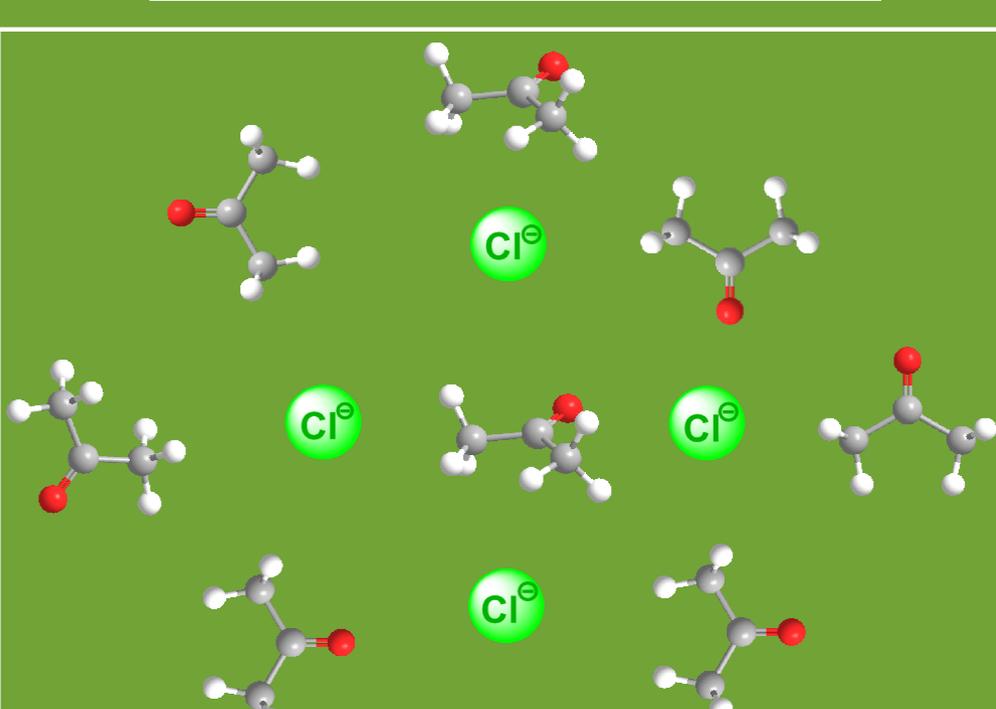


Estabilizan cationes pero no aniones:

- Los cationes son estabilizados por los pares de electrones no enlazantes del oxígeno o del nitrógeno (interacciones ión-dipolo)
- Los aniones no están estabilizados por el disolvente porque este no puede formar enlaces de hidrógeno



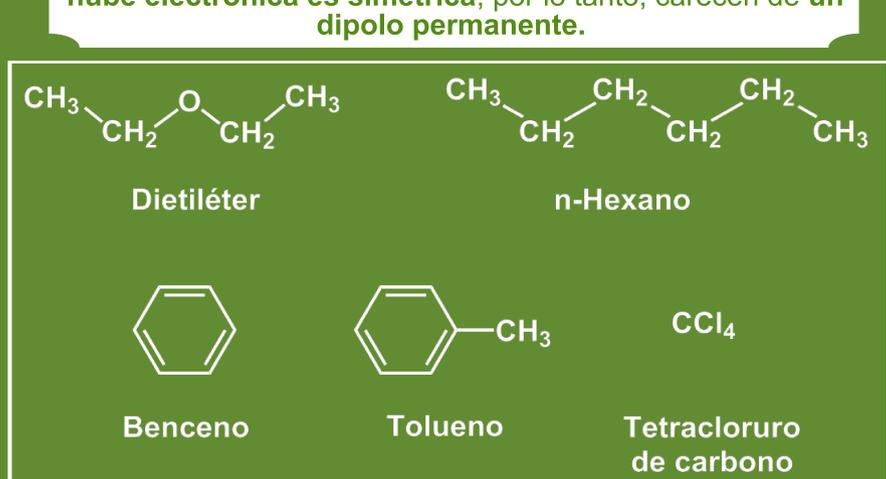
Los pares de electrones no enlazantes del oxígeno de la acetona estabilizan el catión mediante interacciones ión-dipolo



El anión está rodeado por el disolvente pero **no está solvatado**

## DISOLVENTES APOLARES

Son sustancias en cuyas moléculas la **distribución de la nube electrónica es simétrica**; por lo tanto, carecen de un **dipolo permanente**.



