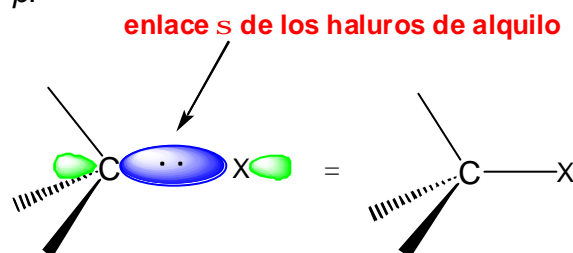


Tema 2. Haluros de alquilo. Estructura. Nomenclatura. Reacciones de los compuestos orgánicos halogenados. Concepto de electrófilo y nucleófilo. Reacciones de Sustitución Nucleofílica: el mecanismo S_N2 . Las variables de la reacción S_N2 . El mecanismo S_N1 . Las variables de la reacción S_N1 . Transposiciones de carbocationes en las reacciones S_N1 . Comparación entre las reacciones S_N2 y S_N1 . Reacciones de eliminación E1. El mecanismo E2. Reacciones de eliminación E2 en sistemas de ciclohexano. Orientación de la eliminación. Regla de Saytzeff. Comparación entre las reacciones E2 y E1. Comparación entre los mecanismos de Sustitución y de Eliminación. Preparación de compuestos organometálicos a partir de halogenuros de alquilo.

Estructura.

Los haluros de alquilo son derivados hidrocarbonados en los que uno, o más, enlaces C-H han sido sustituidos por enlaces C-X (X= F, Cl, Br, I). El enlace C-halógeno es el resultado del solapamiento de un orbital sp^3 del carbono con un orbital híbrido del halógeno. Los estudios basados en la teoría de orbitales moleculares sugieren que el híbrido correspondiente al orbital del halógeno tiene principalmente carácter p y una pequeña proporción de carácter s . En el fluoruro de metilo el orbital del flúor del enlace C-F se calcula que tiene, aproximadamente, un 15% de carácter s y un 85% de carácter p .



Las longitudes y las energías de enlace de los diferentes haluros se dan a continuación:

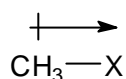
Enlace	Longitud (Å)	Energía del enlace (Kcal)/mol
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{2sp}^3 \end{array} - \begin{array}{c} \text{F} \\ \text{2p} \end{array}$	1.39	108
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{2sp}^3 \end{array} - \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \text{3p} \end{array}$	1.78	85
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{2sp}^3 \end{array} - \begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{4p} \end{array}$	1.93	70
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{2sp}^3 \end{array} - \begin{array}{c} \text{I} \\ \text{5p} \end{array}$	2.14	57

Como se aprecia en la tabla anterior, la fortaleza de los enlaces C-X disminuye a medida que se desciende en la columna de los halógenos. Esto se explica porque el solapamiento orbitalico disminuye a medida que aumenta la diferencia de energía entre los orbitales que forman el enlace.

Aunque los enlaces C-H de los haluros de alquilo son covalentes poseen un cierto carácter polar porque los halógenos son más electronegativos que el carbono. Esta diferencia de electronegatividad origina un momento dipolar μ que se expresa como el producto de la carga q por la distancia de separación entre las cargas d :

$$\mu = q \times d.$$

La distancia lleva asociada una dirección y por lo tanto los momentos dipolares son vectores. En el caso de los haluros de metilo este vector se dirige a lo largo del enlace C-X y se simboliza del siguiente modo:

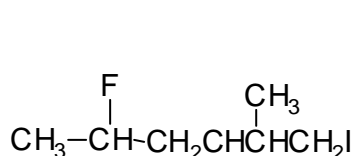


La dirección de la flecha va desde la carga positiva a la negativa. A continuación se resumen los momentos dipolares de los haluros de metilo.

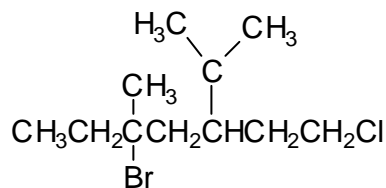
Compuesto	Momento dipolar μ (en Debyes)
CH ₃ -F	1.82
CH ₃ -Cl	1.94
CH ₃ -Br	1.79
CH ₃ -I	1.64

Nomenclatura.

Los haluros de alquilo se nombran como derivados halogenados de los hidrocarburos:



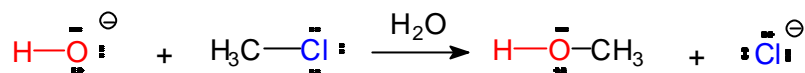
5-fluoro-2-metil-1-yodohexano



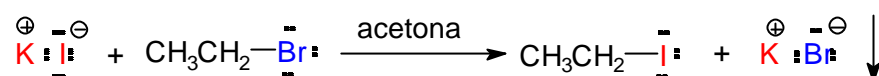
5-bromo-1-cloro-3-isopropil-5-metilheptano

Reacciones de los compuestos orgánicos halogenados.

La sustitución del halógeno en los haluros de alquilo por otro grupo funcional es una de las reacciones más importantes en Química Orgánica. Por ejemplo, la reacción del cloruro de metilo con el ión hidróxido proporciona metanol y el ión cloruro.



Otro ejemplo de reacción de sustitución sobre los haluros de alquilo es la reacción del bromuro de etilo con el yoduro de potasio en disolución de acetona que da lugar a yoduro de etilo y a bromuro potásico, que precipita de la mezcla de reacción por ser insoluble en acetona:



Concepto de electrófilo y nucleófilo.

Una clasificación importante de las reacciones orgánicas se basa en la naturaleza del reactivo atacante. Según la definición de Lewis, un ácido es aquella especie capaz de aceptar electrones y una base es un dador de un par de electrones.

Los **electrófilos** se definen en Química Orgánica como reactivos aceptores de electrones y por consiguiente son ácidos de Lewis.

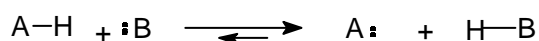
Los **nucleófilos** son reactivos dadores de electrones y por tanto bases de Lewis.

Según esta definición ¿qué diferencia hay entre un ácido de Lewis y un electrófilo, o entre una base de Lewis y un nucleófilo? ¿a qué reactivos hay que aplicar el concepto de electrófilo o de nucleófilo?

La diferencia electrófilo/ácido de Lewis o nucleófilo/base de Lewis se basa en conceptos cinéticos y termodinámicos.

La basicidad y la acidez son conceptos termodinámicos y por tanto se refieren a la posición de equilibrio entre un dador de electrones y un ácido. Por ejemplo, cuando se afirma que una base es fuerte se entiende que, en la reacción con ácidos, el equilibrio está desplazado hacia la derecha.

reacción de una base fuerte con un ácido



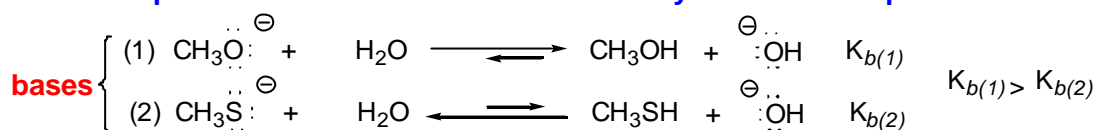
ácido **base**

equilibrio desplazado a la derecha

Al contrario que el concepto de acidez/basicidad, la electrofilia y la nucleofilia son conceptos cinéticos: un buen nucleófilo es una especie química que reacciona rápidamente con electrófilos.

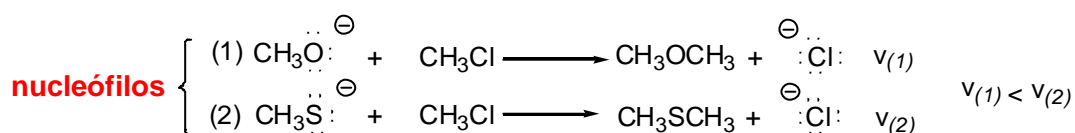
Por ejemplo, cuando el anión metóxido CH_3O^- y el anión mercapturo CH_3S^- reaccionan con el agua, se deja que las reacciones alcancen el equilibrio, se miden las concentraciones de las especies y se calculan las constantes de equilibrio se observa que la K_b de la reacción del metóxido es mayor que la K_b de la reacción del ión mercapturo y, por tanto, se concluye que el metóxido CH_3O^- es una base más fuerte que el anión mercapturo CH_3S^- .

Comportamiento básico del ión metóxido y del ión mercapturo



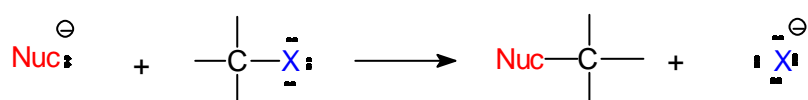
Al contrario que la basicidad, la nucleofilia es un concepto cinético y se refiere a la velocidad con que determinadas especies reaccionan con los sustratos. Por ejemplo, la reacción del metóxido con el bromuro de metilo forma el dimetil éter y la reacción del mercapturo con el bromuro de metilo forma el dimetil tioéter. Cuando se mide la velocidad de estas dos reacciones se observa que el mercapturo reacciona mucho más rápidamente que el metóxido y se concluye que el anión mercapturo es un nucleófilo más fuerte que el anión hidróxido.

Comportamiento nucleofílico del ión metóxido y del ión mercapturo



Reacciones de sustitución nucleofílica: el mecanismo $\text{S}_\text{N}2$.

Una reacción de sustitución nucleofílica tiene la siguiente fórmula general,



donde:

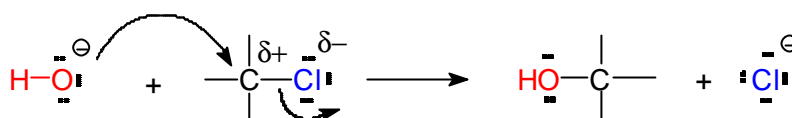
Nuc: simboliza al nucleófilo del proceso.

X: representa al grupo saliente.

Por ejemplo, en la reacción entre el cloruro de metilo y el ión hidróxido, el cloruro de metilo es el componente electrofílico del proceso.

El ión hidróxido es el nucleófilo. El hidróxido es un buen nucleófilo porque el átomo de oxígeno tiene pares de electrones no compartidos y una carga negativa.

El átomo de carbono del cloruro de metilo es el átomo electrofílico porque está enlazado a un átomo de cloro electronegativo. El cloro provoca una retirada parcial de la densidad electrónica del carbono creando sobre este átomo una carga parcial positiva. La carga negativa del ión hidróxido es atraída hacia esa carga.



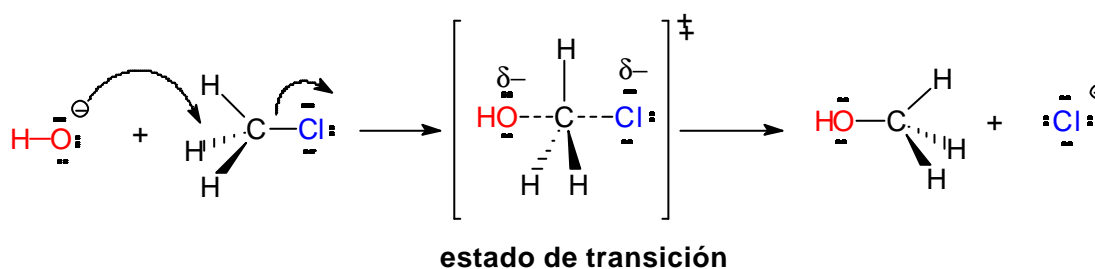
Las flechas del mecanismo se emplean para indicar el movimiento de pares de electrones desde el nucleófilo, rico en electrones, al carbono electrofílico deficiente en electrones.

Por convenio, las flechas que se utilizan en los mecanismos representan el flujo electrónico desde el nucleófilo al electrofílico.

El carbono sólo puede admitir ocho electrones en su capa de valencia, y por tanto, el enlace C-Cl debe comenzar a romperse cuando el enlace C-O se comience a formar.

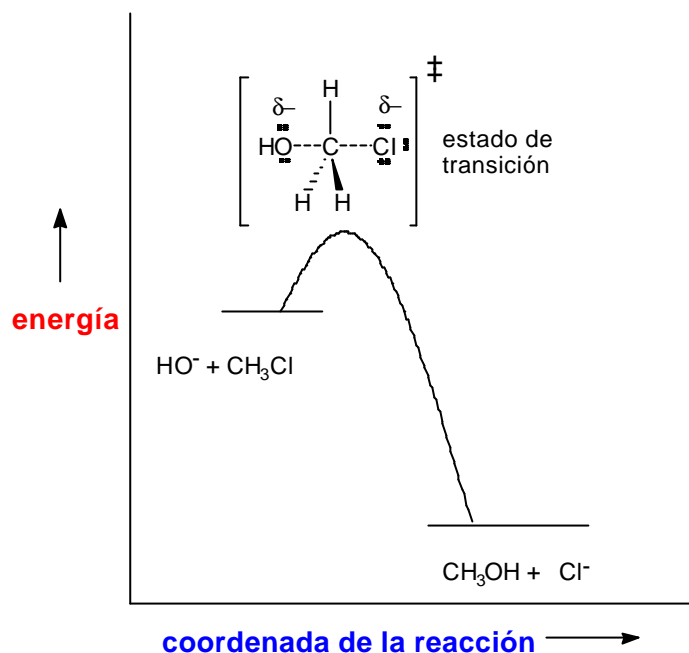
El ión cloruro es el grupo saliente: es expulsado del sustrato junto con el par de electrones que estaba enlazándolo al átomo de carbono.

El mecanismo siguiente muestra el ataque del nucleófilo a un haluro de alquilo y el estado de transición asociado a esta reacción de sustitución nucleofílica:



La reacción del ión hidróxido con el cloruro de metilo es una reacción concertada, es decir el proceso de formación y ruptura de enlaces tiene lugar en un solo paso: los enlaces se rompen y se forman al mismo tiempo. En el estado de transición de la reacción el enlace con el nucleófilo está parcialmente formado y el enlace con el grupo saliente está parcialmente roto.

El perfil de energía potencial de la reacción muestra un único estado de transición, sin intermedios entre los reactivos y los productos.



Los reactivos tienen ligeramente más energía que los productos porque la reacción del ión hidróxido con el cloruro de metilo es exotérmica. El estado de transición de la reacción tiene una energía mucho mayor que los reactivos o que los productos porque implica un átomo de carbono pentacoordinado con dos enlaces parciales.

El mecanismo de la reacción de sustitución anterior se determinó a partir de la información cinética. Al variar la concentración de los reactivos se observa que la velocidad se duplica cuando la concentración de cualquiera de los dos reactivos se duplica. La reacción es de primer orden con respecto a cada uno de los reactivos y de segundo orden general. La ecuación de velocidad es:

$$\text{velocidad} = k_r [\text{CH}_3\text{Cl}] [\text{OH}^-]$$

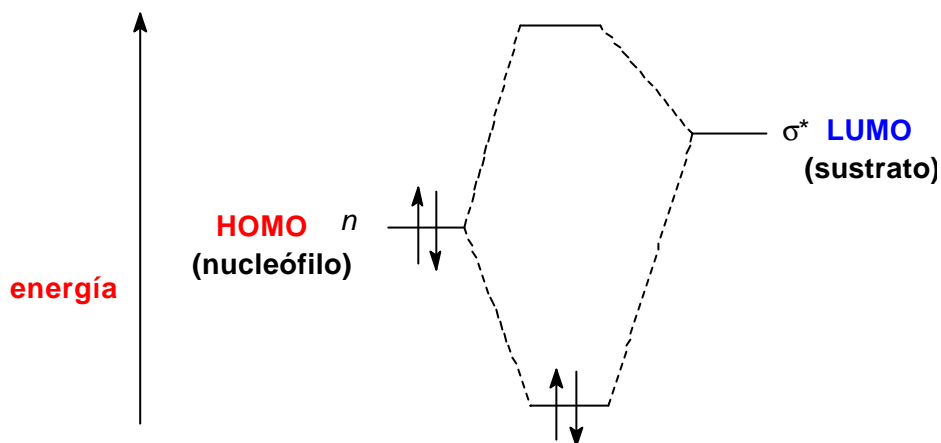
El mecanismo necesita del choque entre una molécula del ión hidróxido y una molécula de cloruro de metilo. La frecuencia de las colisiones es proporcional a ambas concentraciones. Esta reacción se denomina **Sustitución Nucleofílica Bimolecular** y se abrevia S_N2 . El término bimolecular significa que el estado de transición del paso que determina la velocidad implica la colisión de dos moléculas.

Desde el punto de vista orbital la reacción se puede describir mediante la interacción de un orbital lleno del nucleófilo con un orbital vacío del electrófilo. Los orbitales que se solapan para formar un enlace son los más próximos en energía, y estos son:

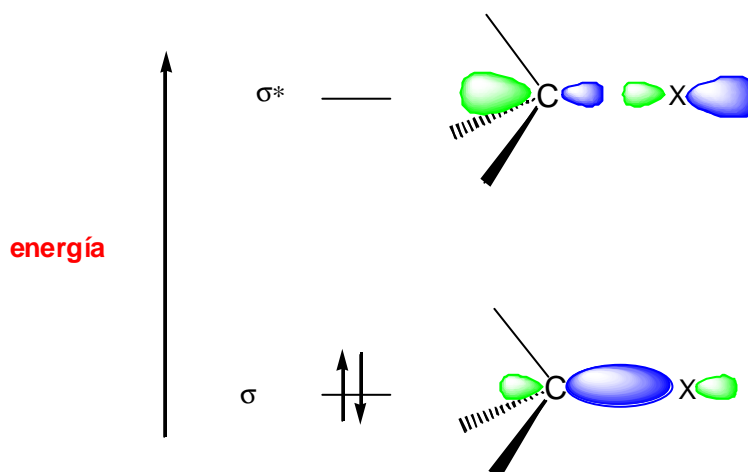
- El orbital más alto ocupado del nucleófilo, el orbital **HOMO** (del inglés **H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital).

- Y el orbital más bajo en energía del electrófilo, el orbital **LUMO** (del inglés **L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital).

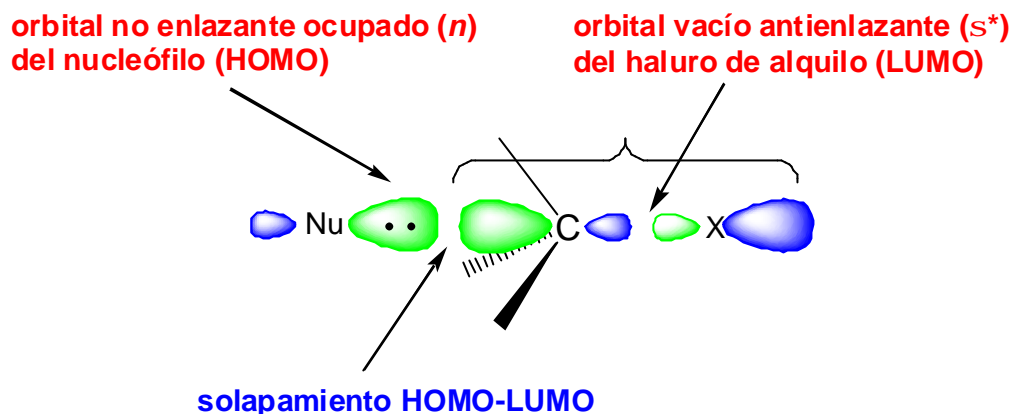
El orbital lleno HOMO del nucleófilo es un orbital no enlazante n , y contiene el par electrónico solitario que atacará al electrófilo. Este orbital solapa con el orbital vacío LUMO del haluro de alquilo que es un orbital antienlazante σ^* . Esta interacción HOMO-LUMO se muestra gráficamente en el siguiente diagrama:



Los orbitales σ (enlazante) y σ^* (antienlazante) de un haluro de alquilo son los siguientes:



La reacción de sustitución nucleofílica se produce cuando el orbital no enlazante ocupado del nucleófilo (n) solapa con el orbital vacío antienlazante del haluro de alquilo (σ^*). En la siguiente figura se representa la formación de enlace en el proceso S_N2 indicándose la aproximación del orbital HOMO del nucleófilo al orbital LUMO vacío del electrófilo (σ^*), lo que dará lugar al nuevo enlace Nu-C:



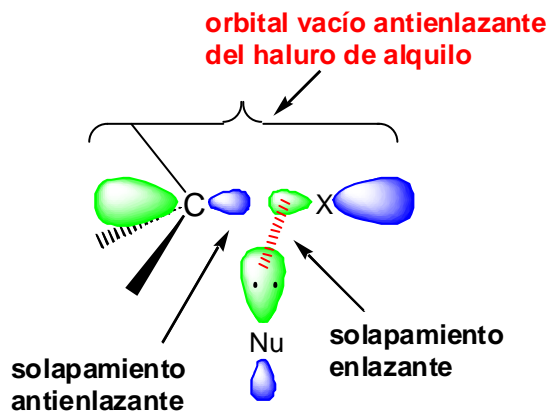
Para que se produzca la interacción HOMO-LUMO el nucleófilo debe atacar al átomo de carbono del haluro de alquilo desde el lado opuesto a la posición del grupo saliente. Si el nucleófilo atacase al haluro de alquilo desde el mismo lado en el que se encuentra el grupo saliente el solapamiento del orbital HOMO del nucleófilo se debería producir con la parte interna del orbital LUMO (el orbital antienlazante σ^*). El recubrimiento orbital sería muy deficiente por dos razones:

a) el orbital HOMO del nucleófilo se vería obligado a solapar con el lóbulo pequeño del orbital σ^* del electrófilo.

b) el acercamiento frontal del orbital HOMO del nucleófilo al orbital σ^* del electrófilo provocaría, no sólo una interacción enlazante, sino también una interacción antienlazante puesto que el otro lóbulo interno del orbital σ^* no está en fase con el lóbulo del orbital n .

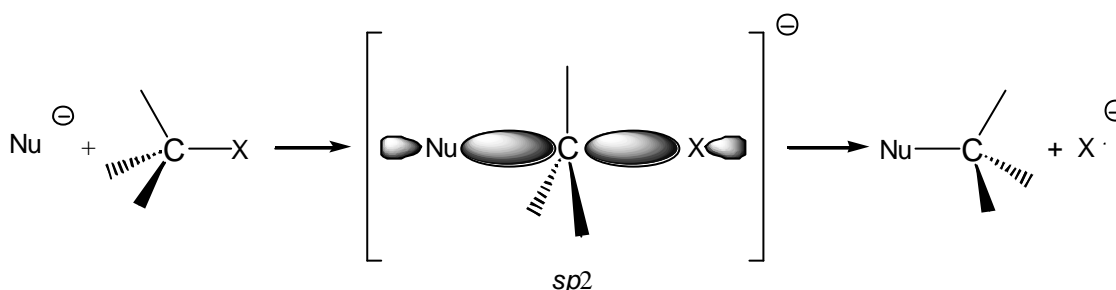
Los problemas asociados al ataque frontal del nucleófilo se indican en la siguiente figura:

Hipotético ataque frontal del nucleófilo a un haluro de alquilo



La reacción S_N2 comienza cuando el nucleófilo se aproxima dorsalmente al haluro de alquilo. A medida que el HOMO del nucleófilo va solapando con el orbital antienlazante (σ^*) del haluro de alquilo el enlace C-X se va alargando y por tanto se va debilitando. En el estado de transición de la reacción el átomo de carbono que experimenta el ataque del nucleófilo presenta una hibridación sp^2 , o muy próxima a sp^2 . El enlace con el nucleófilo en el estado de transición es débil porque el enlace no está todavía completamente formado. Igual ocurre con el enlace con el grupo saliente que no está completamente roto. Estos dos enlaces (el que se está formando y el que se está rompiendo) resultan del solapamiento con los dos lóbulos del orbital p correspondiente al átomo de carbono central, que presenta en el estado de transición una hibridación sp^2 . Los otros tres enlaces que mantiene el átomo de carbono central se forman mediante el solapamiento con sus tres orbitales híbridos sp^2 .

Estado de transición de una reacción S_N2

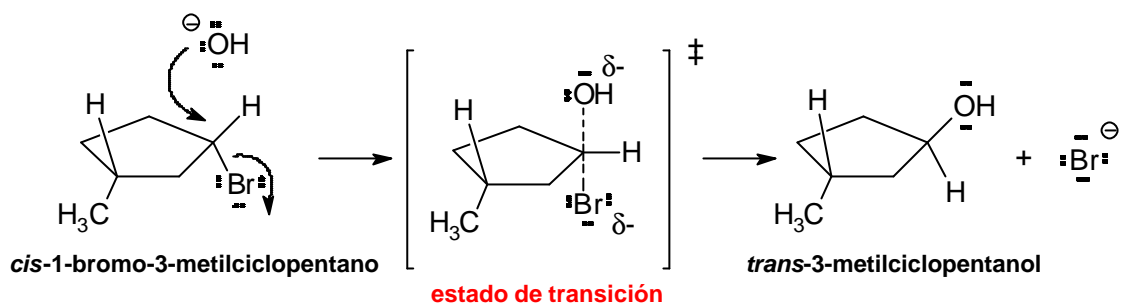


El ataque del nucleófilo invierte la configuración tetraédrica del átomo de carbono como un paraguas que voltea el viento. A este proceso de inversión de la configuración en la reacción S_N2 se le llama inversión de Walden.

En la reacción del cloruro de metilo con el ión hidróxido es imposible apreciar el proceso de inversión de la configuración. Sin embargo, en otros casos se aprecia perfectamente este fenómeno.

A continuación, se indican dos ejemplos de dos procesos S_N2 en los que se pone de manifiesto el proceso de inversión de la configuración que experimenta el átomo de carbono atacado por el nucleófilo.

Inversión de la configuración en las reacciones S_N2



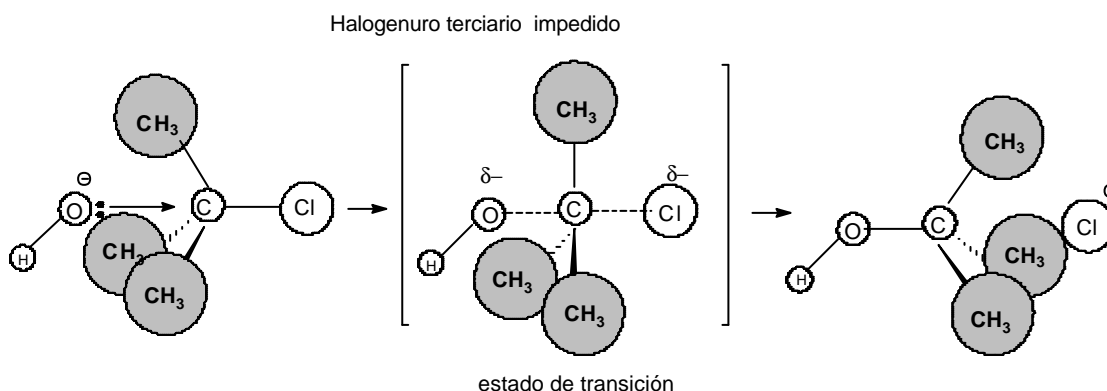
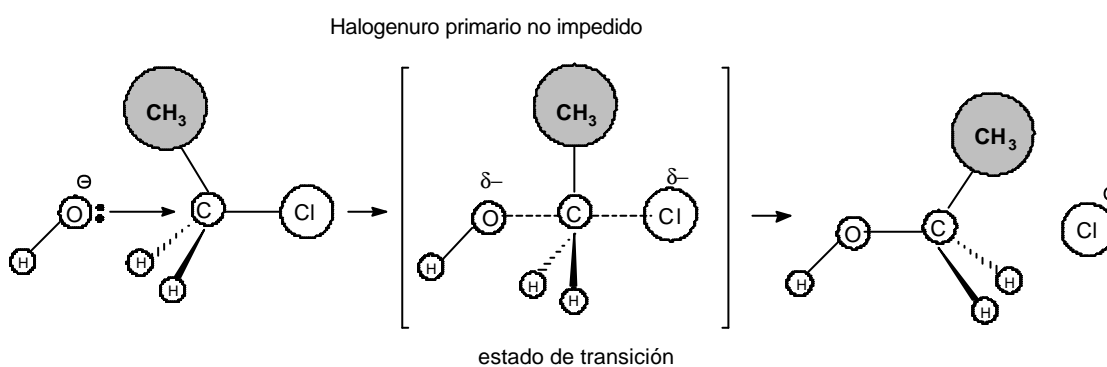
Las variables de la reacción S_N2.

1. Efecto de la estructura del sustrato en la reacción S_N2.

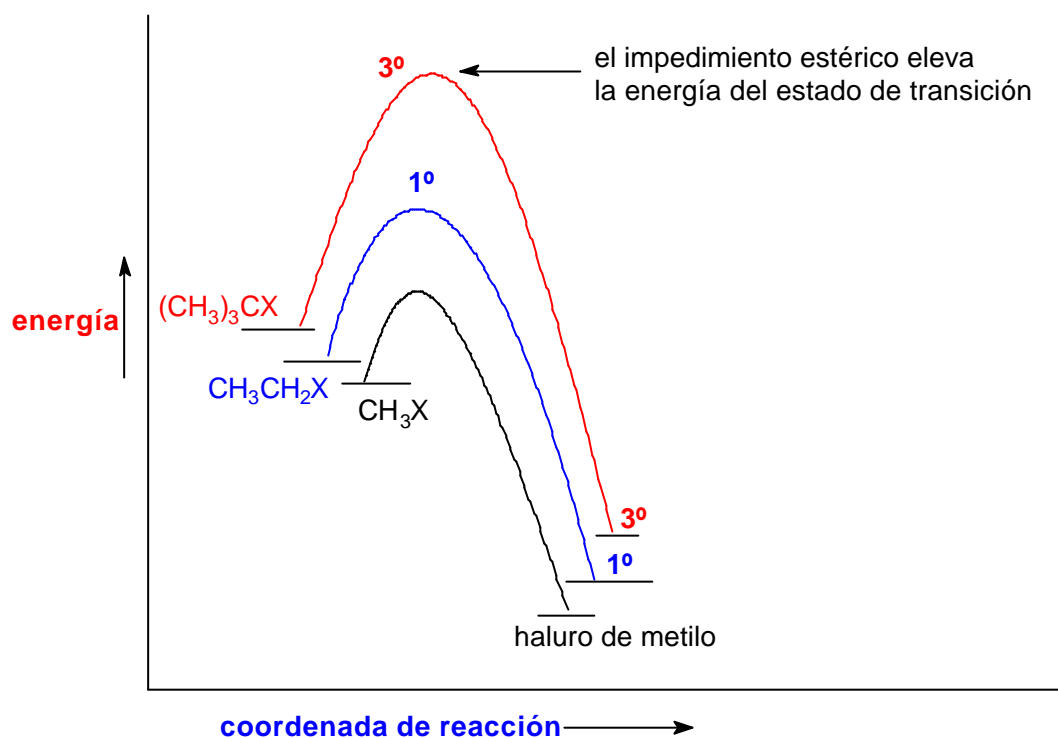
Las velocidades relativas de las reacciones S_N2 para diferentes haluros de alquilo se dan a continuación.

Haluro de alquilo	Tipo de sustrato	velocidad relativa
CH ₃ -X	Haluro de metilo	30
CH ₃ CH ₂ -X	Haluro primario	1
(CH ₃) ₂ CH-X	Haluro secundario	0.02
(CH ₃) ₃ C-X	Haluro terciario	0

De la tabla anterior se deduce que los haluros de alquilo más reactivos en procesos S_N2 son los haluros de metilo. Estos efectos sobre la velocidad de la reacción se interpretan bajo el concepto del impedimento estérico al ataque del nucleófilo. La parte posterior de un grupo metilo está relativamente abierta a un ataque. A medida que los hidrógenos se van reemplazando por grupos metilo la zona de ataque del nucleófilo se hace de más difícil acceso y cada vez es más problemático que el nucleófilo se acerque lo suficiente a la parte posterior de G-X para que se produzca la reacción y por tanto la velocidad de la reacción disminuye.



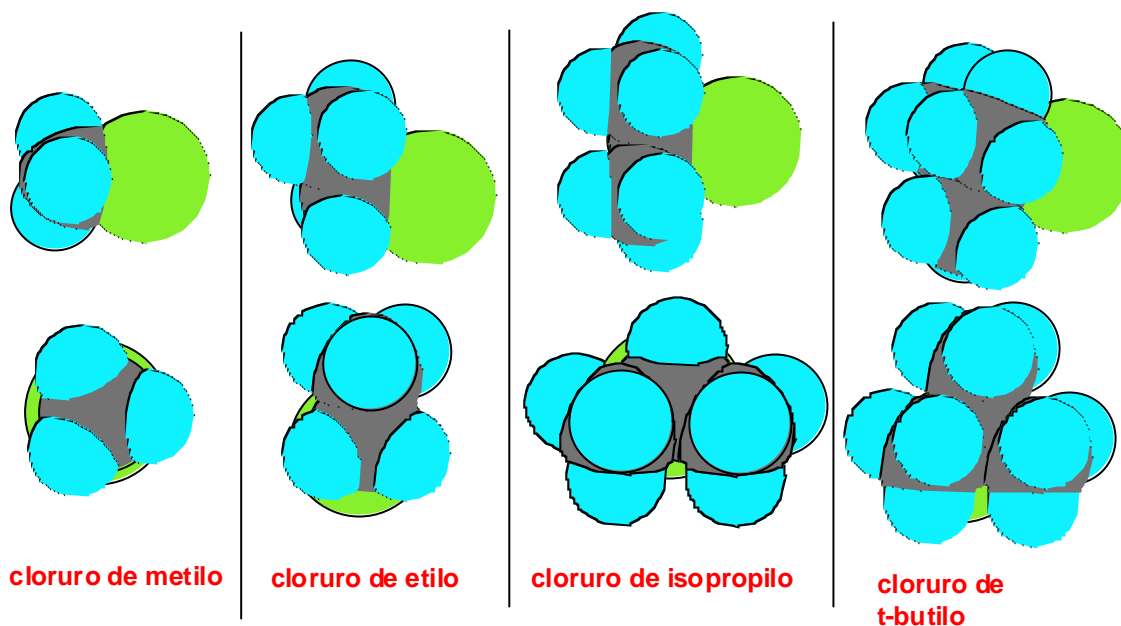
El perfil de energía de estas reacciones muestra cómo la barrera de energía que tiene que superar un sustrato terciario es mucho más alta que la que tiene que superar un sustrato secundario, y la de éste a su vez es más alta que la que tiene que superar un sustrato primario, lo que se traduce en una menor velocidad de reacción a medida que aumenta el impedimento estérico alrededor del átomo de carbono enlazado al grupo saliente:



En resumen la ramificación en el carbono α dificulta la reacción S_N2 . El orden de velocidad de los sustratos es:

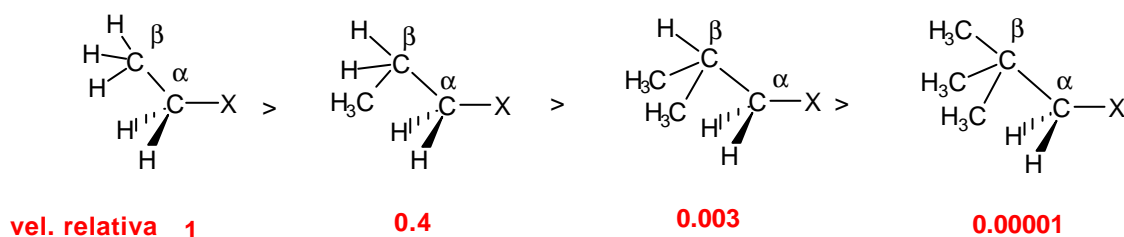
metilo > sustrato primario > sustrato secundario > sustrato terciario

A continuación, se presentan en modelos moleculares *space filling* los diferentes cloruros de alquilo según su grado de sustitución. Se puede apreciar el aumento del impedimento estérico alrededor del átomo de carbono unido al grupo saliente a medida que aumenta el grado de sustitución (en verde se representa la nube electrónica asociada al cloro):



No sólo el impedimento estérico del carbono que está unido al grupo saliente influye en la velocidad de una reacción S_N2 . La ramificación en el carbono β también retarda la velocidad de este tipo de procesos, como se indica en la siguiente tabla.

haluro de alquilo	velocidad relativa
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-X}$	1
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-X}$	0.4
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-X}$	0.03
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{-X}$	0.00001



Los compuestos de neopentilo son particularmente poco reactivos. Por ejemplo, el 1-cloro-2,2-dimetilpropano reacciona más lentamente incluso que el cloruro de *t*-butilo, debido al gran impedimento estérico a la aproximación del nucleófilo que provocan los tres grupos metilo situados en el carbono β . En la siguiente figura se describe, junto con la estructura de Lewis del 1-cloro-2,2-dimetilpentano, el modelo *space-filling* de este compuesto, en el que se aprecia el impedimento estérico en el carbono unido al átomo de cloro:



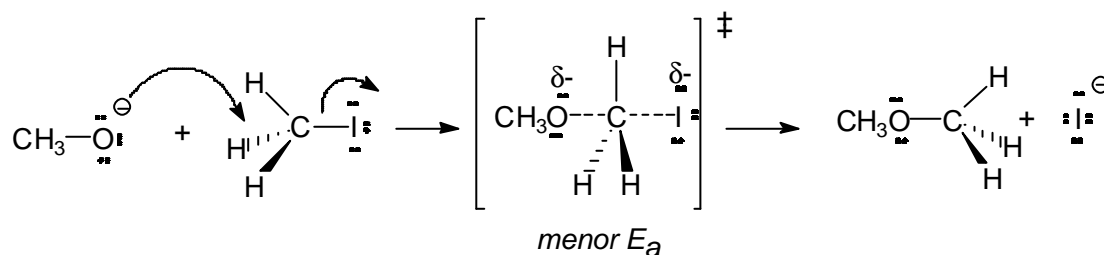
**1-cloro-2,2-dimetilpropano
(cloruro de neopentilo)**

2. Fuerza del nucleófilo en las reacciones S_N2 .

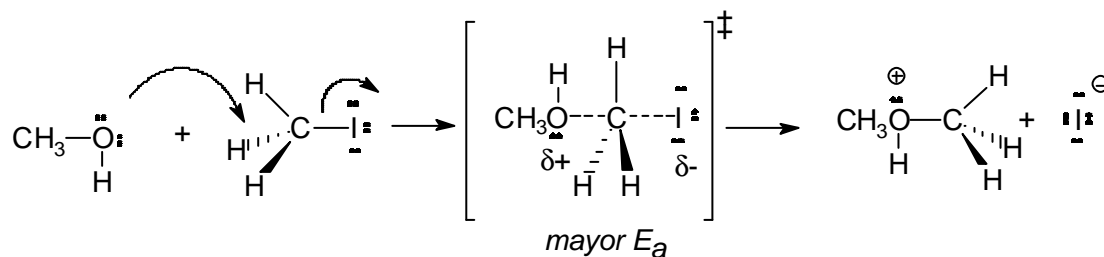
Puesto que el nucleófilo interviene en el paso clave de la reacción, la naturaleza del nucleófilo afecta a la velocidad de las reacciones S_N2 . Lo lógico sería esperar que los buenos nucleófilos fuesen también buenos dadores de electrones, es decir, buenas bases de Lewis. Este razonamiento es válido en muchos casos, sobre todo cuando se comparan especies cuyo átomo nucleofílico es el mismo. Por ejemplo, el CH_3OH y su base conjugada, el anión metóxido CH_3O^- , 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 S_N2 asociada a este par de nucleófilos. Supongamos que se lleva a cabo una reacción S_N2 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:

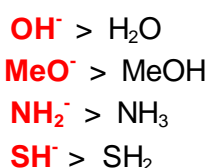
Ataque del anión metóxido



Ataque del metanol



En el esquema anterior se afirma que el estado de transición asociado al ataque del anión metóxido tiene menor energía que el estado de transición para la reacción del metanol. La explicación es la siguiente. El anión metóxido tiene electrones no enlazantes que están disponibles con facilidad. En el estado de transición del ataque del anión metóxido, la carga negativa está repartida entre el oxígeno del ión metóxido y el halógeno. Sin embargo, en el estado de transición asociado al ataque del CH_3OH , el átomo de halógeno tiene una carga parcial negativa, pero el átomo de oxígeno contiene una carga parcial positiva. La conclusión es que el estado de transición de la reacción del metóxido tiene menos energía porque la carga negativa se encuentra mucho más repartida. Por tanto, se puede concluir que: la base conjugada de un nucleófilo es más nucleofílica que su ácido conjugado:



Variación de la fuerza del nucleófilo a lo largo del sistema periódico.