## POLARIDAD DE LOS DISOLVENTES MÁS COMUNES

La polaridad de un disolvente se mide por su **constante dieléctrica** que es una medida de la habilidad del disolvente para separar cargas de signo opuesto

	Disolventes próticos	Constante dieléctrica (Debye) a 25°C	Disolventes apróticos
Incremento del poder ionizante ↑	H <sub>2</sub> O	81	
	HCO <sub>2</sub> H	59	
		45	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO
		38	CH <sub>3</sub> CN
		37	HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	CH <sub>3</sub> OH	33	
		30	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N] <sub>3</sub> PO
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	24	
		23	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	18	
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	11	
		7	<chem>C1CCOC1</chem>
	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6	
		4	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
	No polar ↓		2



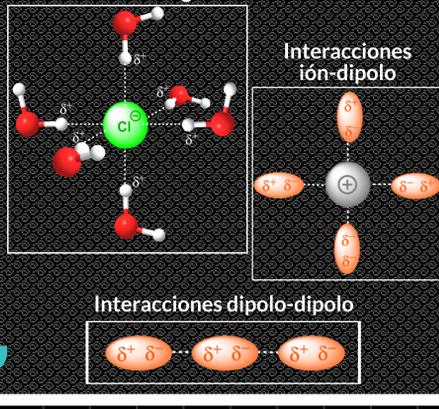
# EFEECTO DEL DISOLVENTE EN LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA



## SOLVATACIÓN

Interacciones específicas entre las moléculas del disolvente y los reactivos y/o estados de transición disueltos. Estas interacciones son:

- enlaces de hidrógeno,
- interacciones dipolo-dipolo
- interacciones ión-dipolo.



## FUNCIONES DEL DISOLVENTE



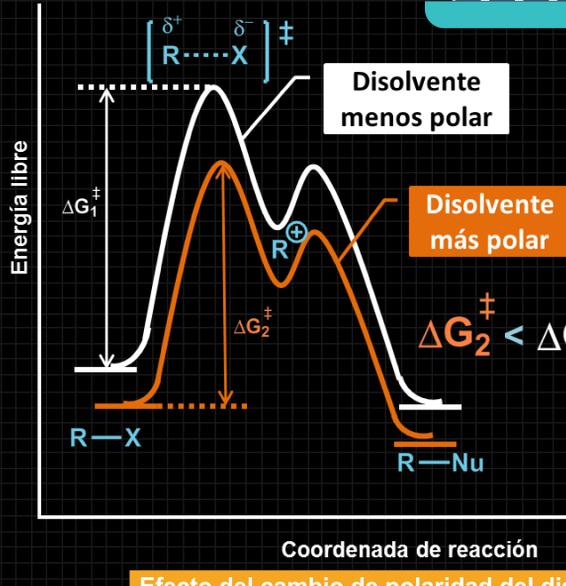
- Disolver los reactivos y el sustrato
- La elección del disolvente puede influir sobre el mecanismo de reacción
- Controlar la temperatura de la reacción

## EFEECTO DEL DISOLVENTE EN LAS REACCIONES SN

- En el transcurso de una reacción se **forman, dispersan** o **destruyen** cargas.
- El disolvente actúa solvatando las especies existentes tanto más cuanto mayor es la polaridad del disolvente.

### REACCIONES SN1

En el proceso SN1 el estado de transición es más polar que el sustrato de partida, un cambio a un **disolvente más polar** estabiliza el estado de transición más que el sustrato (disminuye la energía de activación) y **aumenta la velocidad de reacción**.



#### Efecto del cambio de polaridad del disolvente en una reacción SN1

En las reacciones en las que el disolvente actúa también como nucleófilo se llaman **solvolisis**.

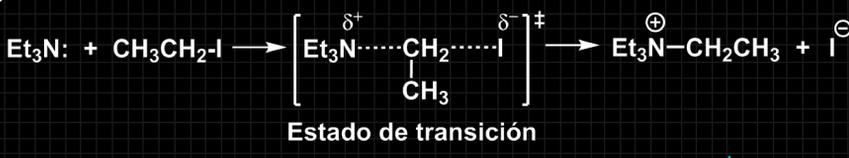
Las **reacciones SN1** transcurren a **velocidades más altas con disolventes polares próticos** porque

- los aniones forman enlaces de hidrógeno con el átomo de hidrógeno del grupo -OH (o -NH), y
- los cationes se complejan con los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno del grupo -OH (o de nitrógeno del grupo -NH).

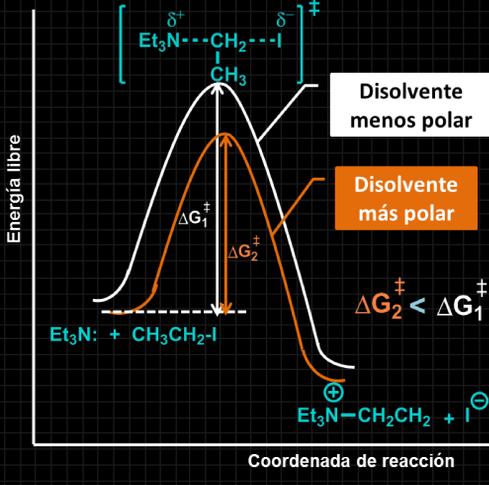
### REACCIONES SN2

El efecto de la polaridad del disolvente en los procesos SN2 depende de la carga que está inicialmente presente en el nucleófilo y en el sustrato.

#### 1 El nucleófilo es neutro y el sustrato también es neutro

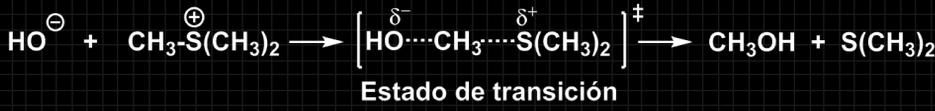


Un **disolvente más polar** estabiliza más el estado de transición que los reactivos por lo que disminuye la energía de activación y **aumenta la velocidad de la reacción**.

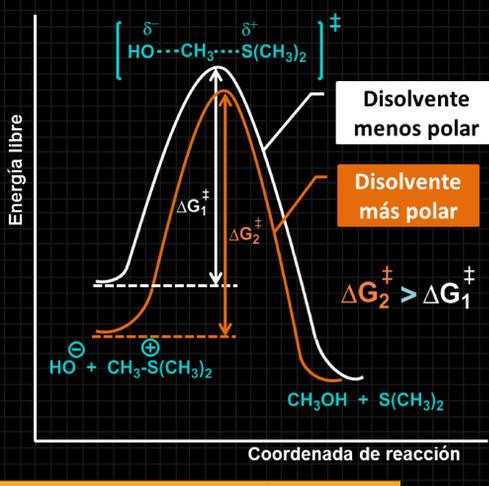


#### Efecto del cambio de polaridad del disolvente en una reacción SN2

#### 2 El nucleófilo es negativo y el sustrato tiene carga positiva

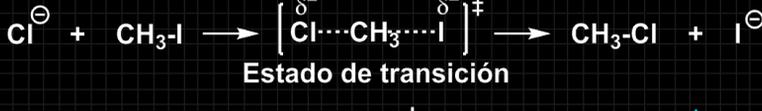


Los reactivos tienen carga entera y esta carga se dispersa en el estado de transición. Un **disolvente más polar** estabiliza más los reactivos que el estado de transición por lo que la energía de activación aumenta y **la velocidad de la reacción disminuye**.

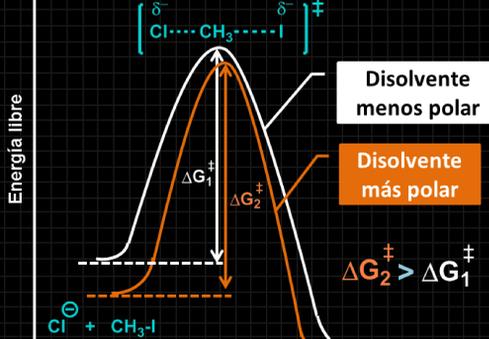


#### Efecto del cambio de polaridad del disolvente en una reacción SN2

#### 3 El nucleófilo es negativo y el sustrato neutro



Tanto el nucleófilo como el estado de transición tienen carga, esta carga está más dispersa en el estado de transición. Un **disolvente más polar** estabiliza más la carga del nucleófilo que la del estado de transición, y **disminuye la velocidad de la reacción**.