La correlación entre nucleofilia y basicidad es útil, pero no exacta puesto que se comparan dos clases diferentes de reacciones.

La **basicidad** es un fenómeno de **equilibrio** que mide la reactividad de una especie química frente al protón, usualmente en agua como disolvente.

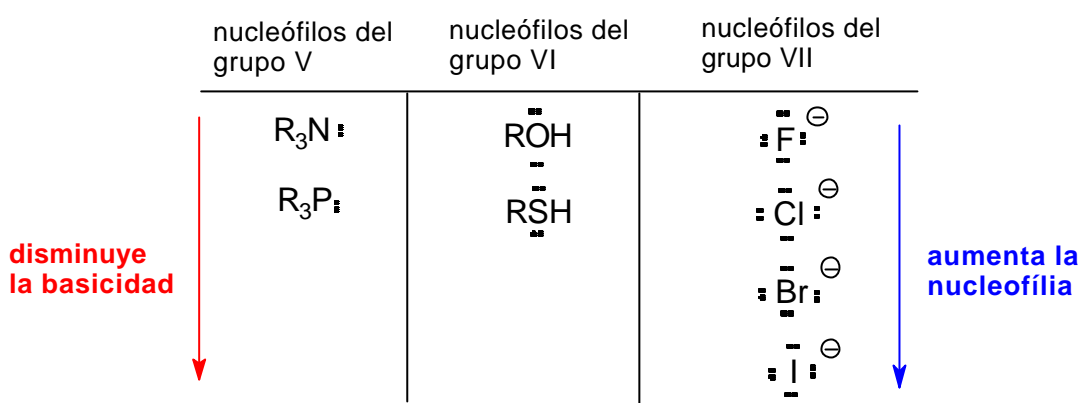
La **nucleofilia** hace referencia a la **velocidad de reacción** de una especie química con un sustrato carbonado, que se lleva a cabo, por lo general, en disolventes no acuosos.

La nucleofilia y basicidad no correlacionan cuando se comparan átomos de una misma familia (columna) de la tabla periódica tal y como se expresa en la siguiente afirmación:

a) Al bajar a lo largo de una columna del sistema periódico disminuye la basicidad pero aumenta la nucleofilia.

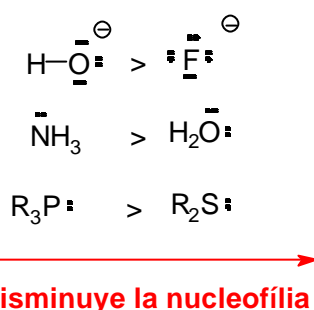
Al aumentar el número atómico los átomos son más grandes y los electrones de valencia están más lejos del núcleo. Los electrones son más fácilmente *polarizables*. Su nube electrónica de valencia se puede deformar con más facilidad por la acción de una carga externa. La mayor movilidad de los electrones aumenta la capacidad del nucleófilo para comenzar a formar el enlace a una distancia relativamente grande lo que se traduce en un aumento de la velocidad de la reacción.

En el siguiente diagrama se representa la variación de la nucleofilia y de la basicidad al bajar a lo largo de una columna del Sistema Periódico.



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

Los elementos más electronegativos tienen los pares de electrones solitarios sujetos con más fuerza al núcleo, son menos polarizables, y por tanto son menos reactivos en la formación de nuevos enlaces:



A modo de resumen se da la siguiente tabla en la que aparecen clasificados una serie de nucleófilos según su grado de nucleofilia.

Especie química	Nombre	Nucleofilia relativa
Excelentes nucleófilos		
CN^-	Anión cianuro	126.000
HS^-	Anión tiolato	126.000
I^-	Anión yoduro	80.000
Buenos nucleófilos		
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

3. Efectos del grupo saliente en la reacción S_N2.

El enlace entre el grupo saliente y el carbono comienza a romperse en el estado de transición de la reacción S_N2. Para que el nucleófilo sea capaz de desplazar al grupo saliente éste debe ser capaz de acomodar los electrones enlazantes originales. Por tanto:

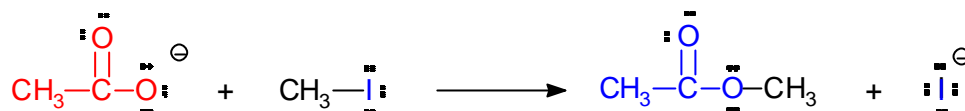
los buenos grupos salientes son bases débiles, o sea las bases conjugadas de los ácidos fuertes.

A continuación se indica una tabla con una serie de grupos salientes ordenados según su facilidad de desplazamiento en la reacción S_N2.

Grupo saliente	pK_a del ácido conjugado	
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ 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

4. Efectos del disolvente en la reacción S_N2.

La velocidad de las reacciones S_N2 depende del tipo de disolvente utilizado en el proceso. Por ejemplo, la reacción S_N2 del yoduro de metilo con el ión acetato para dar acetato de metilo es aproximadamente unas 10 millones de veces más rápida en dimetilformamida (DMF) que en metanol.



Disolvente	Velocidad relativa
MeOH	1
DMF	10 ⁷

En una gran mayoría de las reacciones S_N2 participan especies cargadas, ya sea en la parte del nucleófilo o en los productos. Por esta razón la velocidad de una reacción S_N2 aumenta, por lo general, al aumentar la polaridad del disolvente.

Un disolvente polar es el que tiene una constante dieléctrica elevada. En la siguiente tabla se dan las constantes dieléctricas de algunos disolventes de uso común:

Disolventes próticos	Constante dieléctrica (Debye) a 25°	Disolventes apróticos
H ₂ O (agua)	81	
HCOOH (ácido fórmico)	59	
	45	(CH ₃) ₂ SO (DMSO, dimetilsulfóxido)
	38	CH ₃ CN (acetonitrilo)
	37	HCON(CH ₃) ₂ (DMF, dimetilformamida)
CH ₃ OH (metanol)	33	
	30	((CH ₃) ₂ N) ₃ PO (HMPA)
CH ₃ CH ₂ OH (etanol)	24	
	23	(CH ₃) ₂ CO (acetona)
(CH ₃) ₂ CHOH (isopropanol)	18	
(CH ₃) ₃ COH (t-butanol)	11	
	7	Tetrahidrofurano (THF)
CH ₃ COOH (ácido acético)	6	
	4	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ (eter etílico)
	2	n-C ₅ H ₅ , C ₆ H ₆ , CCl ₄

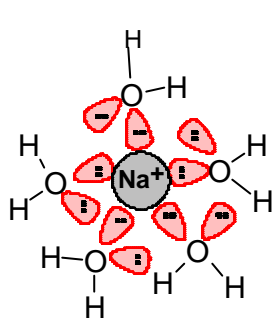
En la tabla anterior los disolventes se encuentran clasificados en dos categorías:

- Los **próticos o hidroxílicos**: el agua (H_2O), los ácidos carboxílicos (RCOOH) y los alcoholes (ROH).

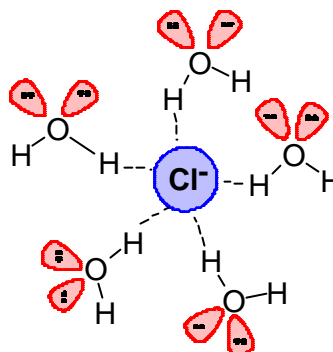
- Los **apróticos**: el resto de la tabla anterior

Los disolventes próticos poseen grupos hidroxilo (grupos OH) que pueden solvatar tanto a los aniones, por formación de puentes de hidrógeno, como a los cationes. El disolvente hidroxílico más polar es el agua. En este disolvente se pueden solubilizar compuestos iónicos como el NaCl porque el agua rompe la red cristalina del NaCl solvatando tanto al catión sodio como al anión cloruro. A continuación se da un esquema de solvatación del NaCl en agua.

Efectos de solvatación en la disolución del NaCl en agua



solvatación del catión Na^+

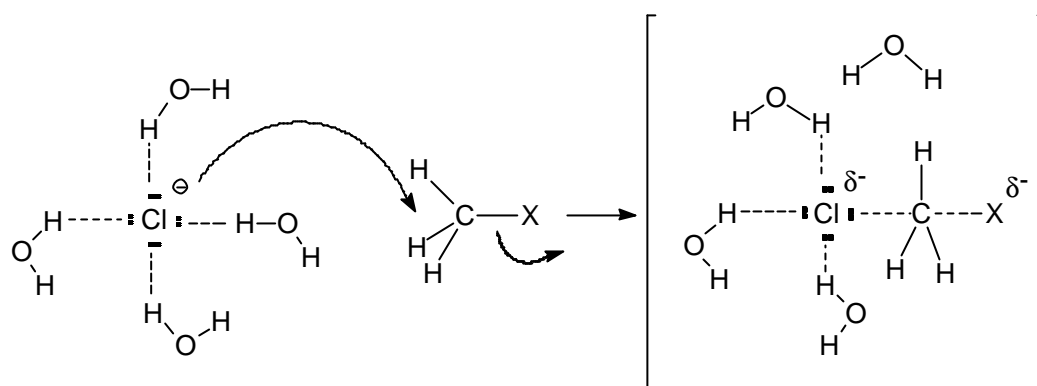


solvatación del anión Cl^-

Si el nucleófilo de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ es un anión la velocidad de la reacción aumentará al pasar de un disolvente polar hidroxílico (agua, alcoholes) a un disolvente polar no hidroxílico (DMF, DMSO, HMPA).

En un disolvente hidroxílico el anión se encontrará solvatado por formación de puentes de hidrógeno. En consecuencia, se necesitará consumir energía adicional para *quitar* algunas moléculas de disolvente de la esfera de solvatación, a fin de que el anión pueda atacar al sustrato.

En el siguiente esquema se describe la esfera de solvatación del ión cloruro en agua y el estado de transición de la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ que requiere la separación de alguna molécula de disolvente para que el ión cloruro pueda atacar al sustrato:

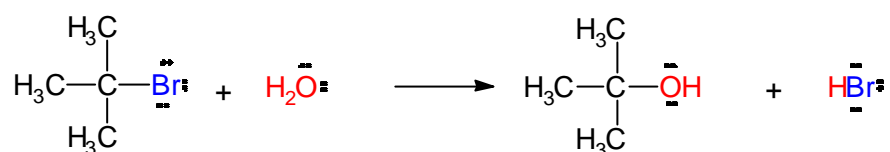
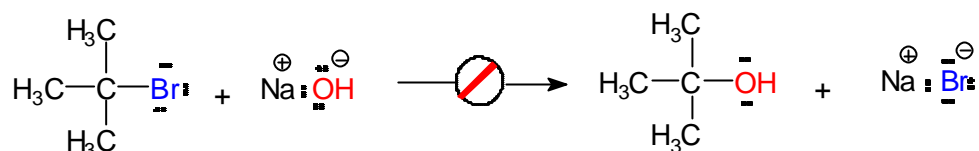


disolvente parcialmente separado
en el estado de transición

Los disolventes polares apróticos (DMSO, DMF, HMPA) no poseen grupos hidroxilo y por tanto no pueden solvatar a los aniones. Si la misma reacción S_N2 se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico no se necesitará consumir energía adicional para retirar moléculas de disolvente de la esfera de solvatación y por tanto la reacción será mucho más rápida, en comparación con la misma reacción efectuada en el disolvente prótico.

El mecanismo S_N1.

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 sí se obtiene el *t*-butanol. En este caso, el H₂O, nucleófilo mucho más débil que el ión hidróxido, sí que es capaz de sustituir al bromo.



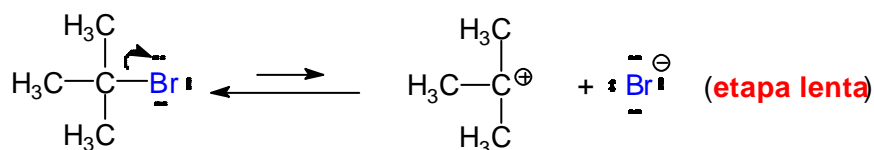
Para explicar la reacción de sustitución en sustratos terciarios, que no pueden seguir el mecanismo S_N2, se ha propuesto un mecanismo alternativo denominado **S_N1 (Sustitución Nucleofílica Unimolecular)**. La palabra unimolecular significa que sólo hay una molécula implicada en el estado de transición del paso determinante de la velocidad de la reacción. La ecuación de velocidad de esta clase de procesos es de primer orden con respecto al sustrato y la concentración del nucleófilo no influye en la velocidad de la reacción.

$$\text{velocidad} = k[\text{bromuro de } t\text{-butilo}]$$

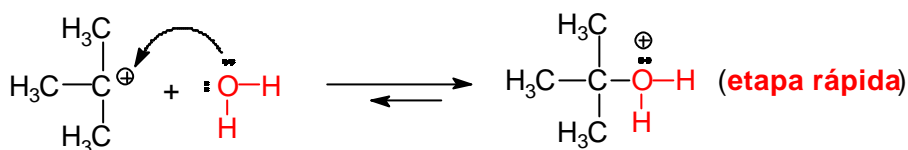
Al contrario que el mecanismo S_N2, el mecanismo S_N1 es un proceso en dos etapas. En la primera se genera un carbocatión y en la segunda se produce el ataque rápido del nucleófilo al carbocatión. El carbocatión es un electrófilo muy fuerte y reacciona rápidamente tanto con nucleófilos fuertes como con nucleófilos débiles, lo que explica que el H₂O sea capaz de sustituir al bromo en el bromuro de *t*-butilo.

El mecanismo S_N1 que explica la formación del alcohol *t*-butílico es el siguiente:

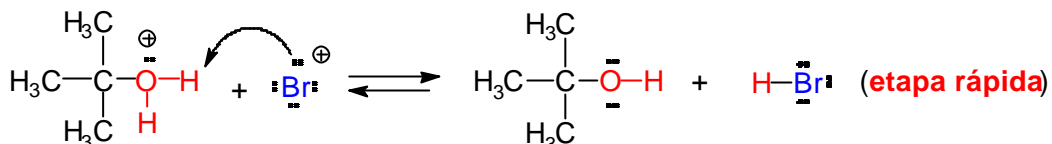
Paso 1: Formación del carbocatión (paso determinante de la velocidad)



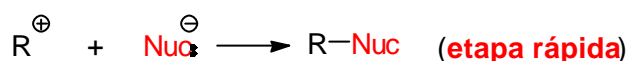
Paso 2: Ataque del nucleófilo al carbocatión



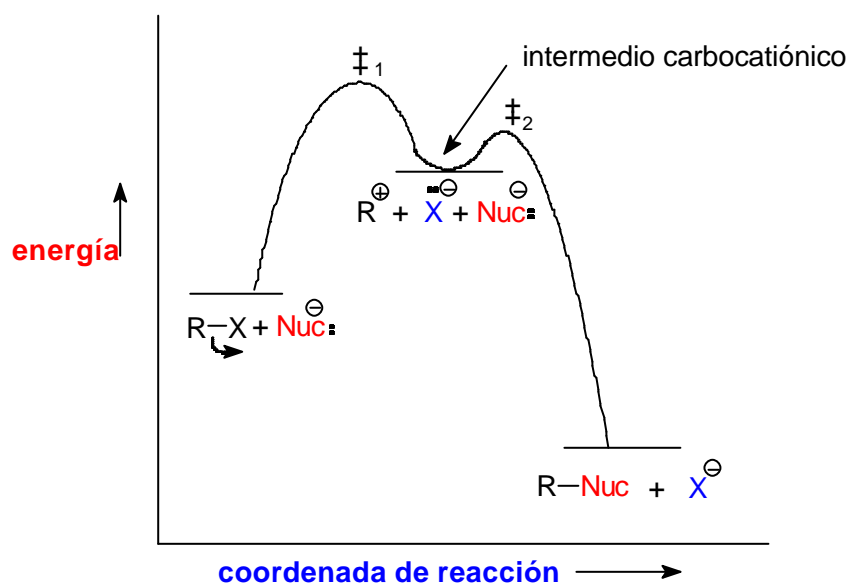
Paso 3: Pérdida de protón



El mecanismo general de un proceso S_N1 es el siguiente:



El perfil de energía de una reacción S_N1 es:



El primer paso de la reacción, la formación del carbocatión, es muy endotérmico y su gran energía de activación determina la velocidad general del proceso. Por el contrario, el segundo paso de la reacción es muy exotérmico y su estado de transición tiene una energía relativamente baja: el nucleófilo reacciona con el carbocatión tan pronto como se forma.

El segundo paso de la reacción determina la estructura del producto pero no

influye en la velocidad del proceso. Si en la mezcla de reacción existen varias especies nucleofílicas se establecerá una competencia entre ellas por la captura del carbocatión y en consecuencia se podrá obtener una mezcla de productos de sustitución. Sin embargo, la velocidad a la que se formarán los diferentes productos de sustitución no dependerá del tipo de nucleófilo presente en la mezcla reactiva sino del tipo de carbocatión que se forme en el primer paso del mecanismo.

Las variables de la reacción S_N1.

1. Efectos de la estructura del sustrato en la reacción S_N1.

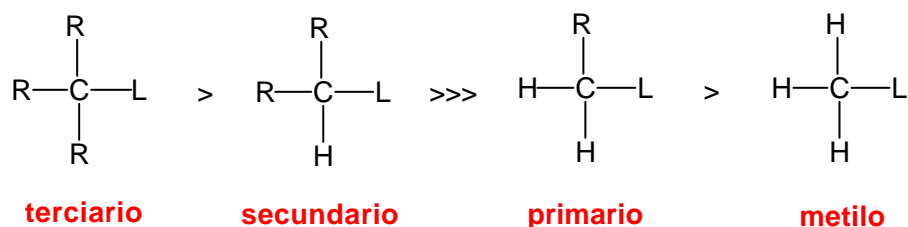
Los halogenuros de alquilo más sustituidos son más reactivos en la reacción S_N1 que los menos sustituidos. A continuación, se indican las velocidades relativas para la reacción de sustitución, en condiciones S_N1, de una serie de bromuros de alquilo para la reacción:

$$\text{R}-\overset{\ominus}{\text{Br}} + \text{H}_2\overset{\ominus}{\text{O}} \longrightarrow \text{R}-\overset{\ominus}{\text{O}}\text{H} + \text{H}-\overset{\ominus}{\text{Br}}$$

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 S_N1 es:

Orden de reactividad relativa de diferentes sustratos en procesos S_N1



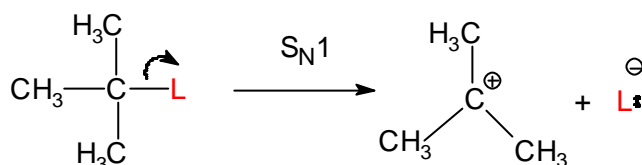
Como se puede observar, el orden de reactividad de los sustratos, en un proceso S_N1, es el mismo que el orden de estabilidad de los carbocationes. Esto se debe a que el paso que determina la velocidad de un proceso S_N1 es el paso que genera el carbocatión.

Como se ha visto en el anterior diagrama de una reacción S_N1, el paso que

forma el carbocatión es endotérmico y por tanto el estado de transición de este paso se asemeja a los productos de la reacción, en este caso al carbocatión. Si el carbocatión es relativamente estable el estado de transición que lo genera debe tener un contenido energético bajo y por tanto la barrera de energía que tiene que superar la reacción para formarlo será relativamente baja. Cuanto mayor sea la estabilidad de un carbocatión más rápidamente se formará. Si el carbocatión se estabiliza por resonancia la velocidad de la reacción S_N1 también aumentará.

2. Efectos del grupo saliente en la reacción S_N1 .

En las reacciones S_N1 el nucleófilo no participa en la etapa de formación del carbocatión, que es la que determina la velocidad, pero el grupo saliente está siendo desplazado en esta etapa. Por lo tanto, la reacción S_N1 necesita de un buen grupo saliente por las mismas razones que lo necesita la reacción S_N2 . Un buen grupo saliente ayuda a estabilizar la energía del estado de transición, estabilizando la carga negativa que se desarrolla en este punto del mecanismo.

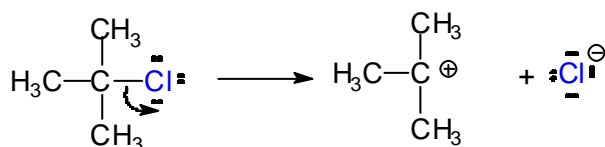


Los buenos grupos salientes son las bases débiles, o sea los mismos grupos que son buenos grupos salientes en los procesos S_N2 . Por tanto, la clasificación de los grupos salientes que aparece en la página 96 es de aplicación también en las reacciones S_N1 .

3. Efectos del disolvente en la reacción S_N1 .

La reacción S_N1 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 S_N1 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:

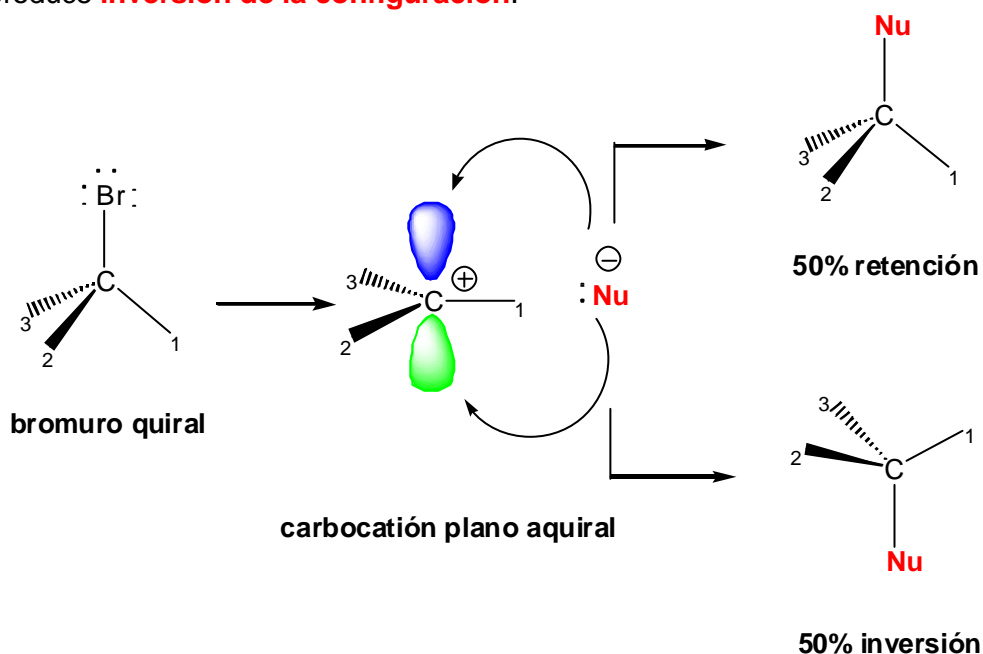


Disolvente	Nombre	constante dieléctrica $\epsilon?$	Vel. relativa
H ₂ O	Agua	81	8.000
CH ₃ OH	Metanol	33	1.000
CH ₃ CH ₂ OH	Etanol	24	200
CH ₃ COCH ₃	Acetona	23	1
CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Eter etílico	4	0.001
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	Hexano	2	<0.0001

De la tabla anterior se deduce que la formación del carbocatión *t*-butilo es muy rápida en los disolventes muy polares (los que tienen mayor constante dieléctrica). Por ejemplo, la formación del carbocatión *t*-butilo es 8.000 veces más rápida en agua que en acetona y 1.000 veces más lenta en éter etílico que en acetona.

Estereoquímica de la reacción S_N1.

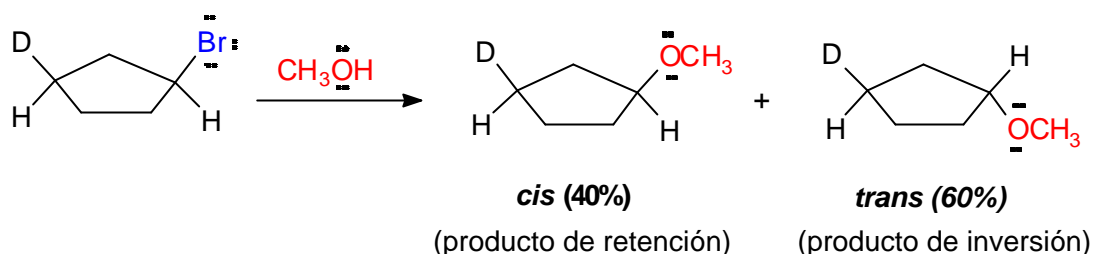
El átomo de carbono de un carbocatión presenta hibridación sp^2 , con los grupos enlazados a este átomo ordenados en un plano y con un orbital p vacío perpendicular a dicho plano. El carbocatión puede ser atacado desde el lado que dejó el grupo saliente, lo que produce **retención de la configuración**,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



Se podría esperar que el ataque de un nucleófilo a un carbocatión diera lugar a cantidades iguales del producto de retención de la configuración y del producto de inversión de la configuración, y en consecuencia se obtendrían mezclas racémicas

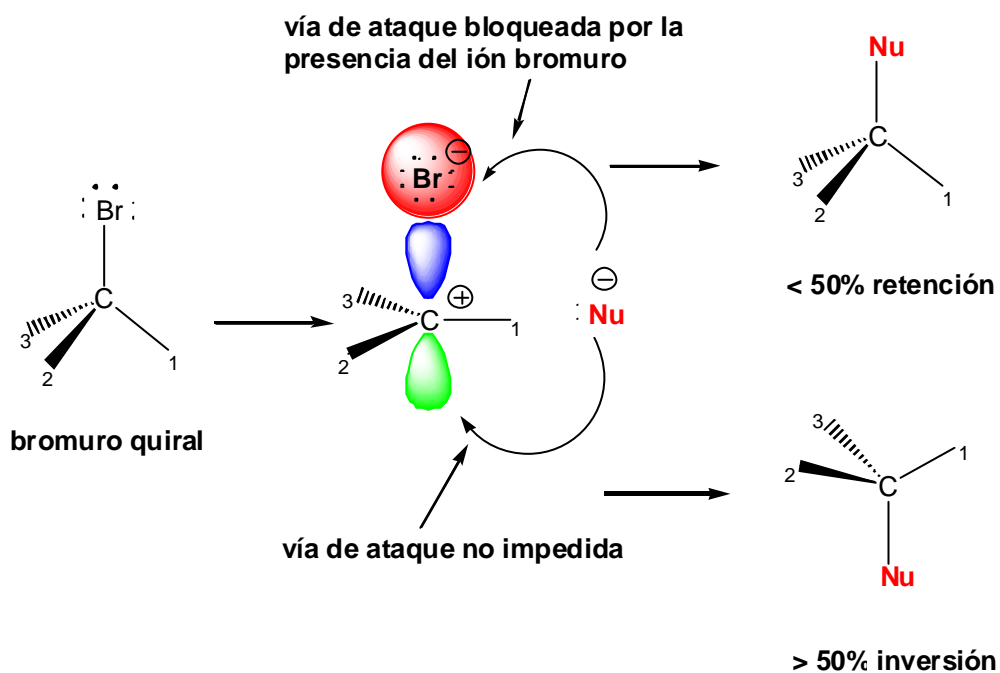
cuando las reacciones S_N1 tuvieran lugar sobre sustratos que contuviesen un sólo carbono estereogénico enlazado al grupo saliente.

En ocasiones este es el caso. Sin embargo, en muchas reacciones S_N1 se observa un ligero exceso del producto resultante de la inversión de configuración, como en el ejemplo que se da a continuación:



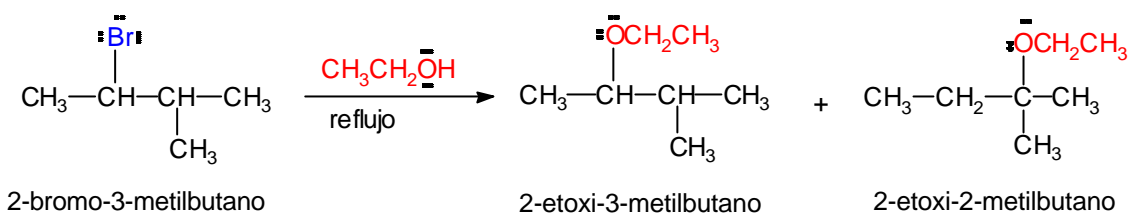
Esto es debido a la elevada reactividad del carbocatión, una especie altamente electrofílica. Si el nucleófilo ataca rápidamente al carbocatión no da tiempo a que el grupo saliente abandone la proximidad del sustrato y se puede encontrar con uno de los lóbulos del orbital p parcialmente bloqueado por la presencia del grupo saliente. En estos casos es más probable que el carbocatión sea atacado por el lóbulo contrario, que está libre de impedimento estérico, dando lugar a una mayor proporción del producto de inversión de configuración.

En la siguiente figura se representa la situación de impedimento estérico de uno de los lóbulos de un carbocatión generado a partir de un bromuro de alquilo:



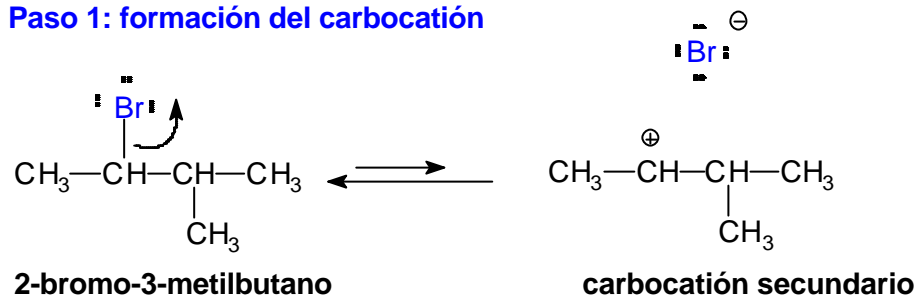
Transposiciones de carbocationes en las reacciones S_N1.

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:

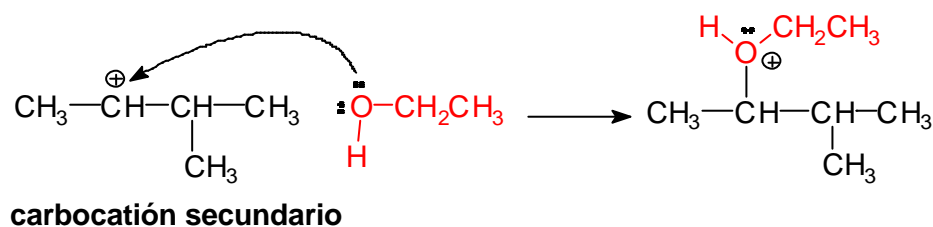


El 2-etoxi-3-metilbutano es el producto que se espera de un proceso S_N1. El mecanismo que explica la formación de este compuesto se da a continuación:

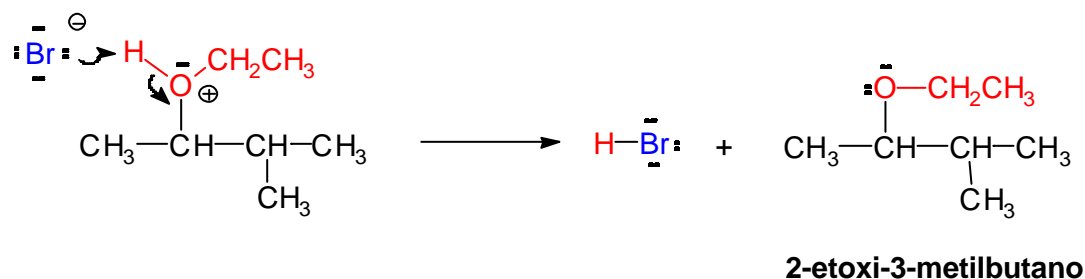
Paso 1: formación del carbocatión



Paso 2: ataque nucleofílico al carbocatión secundario



Paso 3: pérdida de protón



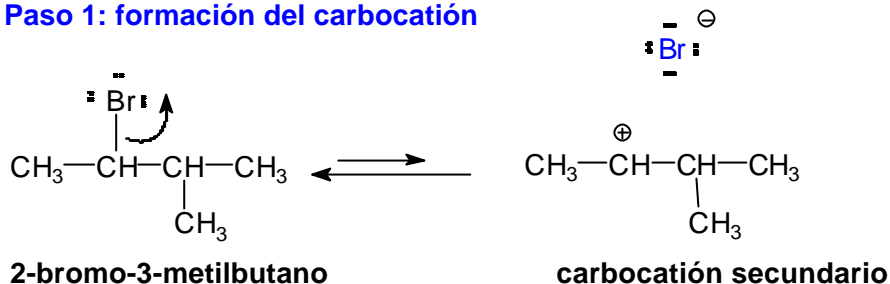
El otro compuesto que se forma en la reacción, el 2-etoxi-2-metilbutano, no se puede explicar mediante el mecanismo S_N1 habitual. Este compuesto es el resultado de una modificación estructural del carbocatión secundario denominada

transposición.

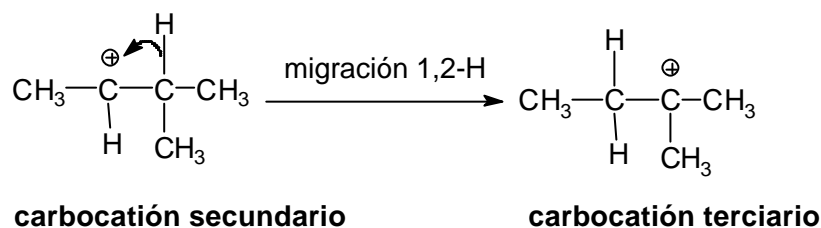
El nuevo compuesto se forma como consecuencia de una migración 1,2 de hidruro. La fuerza impulsora de la reacción es la formación de un carbocatión terciario, mucho más estable que un carbocatión secundario. Estos procesos de transposición son bastante comunes, de hecho las migraciones 1,2 de hidruro son una de las reacciones más rápidas que se conocen en Química Orgánica.

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

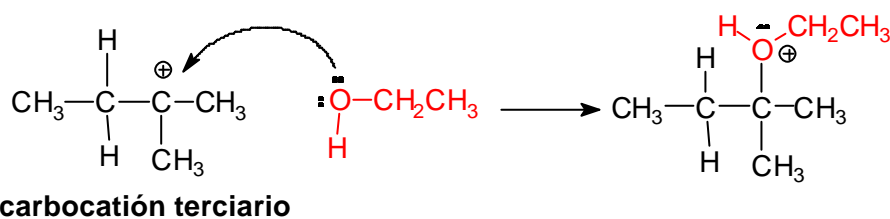
Paso 1: formación del carbocatión



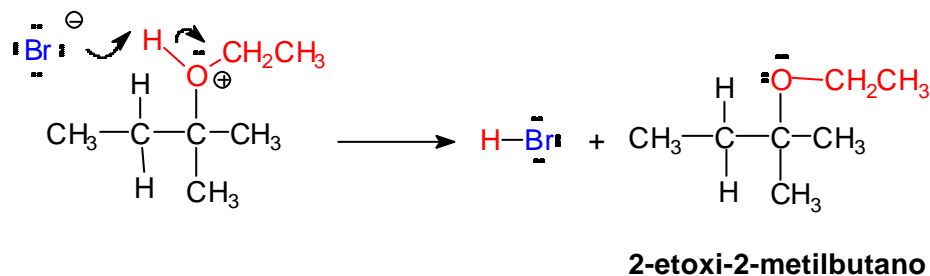
Paso 2: transposición del carbocatión secundario



Paso 3: ataque nucleofílico al carbocatión terciario

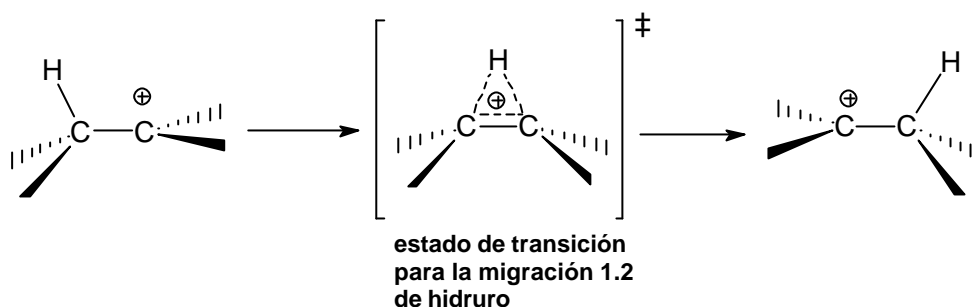


Paso 4: pérdida de protón



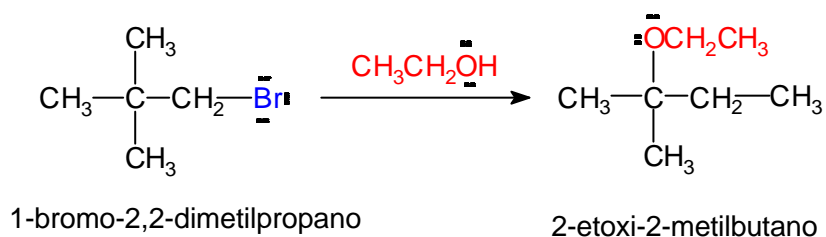
El estado de transición para una reacción de migración 1,2 de hidruro se indica a

continuación:



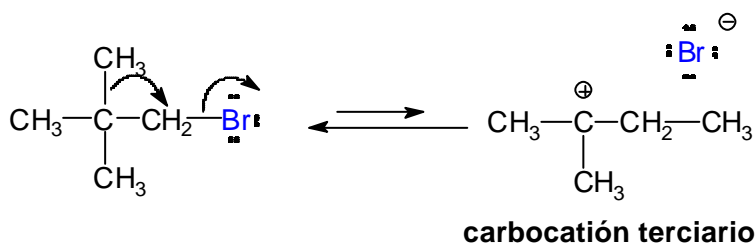
Una diferencia entre el mecanismo S_N1 y el mecanismo S_N2 es que en este último no se observan nunca productos de transposición puesto que en este mecanismo concertado no se forman carbocationes.