#### Efecto del cambio de polaridad del disolvente en una reacción SN2

Las **reacciones SN2** transcurren a **velocidades más altas con disolventes polares apróticos** porque

- los cationes se complejan con los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno o de nitrógeno.
- los aniones están libres para actuar como nucleófilos.

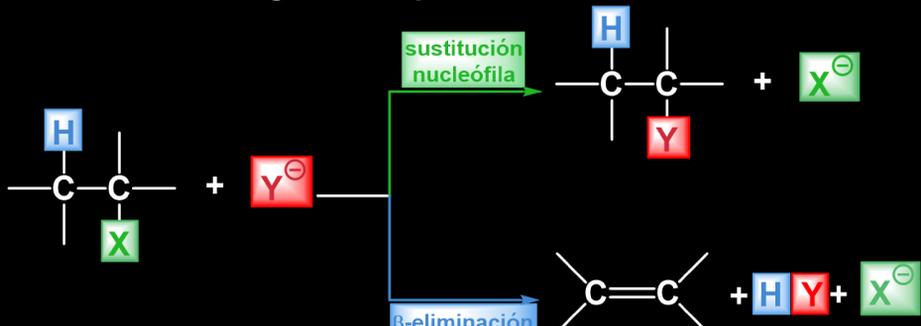


# REACCIONES COMPETITIVAS EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA SOBRE CARBONO SATURADO



## REACCIONES DE ELIMINACIÓN

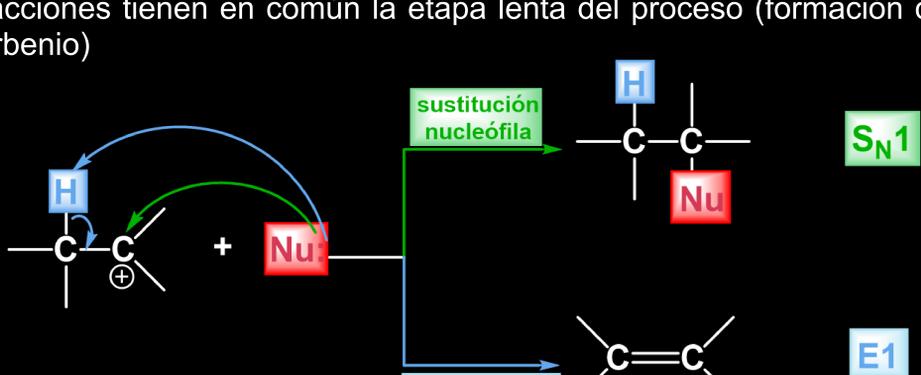
Las sustituciones están cinética y termodinámicamente más favorecidas que las eliminaciones. El aumento de productos de eliminación se consigue a temperaturas más altas.



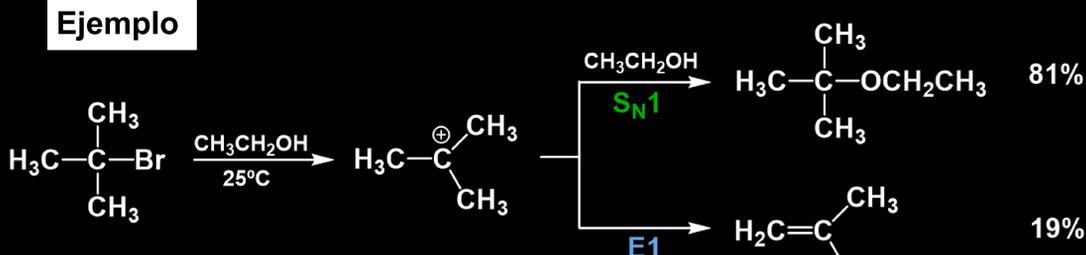
En general, las reacciones de eliminación se favorecen con el empleo de reactivos nucleófilos fuertemente básicos y cuando se actúa sobre sustratos de tipo terciario.