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.

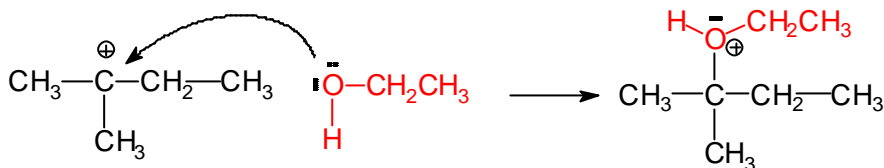


La formación del 2-etoxi-2-metilbutano se explica por la transposición 1,2 de metilo. El desplazamiento del metilo ocurre al mismo tiempo que el bromuro está saliendo del sustrato, de modo que al final del proceso de transposición se genera un carbocatión terciario. El ataque nucleofílico del etanol seguido de pérdida de protón, lleva al producto de la reacción. Este mecanismo se indica a continuación:

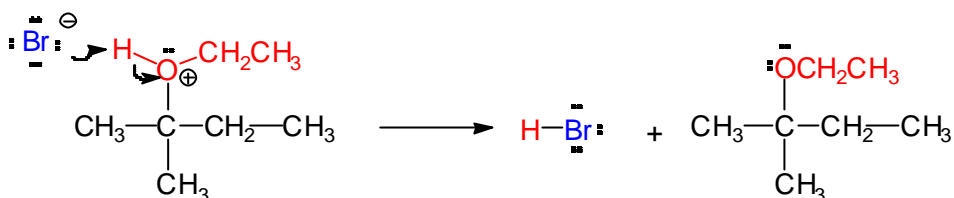
Paso 1: formación del carbocatión con transposición 1,2 de metil



Paso 2: ataque del nucleófilo



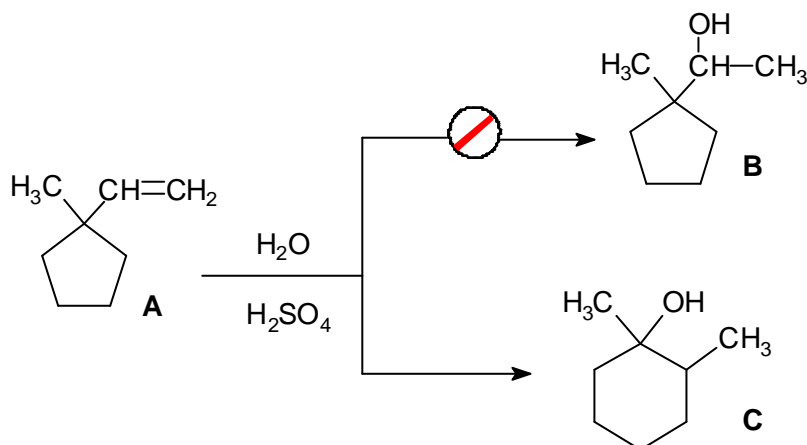
Paso 3: pérdida de protón



2-etoxi-2-metilbutano

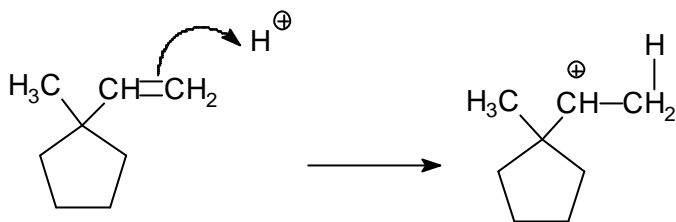
Las transposiciones no son exclusivas de las reacciones S_N1. En cualquier proceso en el que intervengan carbocationes son posibles las reacciones de transposición, ya sea mediante la migración de hidruro, la migración de metilo o en general de cualquier grupo alquilo cuya transposición origine un carbocatión más estable.

Por ejemplo, la reacción de hidratación del alqueno A no da lugar al compuesto B, que sería el compuesto que se debería obtener en un proceso normal de hidratación, sino al alcohol ciclohexánico C.



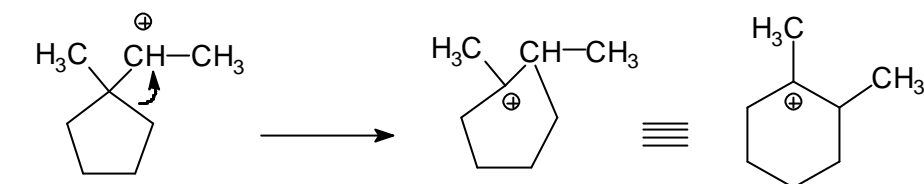
El mecanismo que explica la formación del compuesto C es el siguiente:

1^{er} paso: adición de protón al doble enlace y formación de un carbocatión secundario



carbocatión secundario

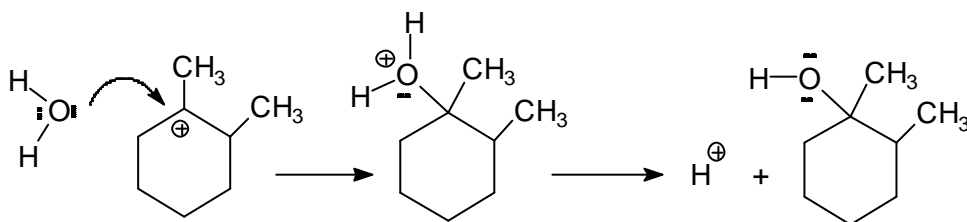
2^o paso: transposición del carbocatión secundario a un carbocatión terciario



carbocatión secundario

carbocatión terciario

3^{er} paso: adición de agua al carbocatión y formación del alcohol ciclohexánico



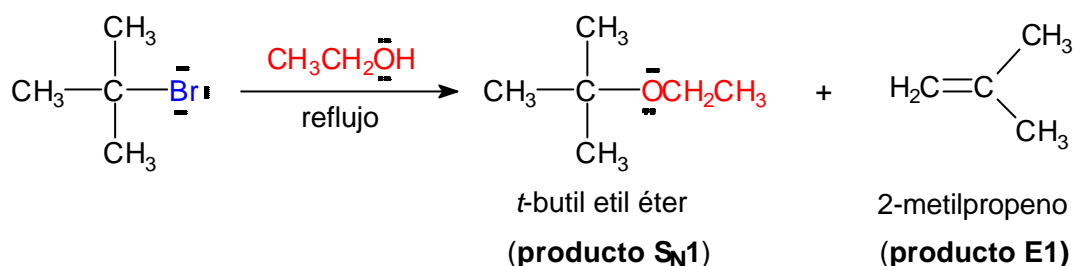
Comparación entre las reacciones S_N2 y S_N1.

A continuación se da una tabla comparativa entre las principales características de los mecanismos S_N2 y S_N1.

	S _N 2	S _N 1
Cinética	segundo orden	Primer orden
Estereoquímica	Inversión	Mezcla de inversión y retención
Sustrato	CH ₃ X > 1º > 2º	3º > 2º
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

Reacciones de eliminación E1.

Cuando el bromuro de *t*-butilo se calienta en etanol a reflujo se obtiene una mezcla formada por *t*-butil etil éter y por 2-metilpropeno.



El éter es el producto de la reacción S_N1. La formación del alqueno se explica mediante un proceso de eliminación denominado E1 (**Eliminación Unimolecular**). El término unimolecular significa que el estado de transición de la reacción, del paso que determina la velocidad general del proceso, implica una única molécula en vez de un choque entre dos moléculas.

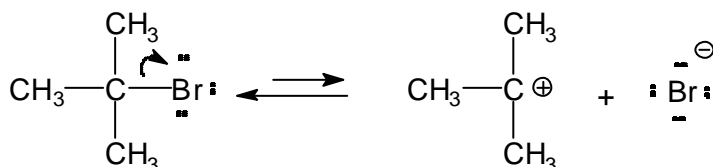
El paso que determina la velocidad de un proceso E1 es el mismo que el que determina la velocidad de un proceso S_N1: la formación del carbocatión. La diferencia entre un proceso S_N1 y un proceso E1 se establece en el segundo paso y se explica por el comportamiento dual del nucleófilo:

a) Que puede actuar como nucleófilo atacando al carbocatión y dando lugar al compuesto resultante de un proceso S_N1.

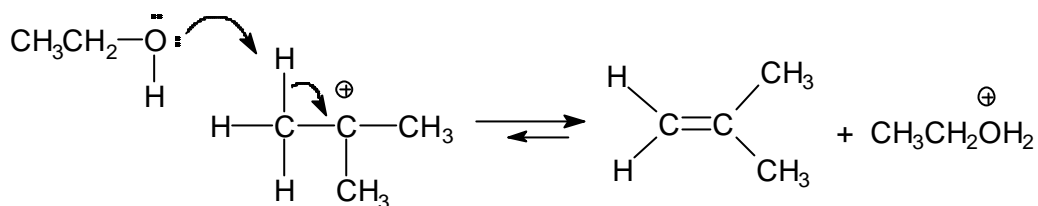
b) Que puede actuar como una base capturando un protón de uno de los átomos adyacentes al carbono que soporta la carga positiva, lo que da lugar a una olefina mediante el proceso E1.

El mecanismo de la reacción de eliminación E1 es el siguiente:

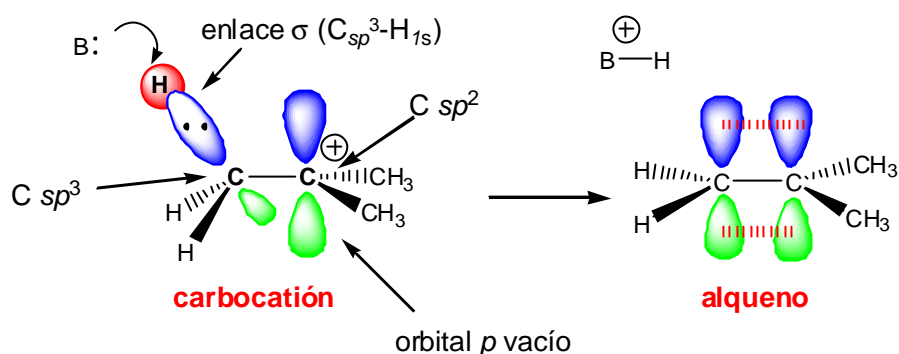
Paso 1: formación del carbocatión



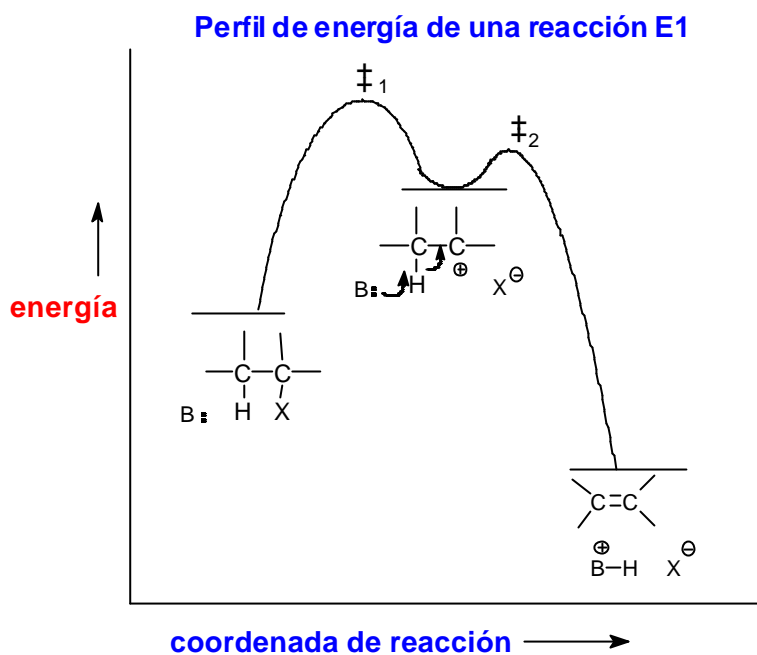
Paso 2: ataque básico del disolvente (reacción E1)



Cuando la base ataca al carbocatión el átomo de carbono adyacente al carbono catiónico tiene que experimentar un cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 . El cambio de hibridación permite el solapamiento de orbitales y en consecuencia la formación del nuevo enlace π .

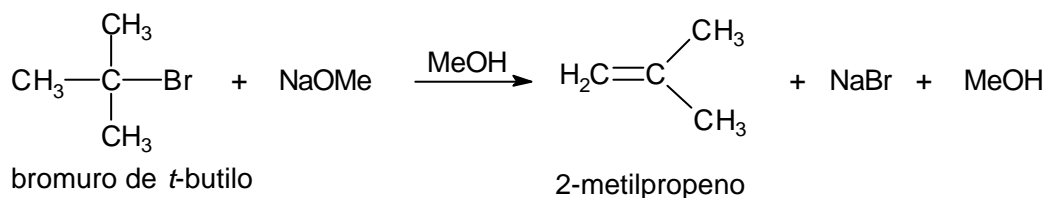


La reacción de eliminación E1 tiene un perfil de energía potencial similar al de una reacción S_N1 . El paso de formación del carbocatión es muy endotérmico, con un estado de transición que es el que determina la velocidad de la reacción. El segundo paso es una desprotonación rápida y exotérmica. La base no participa en el paso que determina la velocidad del proceso, por lo que ésta sólo depende de la concentración de halogenuro de alquilo.

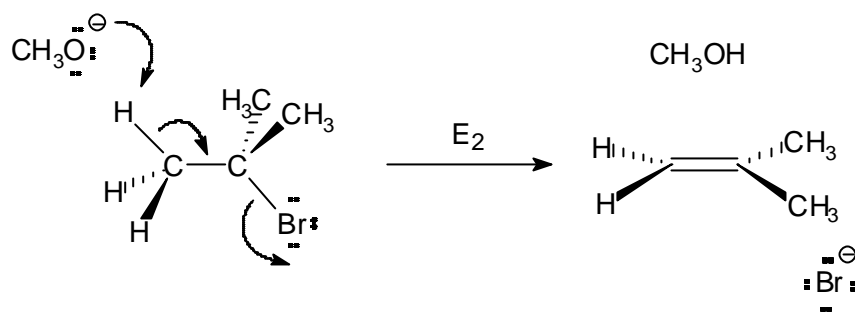


Reacciones de eliminación E2.

Cuando el bromuro de *t*-butilo reacciona con metóxido sódico (NaOMe) en MeOH se obtiene el 2-metilpropeno. No se observa la formación del *t*-butil metil éter, que sería el producto resultante de la reacción S_N2, porque el bromuro de *t*-butilo es un haluro terciario y está estéricamente bloqueado hacia un proceso de sustitución de tipo S_N2.



El producto que se forma en el proceso, el 2-metilpropeno, es el resultado de la eliminación formal de HBr. En esta reacción el anión metóxido reacciona como base y no como nucleófilo. En lugar de atacar al carbono que soporta el grupo saliente, el metóxido captura un protón de uno de los grupos metilo. Esta reacción se lleva a cabo en un solo paso pues el bromuro resulta eliminado del sustrato al mismo tiempo que la base captura al protón. A este mecanismo de eliminación se le conoce como E2, (**Eliminación Bimolecular**). La formación del 2-metilpropeno mediante el mecanismo E2 se indica a continuación:



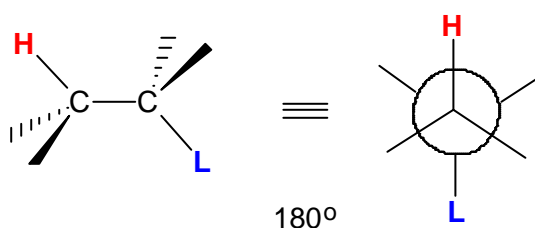
La velocidad del proceso es proporcional a las concentraciones tanto de haluro de alquilo como de base.

$$v = k [(\text{CH}_3)_3\text{CBr}] [\text{CH}_3\text{O}^-]$$

La ecuación cinética es de segundo orden, y tanto la base como el haluro de alquilo participan en el estado de transición. Al igual que el proceso $\text{S}_{\text{N}}2$, la reacción de eliminación E2 es un proceso concertado: la ruptura y la formación de enlaces tienen lugar al mismo tiempo.

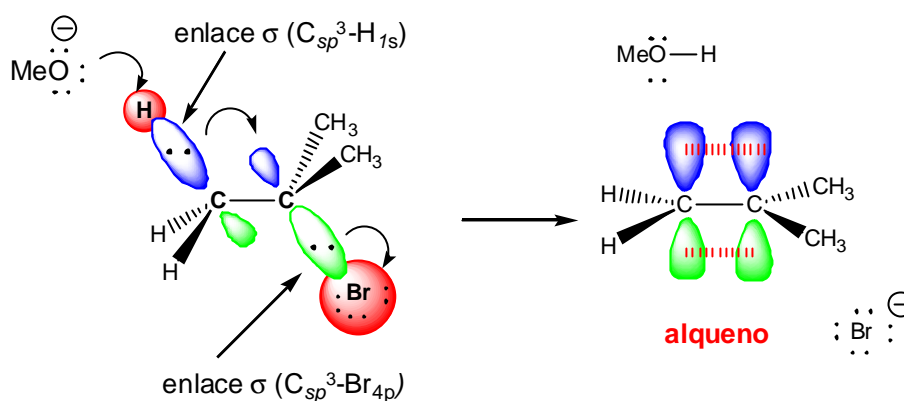
Los mecanismos concertados necesitan requerimientos estructurales específicos para que puedan tener lugar. Los orbitales de los enlaces que se están formando se tienen que solapar con los orbitales de los enlaces que se están rompiendo. En el estado de transición del mecanismo la densidad electrónica que forma el enlace $\text{C}-\text{H}$ debe comenzar a solaparse con el orbital que está dejando libre el grupo saliente. Cuando salen el hidrógeno y el halógeno, los orbitales sp^3 cambian su hibridación a orbitales p , y para que éstos se puedan solapar los dos orbitales sp^3 deben estar paralelos. Esto requiere que la conformación que debe adoptar el hidrógeno y el grupo saliente sea *anti*-coplanar, que es la que se indica a continuación:

Conformación reactiva en un proceso E2

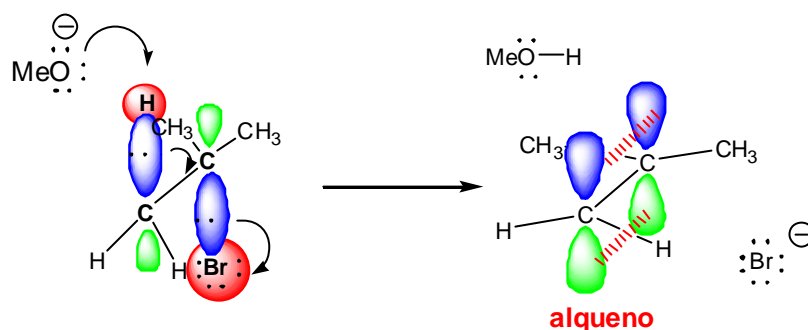


A continuación, se representa la reacción de eliminación E2 desde diferentes puntos de vista. En las dos figuras que se dan a continuación se indican los orbitales implicados en el proceso E2 que experimenta el 2-bromo-2-metilpropano. En estos esquemas se aprecia cómo la disposición *anti*-coplanar del hidrógeno y del bromo permite el solapamiento de los orbitales que formarán el enlace π del alqueno:

Vista lateral de un proceso de eliminación E2

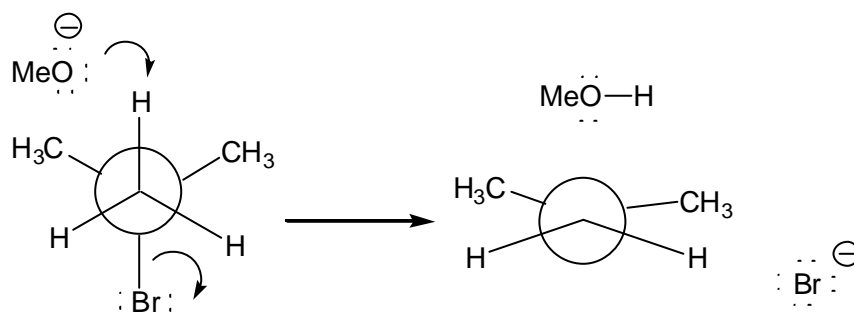


Vista frontal de un proceso de eliminación E2

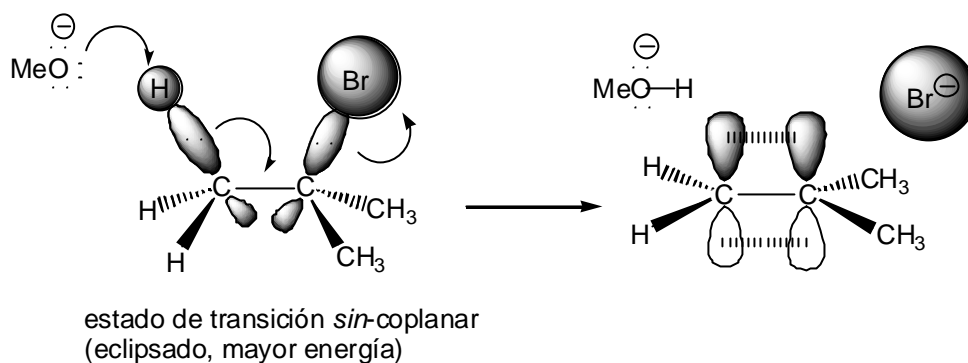


En el siguiente esquema se dibuja la reacción de eliminación E2 utilizando la representación de Newman del sustrato de partida.

Proyección de Newman de una reacción E2



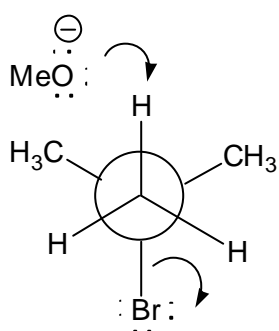
Se ha planteado que las reacciones de eliminación E2 pueden tener lugar mediante un estado de transición alternativo al *anti*-coplanar, y al que se le ha denominado estado de transición *sin*-coplanar. La disposición orbitalica de este estado de transición se indica a continuación:



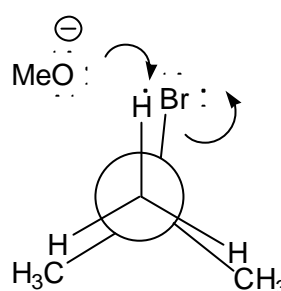
El estado de transición *sin*-coplanar está menos favorecido que el estado de transición *anti*-coplanar por que presenta interacciones de tipo estérico y de tipo electrónico, tal y como se explica a continuación.

Interacciones de tipo estérica: el estado de transición *sin*-coplanar presenta una conformación eclipsada que es mucho más desfavorable (más energía) que la conformación alternada, mediante la cual tiene lugar el estado de transición *anti*-coplanar.

Estado de transición E2 *anti*-coplanar



Estado de transición E2 *sin*-coplanar



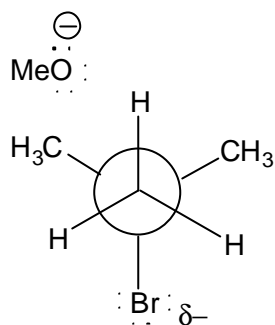
Además, cuando la base, en una disposición *sin*-coplanar, se aproxima al sustrato para capturar el protón se acerca también al grupo saliente. En la mayor parte de los casos el grupo saliente es voluminoso y si la base se aproxima por el lado por el que surge el grupo saliente se produce una compresión estérica que desestabiliza el estado de transición.

Interacciones de tipo electrónica: En el estado de transición de una reacción de eliminación E2 el grupo saliente comienza a adquirir una carga parcial negativa. Si el estado de transición tiene lugar a través de una disposición *sin*-coplanar se establece una importante repulsión electrónica entre esta carga parcial negativa y la base, que usualmente transporta una carga negativa, y que se encuentra relativamente próxima. Por el contrario, en un estado de transición *anti*-coplanar la base se encuentra muy

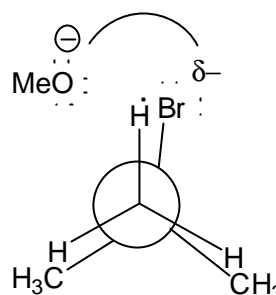
alejada de la carga parcial negativa que se va generando sobre el grupo saliente. La comparación entre estas dos situaciones se da en la siguiente figura:

Interacciones electrónicas en el estado de transición E2

E2 *anti*-coplanar



E2 *sin*-coplanar

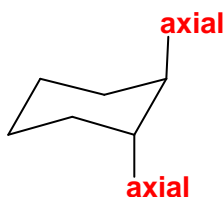


Las interacciones de eclipsamiento y las interacciones estéricas y electrónicas entre la base y el grupo saliente no se dan en el estado de transición *anti*-coplanar. Por tanto, el estado de transición *sin*-coplanar tiene mucho más energía que el estado de transición *anti*-coplanar que es el que siguen la gran mayoría de las reacciones E₂.

Reacciones de eliminación E2 en sistemas de ciclohexano.

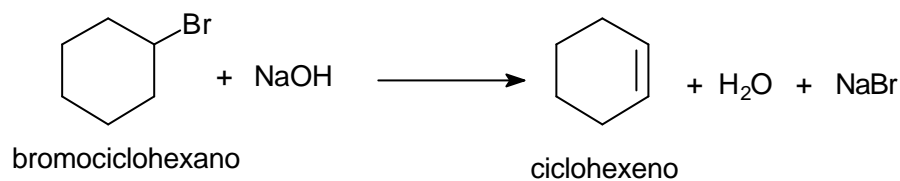
Casi todos los compuestos ciclohexánicos son más estables en su conformación de silla porque en esta conformación todos los enlaces están alternados. Los enlaces axiales del anillo ciclohexánico son verticales. Los átomos de carbono adyacentes tienen un enlace axial apuntando hacia arriba y uno apuntando hacia abajo. Estos dos enlaces son *trans* entre sí y su geometría se llama *trans*-diaxial.

Enlaces *trans*-diaxiales en un anillo ciclohexánico



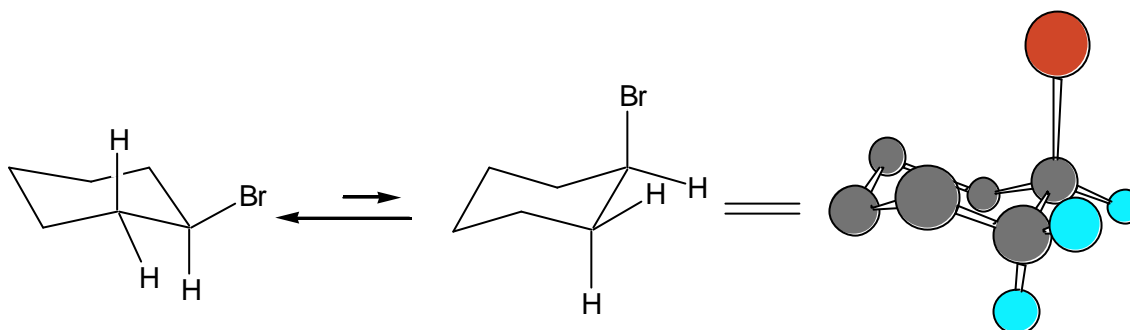
Como se ha visto anteriormente, las eliminaciones E2 requieren que la disposición de los enlaces implicados en la reacción sea *anti*-coplanar. Una reacción de eliminación E2, sobre un compuesto ciclohexánico en la conformación de silla, sólo puede tener lugar si el protón que va a ser capturado por la base y el grupo saliente están en una disposición *trans*-diaxial.

Por ejemplo, cuando el bromociclohexano se calienta en presencia de NaOH se obtiene el ciclohexeno.



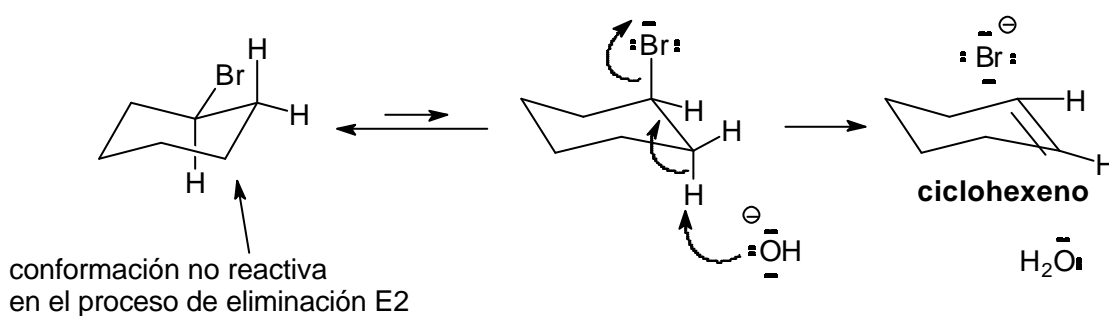
La conformación más estable del bromociclohexano es la que sitúa al átomo de bromo en posición ecuatorial. Sin embargo, la reacción de eliminación E2 no tiene lugar sobre el conformero que presenta al bromo en posición ecuatorial sino sobre el otro conformero, que es minoritario en el equilibrio conformacional, pero presenta al bromo en posición axial.

Equilibrio conformacional del bromociclohexano



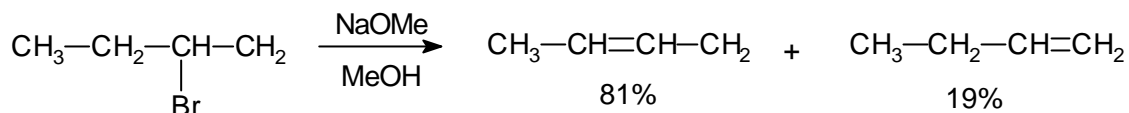
En el siguiente esquema se representa la reacción de eliminación E2 que tiene lugar cuando el bromociclohexano se calienta en presencia de NaOH

Reacción de eliminación E2 en el bromociclohexano



Orientación de la eliminación. Regla de Saytzeff.

Muchos haluros de alquilo pueden dar lugar a más de un alqueno en la reacción de eliminación E2. Por ejemplo, cuando el 2-bromobutano se calienta en MeOH en presencia de NaOMe se obtiene una mezcla de 1-buteno y 2-buteno.



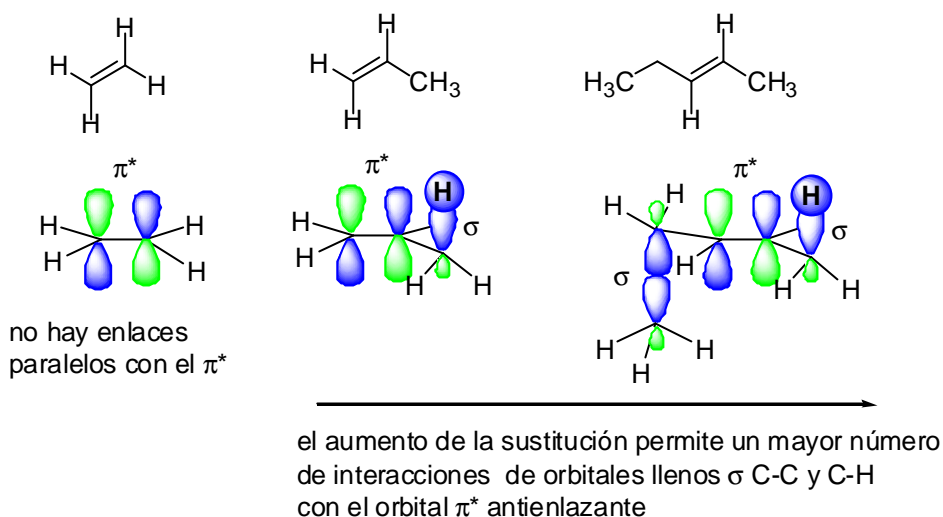
Del ejemplo anterior se deduce que el alqueno mayoritario en la reacción de eliminación E2 es el alqueno más sustituido y esta tendencia es general en este tipo de eliminaciones: la reacción de eliminación E2 de haluros de alquilo con bases poco voluminosas proporciona mayoritariamente el alqueno más sustituido.

.- Cuando la reacción de eliminación E2 proporciona mayoritariamente el alqueno más sustituido (el 2-buteno en el caso anterior) se dice que el proceso transcurre con *orientación Saytzeff*.

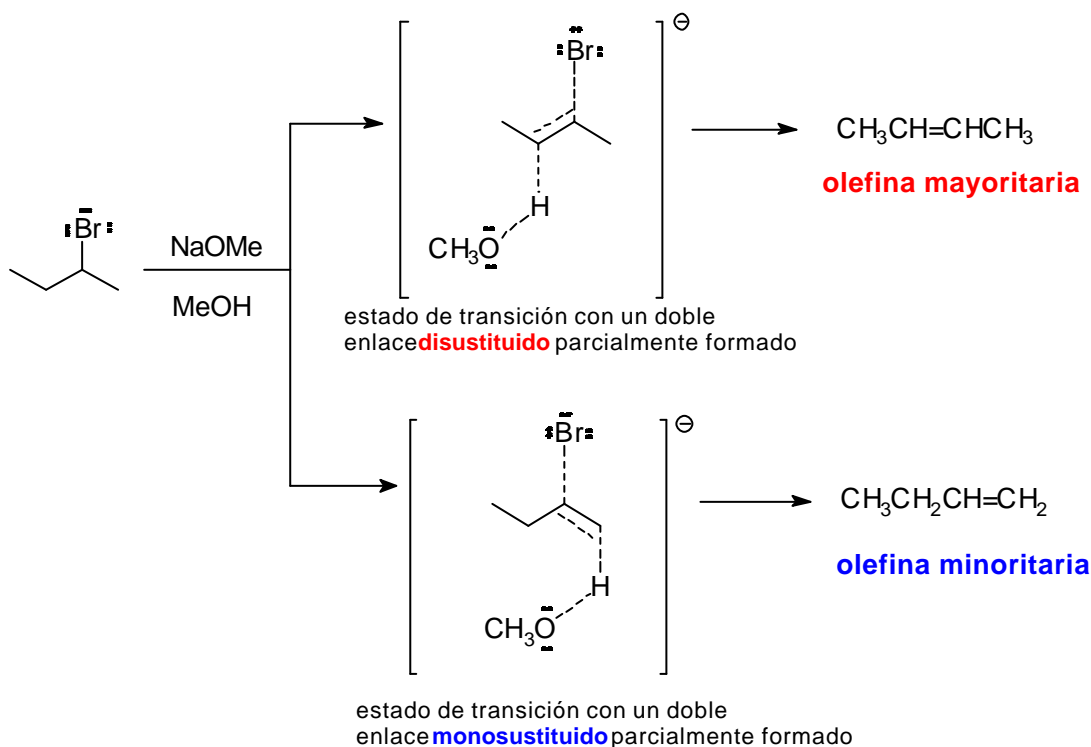
.- Por el contrario, cuando la reacción de eliminación E2 proporciona mayoritariamente el alqueno menos sustituido (el 1-buteno en la reacción anterior) se dice que el proceso transcurre con *orientación Hofmann*.

La formación del alqueno más sustituido corresponde a la formación del alqueno más estable. Los grupos alquilo estabilizan el doble enlace por el mismo motivo que estabilizan a los carbocationes (ver página 22 del tema 1). En el caso de los carbocationes la estabilización se produce por un efecto de llenado del orbital *p* vacío que interacciona con los orbitales σ paralelos de los enlaces C-C o C-H. En el caso de los enlaces dobles la estabilización se produce porque el orbital π^* antienlazante del doble enlace, que está vacío, interacciona con los orbitales σ llenos de los enlaces C-H o C-C, que estén paralelos, de manera que cuantos más enlaces C-C o C-H estén unidos a un enlace doble, más interacción y mayor estabilización del alqueno.

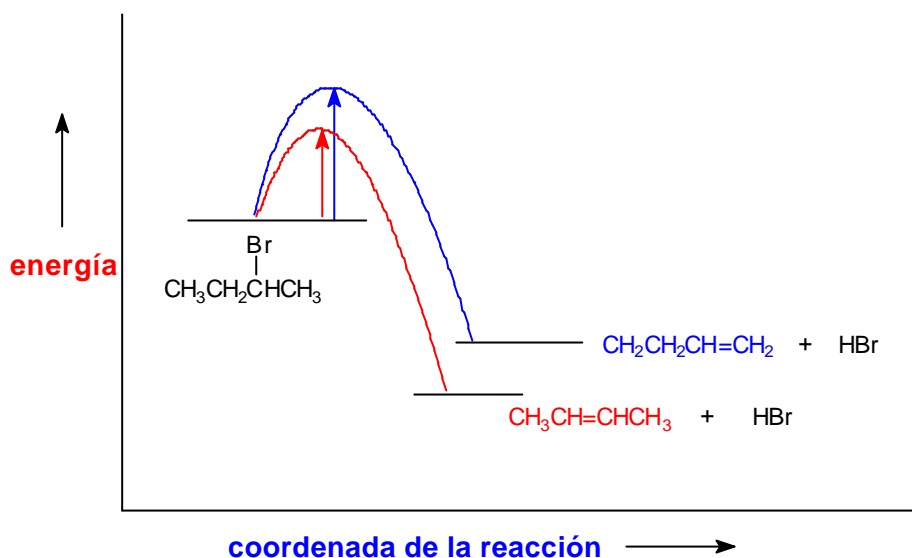
En la siguiente figura se ilustra de forma gráfica el efecto estereoelectrónico de estabilización de los enlaces dobles:



El hecho de que los alquenos más estables sean los más sustituidos no explica por qué además son los que se forman más rápidamente en la reacción de eliminación E2. Para explicar este hecho hay que recurrir al estado de transición de la reacción de eliminación. En el estado de transición que conduce al 2-buteno, el grado de sustitución del doble enlace que se está empezando a formar es disustituido. Por el contrario, en el estado de transición que conduce al 1-buteno se está generando un doble enlace monosustituido. En consecuencia, el estado de transición que lleva al 2-buteno tiene menos energía que el que conduce al 1-buteno, y como la reacción es irreversible, el producto mayoritario de la reacción será el que se formará a través del estado de transición de menor energía. Esta situación se describe gráficamente en la figura que se da a continuación:



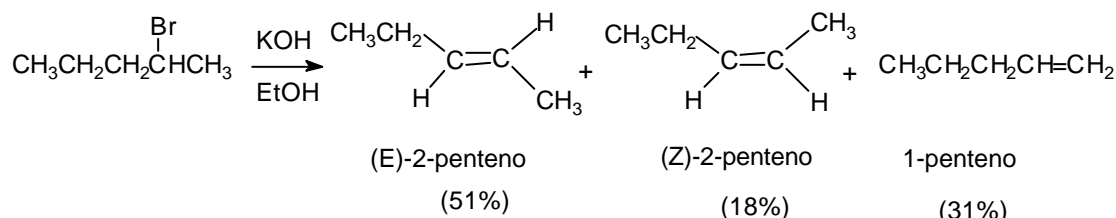
En el siguiente diagrama de perfil de energía se representan los dos caminos de reacción en el proceso E2 que experimenta el 2-bromobutano.