## REACCIONES SN1

Las reacciones de haluros de alquilo secundarios y terciarios dan mezcla de productos de sustitución y eliminación porque ambas reacciones tienen en común la etapa lenta del proceso (formación del ion carbenio)

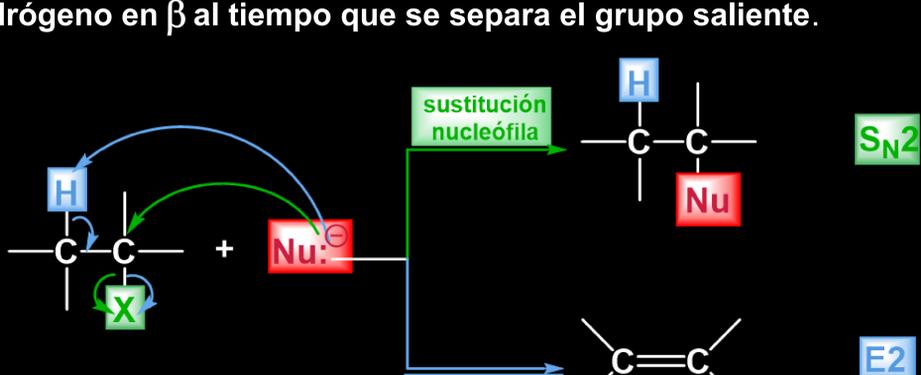


### Ejemplo

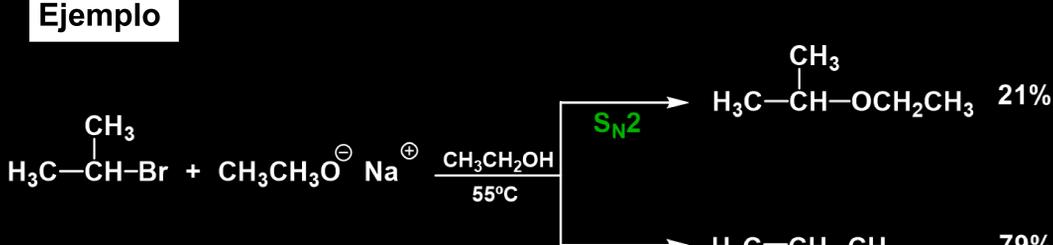


## REACCIONES SN2

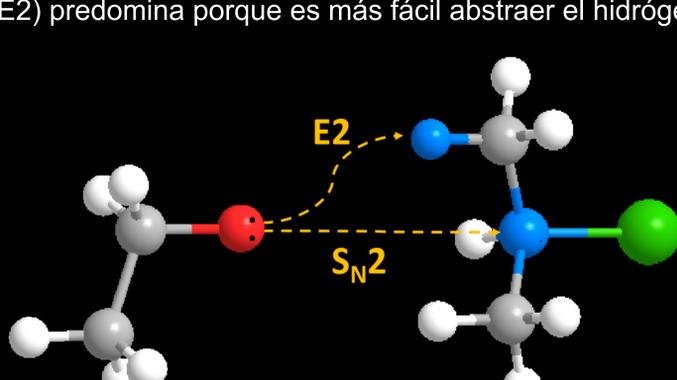
Cuando el nucleófilo es una base puede abstraer un átomo de hidrógeno en  $\beta$  al tiempo que se separa el grupo saliente.



### Ejemplo



La aproximación del nucleófilo/base al átomo de carbono (SN2) es más sensible al impedimento estérico por la presencia de los dos grupos metilo y la eliminación (E2) predomina porque es más fácil abstraer el hidrógeno en  $\beta$



Eliminación E2 versus sustitución SN2

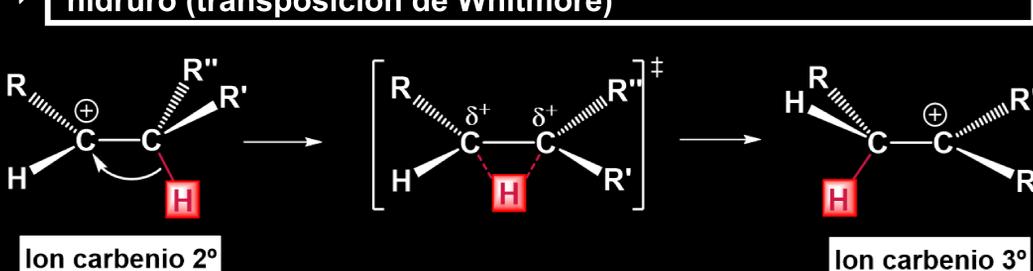
## REACCIONES DE TRANSPOSICIÓN

Las reacciones de transposición no compiten con la SN2.