En el diagrama anterior se aprecia que la barrera de energía que tiene que superar la reacción para formar el 1-buteno es mayor que la barrera de energía que tiene que superar para la formación del 2-buteno. Aunque la reacción elige mayoritariamente la vía de menor consumo de energía, la que lleva al 2-buteno, se obtiene una cierta proporción del 1-buteno porque la diferencia entre las dos barreras energéticas no es muy grande. En este caso, una cierta proporción de las colisiones que se producen entre los reactivos tiene la suficiente energía para superar la barrera más alta y dar lugar al alqueno menos estable, el 1-buteno.

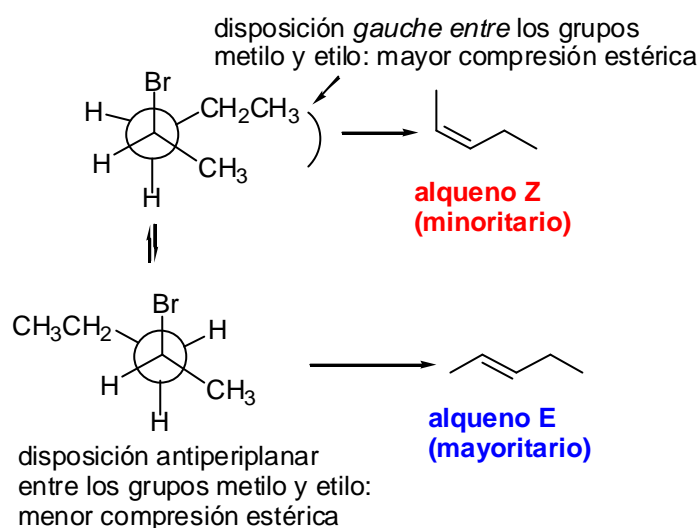
Si el doble enlace puede existir como mezcla de isómeros E/Z, la relación isomérica dependerá de las interacciones estéricas en el estado de transición que conducen a cada isómero. Normalmente, está favorecida la formación del isómero con los grupos más voluminosos situados en lados opuestos del doble enlace (isómero E).

Por ejemplo, la reacción de eliminación E2 del 2-bromopentano da lugar a una mezcla de tres pentenos en la que predomina la olefina disustituida de configuración E en el doble enlace:

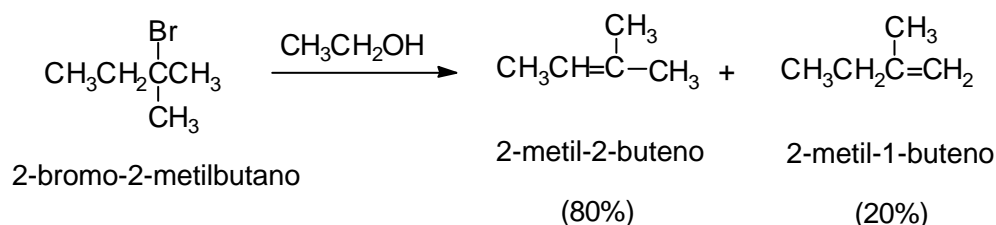


La reacción de eliminación E2 que conduce al (E)-2-penteno se produce sobre una conformación del 2-bromopentano en la que el grupo metilo y el grupo etilo están en situación *anti*-periplanar, lo más alejados uno del otro y por tanto en una situación

de mínima compresión estérica. Por el contrario, la reacción de eliminación E2 que conduce al (Z)-2-penteno se produce sobre una conformación del 2-bromopentano en la que el grupo metilo y el grupo etilo están en situación *gauche*, lo que les coloca en una posición de relativa proximidad espacial y por tanto de mayor compresión estérica que en el caso de la conformación que conduce al (E)-2-penteno. Por tanto, el estado de transición asociado a la conformación *gauche* Metilo-Etilo tiene mayor energía que el estado de transición asociado a la conformación *anti*-periplanar Metilo-Etilo y, como la reacción es irreversible, la olefina que predomina es la que se genera a través del estado de transición más estable, y esta es la olefina de configuración E.

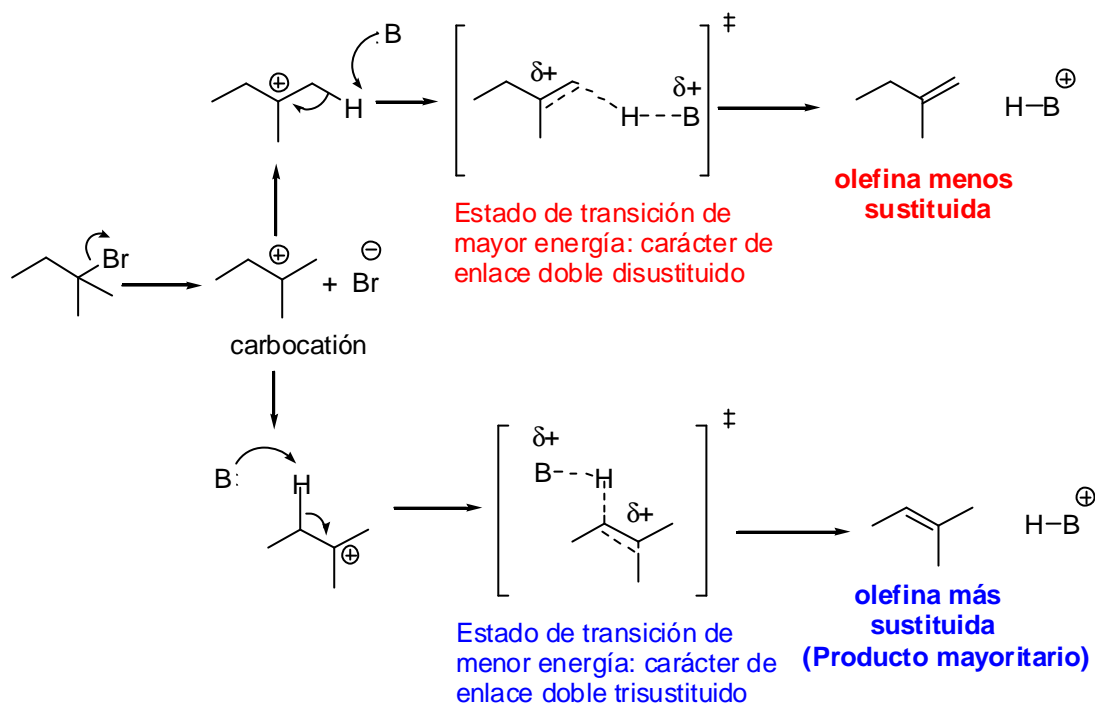


Si la reacción de eliminación transcurre mediante el mecanismo E1, es la formación del carbocatión intermedio el paso que controla la velocidad. La formación del alqueno tiene lugar en un segundo paso, rápido, y esta etapa también está regida principalmente por la estabilidad del alqueno. Las reacciones de eliminación que transcurren mediante el mecanismo E1 también dan lugar preferentemente al alqueno más sustituido (producto Saytzeff).

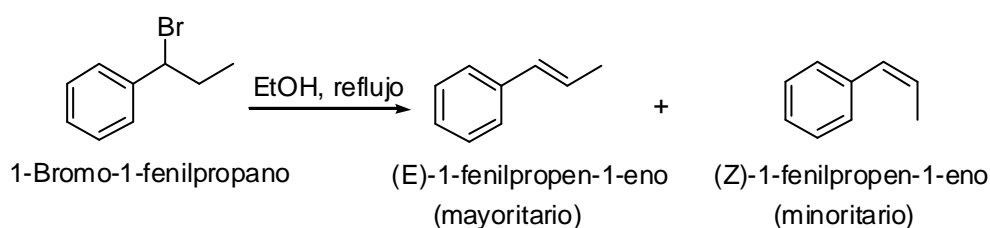


En la reacción E1 del 2-bromo-2-metilbutano se genera un carbocatión terciario que experimenta eliminación de protón para dar lugar a una mezcla formada por 2-metil-2-buteno, que es el producto mayoritario de la reacción, y 2-metil-1-buteno, que es el alqueno minoritario. La mayor abundancia del alqueno más sustituido, el 2-metil-

2-buteno, se explica porque el estado de transición que lo genera tiene un carácter de enlace doble trisustituido, mientras que el estado de transición que genera el alqueno menos estable, el 2-metil-1-buteno, tiene carácter de enlace doble disustituido, y por tanto un mayor contenido energético que el estado de transición alternativo. Estas consideraciones se indican de forma gráfica en el siguiente diagrama.

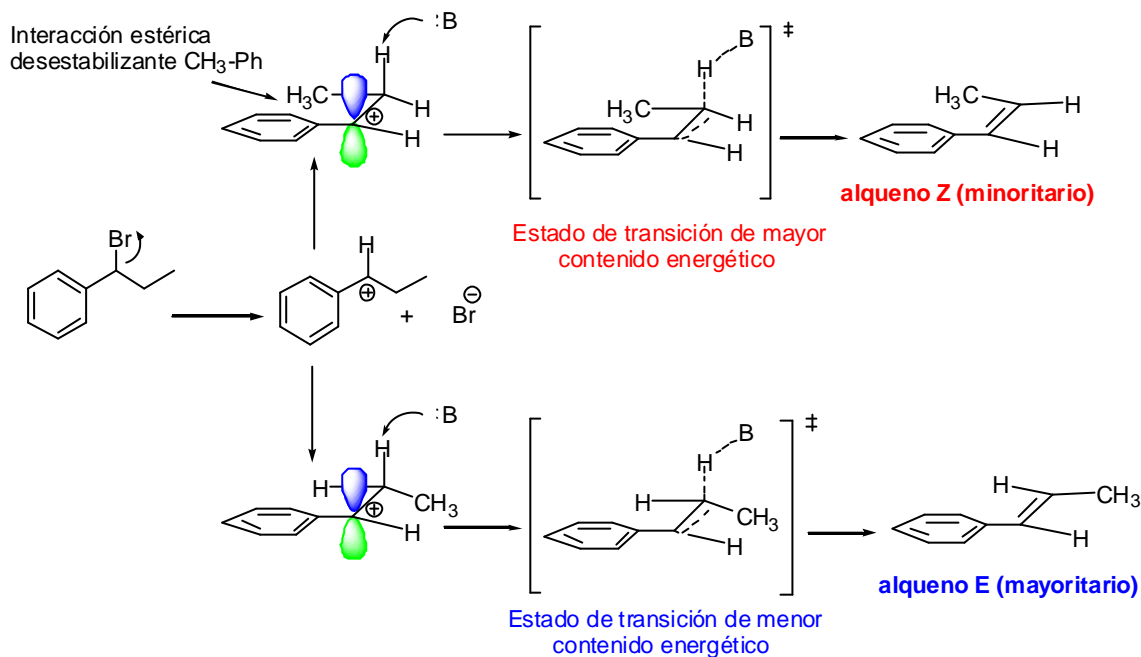


Si en una reacción de eliminación E1 se puede formar una mezcla de olefinas E y Z, la que predominará será la de configuración E, como se indica en el siguiente esquema:

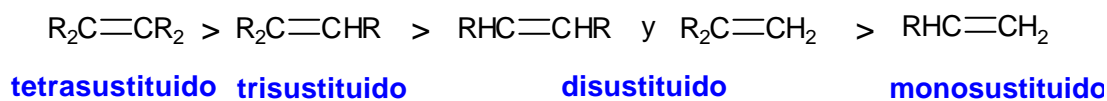


En una reacción de eliminación E1 el enlace π sólo se puede formar si el orbital p vacío del carbocatión y el enlace C-H que se va a romper se encuentran paralelos. Cuando se produce la ruptura heterolítica del enlace C-Br del 1-bromo-1-fenilpropano se genera un carbocatión que puede presentar dos conformaciones con el enlace C-H paralelo al orbital p vacío. Una de las dos conformaciones conduce a un estado de

transición en el que el grupo fenilo y el grupo metilo están espacialmente próximos, en una situación de compresión estérica que provoca un aumento de la energía del estado de transición asociado a la conformación. Por el contrario, en la conformación alternativa el grupo fenilo y el grupo metilo están mucho más separados, de manera que el estado de transición que se genera en esta situación tiene un menor contenido energético, y es por tanto el que explica la formación mayoritaria del alqueno de configuración E, como se indica a continuación:

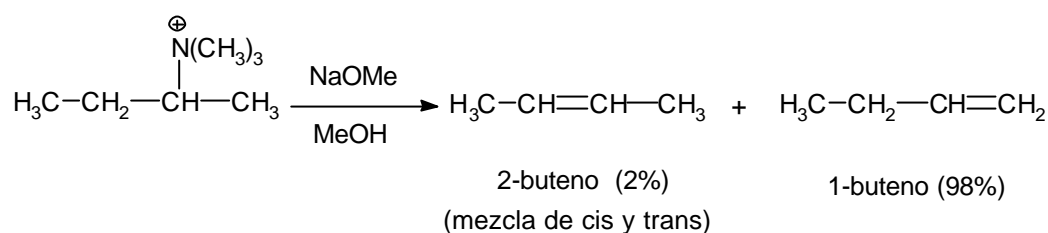


En resumen, la preferencia por la formación de alquenos en las reacciones de eliminación de haluros de alquilo, tanto en reacciones E1 como E2, es:

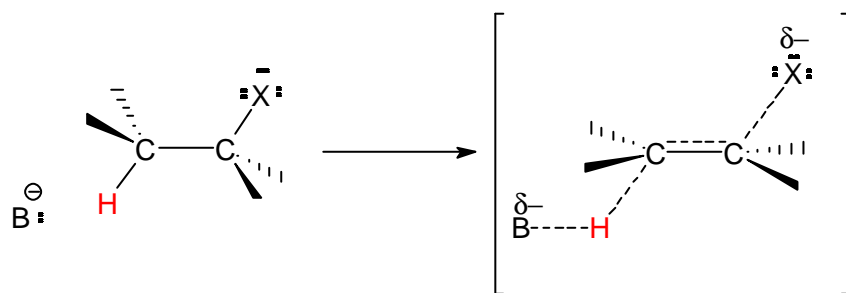


Formación del alqueno menos sustituido: regioselectividad en las reacciones de eliminación de sales de amonio cuaternario.

Además de los haluros de alquilo también hay otros sustratos, como se verá en los temas 3 y 5, que también pueden experimentar procesos de eliminación. En realidad, cualquier sustrato orgánico que contenga un buen grupo saliente puede participar en reacciones de eliminación. Uno de estos sustratos son las sales de amonio cuaternario (ver tema 5), cuya reacción de eliminación mediante tratamiento básico proporciona la correspondiente olefina y una amina. La diferencia entre las sales de amonio y los haluros de alquilo es que los primeros proporcionan mayoritariamente el alqueno menos sustituido en los procesos E2, tal y como se indica en el siguiente ejemplo:



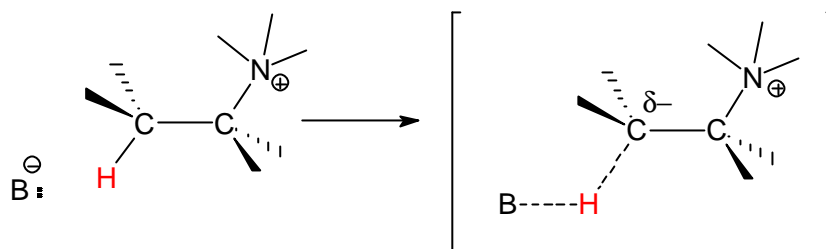
El factor que explica la orientación de la sustitución en la eliminación de las sales de amonio cuaternario es el grado de ruptura del enlace C-N en el estado de transición. En las reacciones de eliminación E2 de halogenuros de alquilo el enlace C-H se está rompiendo de forma sincrónica con el enlace C-X, de forma que el estado de transición desarrolla un notable carácter de doble enlace:



estado de transición en la eliminación E2 de haluros de alquilo que muestra un considerable carácter de doble enlace

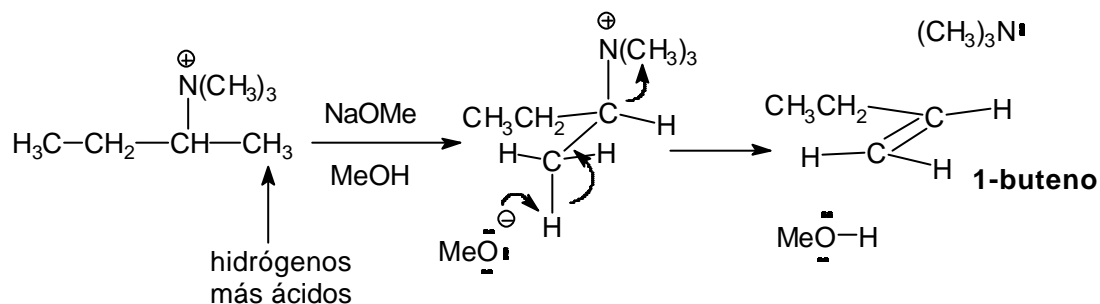
El grupo amino es peor grupo saliente que los aniones cloruro, bromuro o yoduro y en el estado de transición E2 de las sales de amonio cuaternario el enlace C-H se ha roto más que el enlace C-N. En tales condiciones el estado de transición no desarrolla un elevado carácter de doble enlace, y el factor que determina la dirección de la eliminación es la acidez de los átomos de hidrógeno que van a ser eliminados, más

que la estabilidad del alqueno que se va a formar.



estado de transición en la eliminación E2 de sales de amonio que muestra que el enlace C-H se ha empezado a romper sin que se produzca el desarrollo de un considerable carácter de doble enlace

Por tanto, el producto mayoritario en la eliminación de las sales de amonio cuaternario es el que se resulta de la eliminación de los hidrógenos más ácidos, que son los que se encuentran sobre el átomo de carbono β menos sustituido.



Comparación entre las reacciones E2 y E1.

A continuación se da una tabla comparativa entre las principales características de los mecanismos E₂ y E₁.

	E2	E1
Cinética	Segundo orden	Primer orden
Estereoquímica	Se necesita un estado de transición <i>anti</i>-coplanar	Sin geometría especial
Sustrato	3° > 2° > 1°	3° > 2°
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 disolventes	Disolvente ionizante
Transposiciones	no son posibles	Comunes

Comparación entre los mecanismos de sustitución y de eliminación.

Si se mezcla un halogenuro de alquilo con un nucleófilo en un disolvente adecuado

¿Se llevará a cabo la reacción S_N2 o la $E2$? o bien

¿Predominará la reacción S_N1 o la $E1$?

En la mayoría de los casos se pueden eliminar algunas posibilidades y hacer buenas predicciones sobre el mecanismo que seguirá un determinado proceso.

La variable nucleófilo/base

.- La fuerza del nucleófilo/base determina el orden de la reacción.

Un nucleófilo/base fuerte forzará a una cinética de segundo orden, ya sea S_N2 o $E2$. Esto se debe a que un nucleófilo/base fuerte tiene suficiente reactividad para atacar al átomo de carbono electrofílico (comportamiento nucleofílico), o sustraer un protón (comportamiento básico), antes de que la molécula pueda ionizarse lo necesario para que tengan lugar las reacciones de primer orden.

La variable sustrato

a) Halogenuros primarios

Estos sustratos participan en la reacción S_N2 , y a veces en la reacción $E2$. La mayor parte de los halogenuros primarios no pueden participar en las reacciones de primer orden (S_N1 o $E1$), porque bajo condiciones normales no se forman carbocationes primarios.