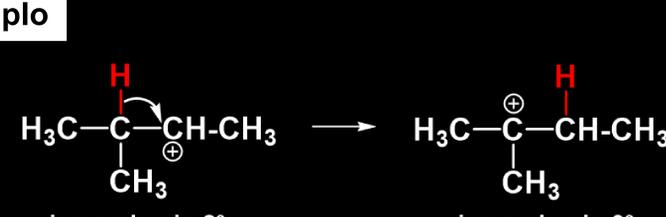
## REACCIONES SN1

En los procesos SN1 el ion carbenio puede autoestabilizarse mediante una transposición, convirtiéndose en este caso en una reacción competitiva:

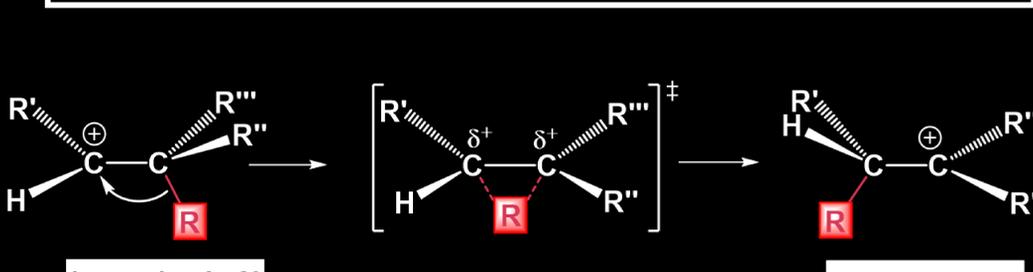
### Transposición de iones carbenio por desplazamiento de iones hidruro (transposición de Whitmore)



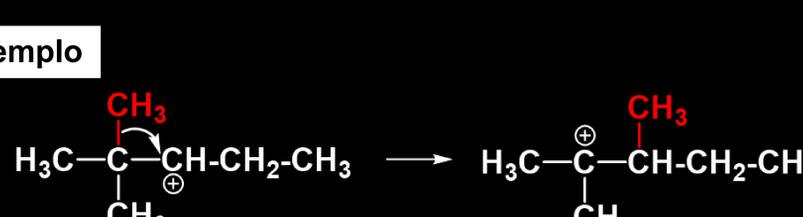
### Ejemplo



### Transposición de iones carbenio por desplazamiento de grupos alquilo (transposición de Wagner-Meerwein)



### Ejemplo



# ELIMINACIÓN FRENTE A SUSTITUCIÓN



- ✓ Analizar la naturaleza del sustrato (1°, 2° o 3°)
- ✓ Analizar el tipo de base/nucleófilo (fuerte o débil)



TIPO DE HALOGENURO	S <sub>N</sub> 1	S <sub>N</sub> 2	E1	E2
CH <sub>3</sub> -X		SI		
R-CH <sub>2</sub> -X Primario		SI con buenos nucleófilos débilmente básicos (I <sup>-</sup> ) y con nucleófilos no impedidos fuertemente básicos (CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup> )		SI con bases fuertes impedidas [(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO <sup>-</sup> ]
R-CH <sub>2</sub> -X Primario Ramificado en β		SI con buenos nucleófilos débilmente básicos		SI con bases fuertes
R <sub>2</sub> CH-X Secundario	SI con medio altamente polar y nucleófilo débil (en competencia con E1)	SI con buenos nucleófilos débilmente básicos	SI con medio altamente polar y nucleófilo débil (en competencia con S <sub>N</sub> 1)	SI con bases fuertes y si la base está impedida solo se da E2
R <sub>3</sub> C-X Terciario	SI en medio no básico, nucleófilo débil o fuerte y disolvente polar (en competencia con E1)		SI en medio no básico, nucleófilo débil o fuerte y disolvente polar (en competencia con S <sub>N</sub> 1)	SI cuando se emplean bases fuertes