.- Con buenos nucleófilos se observa la reacción S_N2 .

.- Con bases fuertes también se observará la reacción de eliminación $E2$, aunque esta reacción no es tan común en los sustratos primarios.

.- Si el grupo alquilo de un halogenuro primario es muy voluminoso, la reacción S_N2 se frenará lo suficiente para que tenga lugar más eliminación.

Si el halogenuro de alquilo primario se puede transponer fácilmente para dar un carbocatión estable, se podrán observar los productos de transposición de la reacción S_N1 o la $E1$.

b) Halogenuros terciarios

Los halogenuros terciarios no pueden participar en la reacción S_N2 . Estos sustratos participan en la reacción de eliminación $E2$ cuando reaccionan con una base fuerte (OH^- , MeO^- , EtO^- , $t-BuO^-$).

Las altas temperaturas favorecen la eliminación.

Si la base es débil los sustratos terciarios reaccionan mediante mecanismos E_1 y S_N1 . Las condiciones específicas de la reacción determinan la relación sustitución/eliminación.

c) Halogenuros secundarios

Estos sustratos son los más difíciles de predecir.

- Con una base fuerte, son posibles tanto la reacción S_N2 como la $E2$.

- Con una base débil y un disolvente ionizante (H_2O , MeO , $EtOH$) el haluro secundario puede reaccionar mediante mecanismos S_N1 o $E1$.

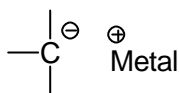
- Las altas temperaturas favorecen la eliminación.

Preparación de compuestos organometálicos a partir de halogenuros de alquilo.

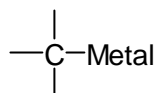
Los compuestos que poseen enlaces carbono-metal se denominan compuestos organometálicos. La naturaleza del enlace carbono-metal depende, en gran medida, del tipo de metal, variando desde los enlaces sustancialmente iónicos a los esencialmente covalentes:

Tipos extremos de enlace C-metal

enlace iónico



enlace covalente



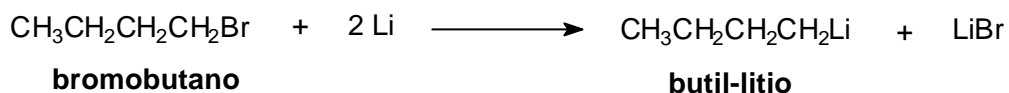
Cuando la estructura de un enlace C-metal es como la de la izquierda del esquema anterior se dice que tal enlace es 100% iónico, mientras que si el enlace C-metal está adecuadamente representado por la estructura de la derecha se dice que el enlace es 0% iónico. Cuando se estudian las distribuciones reales de carga se encuentra, generalmente, que la verdadera situación del enlace C-metal está entre el 100% iónico y el 100% covalente. En general, cuanto más electropositivo es el metal, más iónico es el enlace C-metal. En la siguiente tabla se dan los porcentajes de carácter iónico de algunos enlaces C-metal.

Porcentaje de carácter iónico de los enlaces carbono-metal

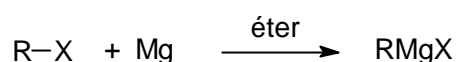
C-Li	43	C-Mg	35	C-Zn	18	C-Al	22	C-Sn	12
C-Na	47	C-Ca	43	C-Cd	15			C-Pb	12
C-K	51			C-Hg	9				

La reactividad de los compuestos organometálicos aumenta con el carácter iónico del enlace carbono-metal. Los compuestos muy iónicos, tales como los alquil-sodio y los alquil-potasio se inflaman y reaccionan explosivamente con el agua, no son volátiles y son insolubles en los disolventes no polares. Son bases muy fuertes y demasiado reactivos para aplicaciones prácticas.

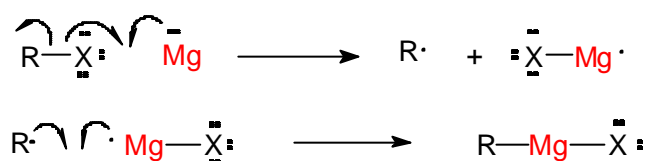
Sin embargo, los reactivos de alquil-litio (43% de carácter iónico) pueden prepararse y emplearse en el seno de éteres o hidrocarburos y son de gran aplicabilidad sintética. Estos reactivos se pueden generar mediante la reacción de los haluros de alquilo con litio metálico.



Los compuestos organometálicos de carácter intermedio son los más interesantes, desde el punto de vista de la síntesis orgánica, puesto que son relativamente fáciles de preparar y de manipular. Los más importantes de entre ellos son los compuestos de alquil-magnesio, conocidos también como reactivos de Grignard. Se preparan por reacción entre un haluro de alquilo y magnesio metálico, en éter etílico o tetrahidrofurano (THF), para formar lo que se representa por RMgX:



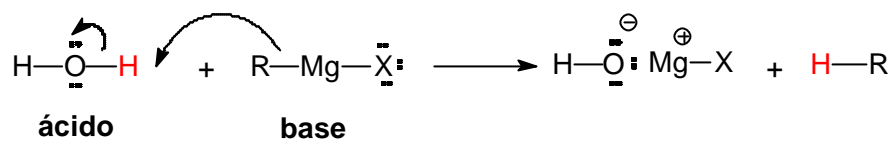
El mecanismo que explica la formación de los reactivos de Grignard implica reacciones de transferencia radicalaria. El magnesio metálico se oxida cediendo un electrón al haluro de alquilo y formando un radical alquilo y un radical centrado en el magnesio. A continuación, el acoplamiento entre estos dos radicales genera el compuesto organometálico R-Mg-X:



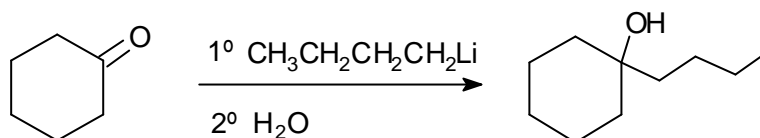
La estructura del reactivo de Grignard es más complicada de lo que indica la fórmula RMgX porque el éter utilizado como disolvente se coordina con el magnesio. Para la preparación de los reactivos de Grignard se pueden emplear tanto los cloruros, como los bromuros, como los yoduros de alquilo. Los fluoruros de alquilo no reaccionan con el magnesio en éter.

Debido a la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el metal, sobre el átomo de carbono unido al metal existe una gran concentración de densidad electrónica: el enlace C-Metal está muy polarizado hacia el carbono. En consecuencia, los reactivos organometálicos de litio y magnesio son compuestos muy nucleofílicos, aunque también muy básicos, y por tanto se deben manipular bajo una atmósfera en la que esté ausente el agua y el oxígeno. Si los reactivos RMgX o RLi entran en contacto con agua se establece una reacción ácido-base en la que se genera la base conjugada del agua (el ión hidróxido) y al ácido conjugado del reactivo RMgX (o RLi), que es el hidrocarburo R-H:

Reacción ácido-base entre el agua y R-Mg-X

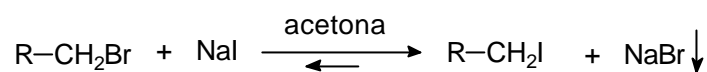


La gran concentración de densidad electrónica sobre el átomo de carbono hace que los reactivos organometálicos R-Mg-X y R-Li se empleen en la creación de enlaces carbono-carbono mediante la reacción de adición a compuestos carbonílicos:

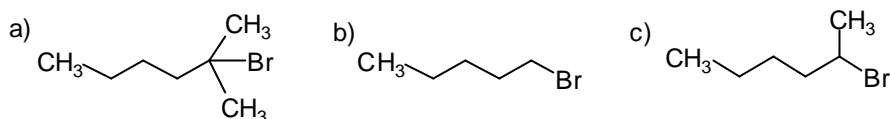


Problemas

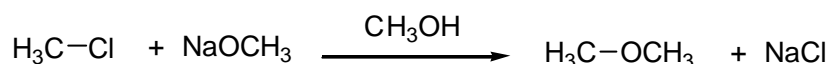
2.1. La reacción de bromuros de alquilo con NaI proporciona yoduros de alquilo con buen rendimiento, debido a la precipitación del NaBr insoluble en acetona.



Si la reacción anterior transcurre a través de un mecanismo S_N2, cuál será el orden de reactividad de los siguientes bromuros de alquilo:



2.2. Prediga si la velocidad de la reacción de sustitución, que se indica a continuación, aumentará o disminuirá, al efectuar cada uno de los cambios que se proponen en los apartados a, b, c y d. Explique brevemente su elección:



- a) Cambio del sustrato CH₃-Cl por CH₃-I.
- b) Cambio del nucleófilo NaOCH₃ por NaSCH₃.
- c) Cambio del sustrato CH₃-Cl por (CH₃)₂CH-Cl.
- d) Cambio del disolvente CH₃OH por dimetilsulfóxido (DMSO).

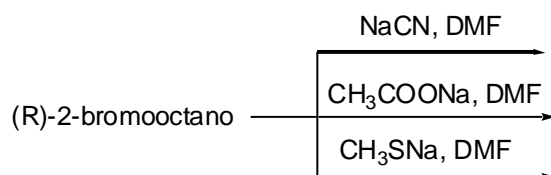
2.3. Deduzca qué sustrato, para cada una de las parejas de compuestos que se dan a continuación, reaccionará más rápidamente en una reacción de tipo S_N2 con OH⁻ como nucleófilo del proceso.

- a) CH₃Br ó CH₃I
- b) CH₃CH₂I en etanol ó en dimetil sulfóxido (DMSO)
- c) (CH₃)₃CCl ó CH₃Cl
- d) CH₂=CHBr ó CH₂=CHCH₂Br

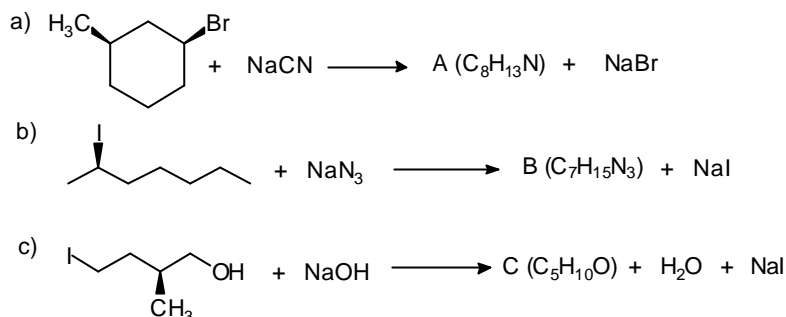
2.4. Explique qué reactivo, para cada una de las parejas de compuestos que se dan a continuación, será más nucleofílico en una reacción S_N2.

- a) NH₂⁻ ó NH₃
- b) H₂O ó CH₃COO⁻
- c) CH₄ ó NH₃
- d) (CH₃)₃P ó (CH₃)₃N
- e) I⁻ ó Cl⁻
- f) (CH₃)₃CO⁻ ó CH₃O⁻

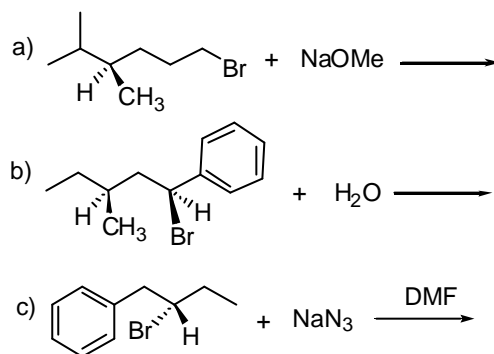
2.5. Escriba la estructura, con indicación de su estereoquímica, del producto resultante en cada una de las siguientes reacciones:



2.6. La reacción S_N2 es un proceso concertado que transcurre en una sola etapa y que provoca inversión de la configuración del estereocentro atacado por el nucleófilo. Se dice que la reacción S_N2 es un proceso estereoespecífico. Basándose en estas consideraciones, identifique la estructura de los compuestos A, B y C en las siguientes reacciones S_N2 :

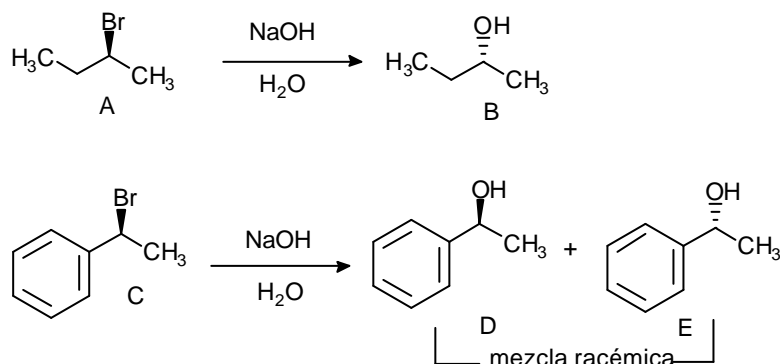


2.7. Para cada una de las reacciones que se dan a continuación:

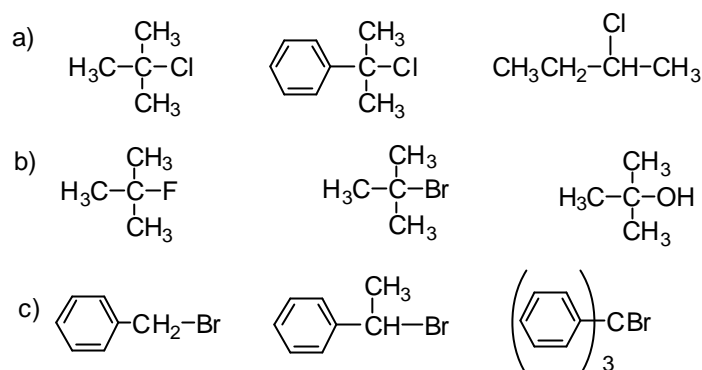


a) Explique brevemente el mecanismo de sustitución nucleofílica (S_N2 ó S_N1) que operará en cada reacción. ¿Cuál será el producto (o productos) de sustitución en cada caso?

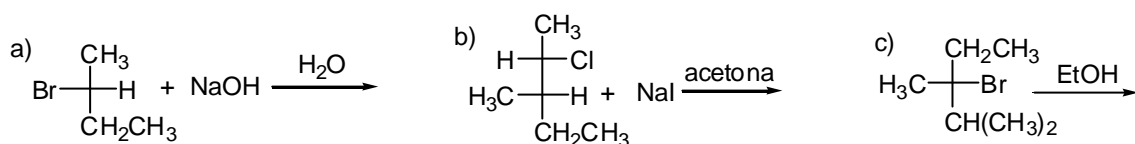
2.8. Proponga una explicación para los siguientes hechos experimentales. La reacción del bromocompuesto A con una disolución acuosa de NaOH proporciona el alcohol B, ópticamente activo. Sin embargo, la reacción del bromocompuesto C con una disolución muy diluida de NaOH en agua proporciona una mezcla racémica formada por los alcoholes D y E.



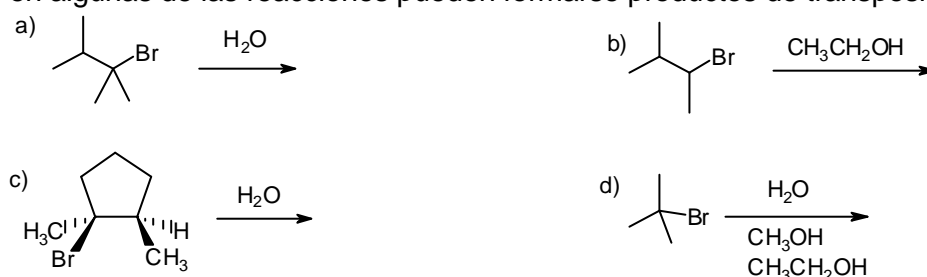
2.9. Ordene cada uno de los siguientes grupos de sustratos según su velocidad relativa en una reacción S_N1.



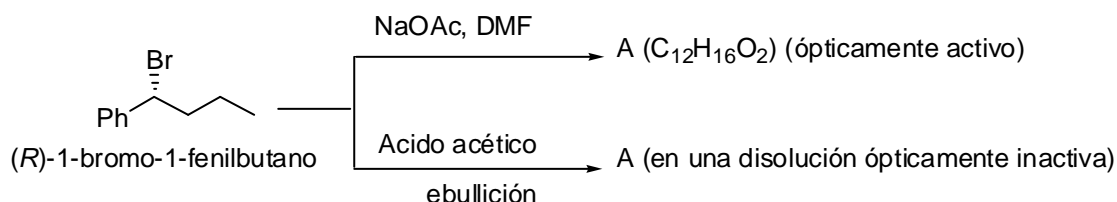
2.10. Dibuje las estructuras en perspectiva o las proyecciones de Fischer para los productos de sustitución de las siguientes reacciones:



2.11. ¿Qué producto(s) se formará(n) en cada una de las siguientes reacciones S_N1 (atención: en algunas de las reacciones pueden formarse productos de transposición).



2.12. Proponga una explicación para los siguientes hechos experimentales. Cuando se hace reaccionar el (R)-1-bromo-1-fenilbutano con acetato sódico (NaOAc) en dimetilformamida (DMF) se obtiene un compuesto A, ópticamente activo. Sin embargo, cuando el (R)-1-bromo-1-fenilbutano se calienta a ebullición en ácido acético se obtiene el compuesto A, pero la disolución que lo contiene es ópticamente inactiva.

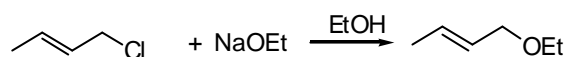


2.13. Explique la siguiente observación experimental: los haluros primarios del tipo ROCH_2X (por ejemplo $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$) experimentan fácilmente reacciones de tipo $\text{S}_\text{N}1$ mientras que los haluros primarios del tipo $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ (por ejemplo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) no reaccionan mediante mecanismos de tipo $\text{S}_\text{N}1$.

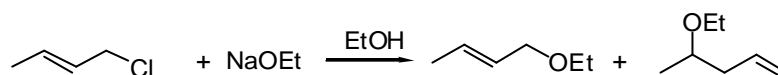


2.14. Explique las siguientes observaciones

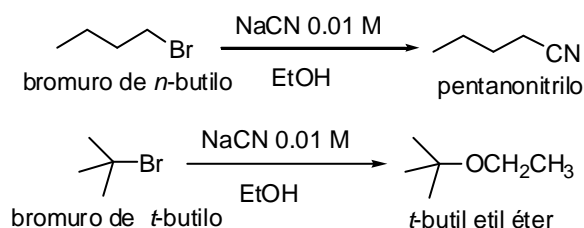
a) Cuando el 1-cloro-2-buteno ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$) reacciona con una disolución relativamente concentrada de NaOEt (etóxido sódico) en EtOH , la velocidad de la reacción depende de la concentración del 1-cloro-2-buteno y de la concentración de ion etóxido. El producto de la reacción es $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.



b) Cuando el 1-cloro-2-buteno ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$) reacciona con una disolución muy diluida de NaOEt (etóxido sódico) en EtOH , la velocidad de la reacción depende de la concentración del 1-cloro-2-buteno pero no de la concentración de ion etóxido. En estas condiciones el producto de la reacción es una mezcla de $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y de $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$.

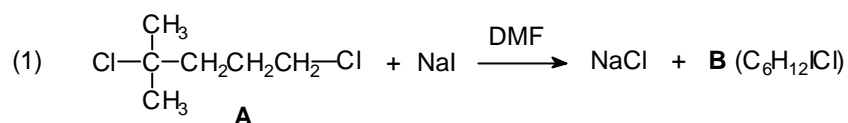


2.15. La reacción del bromuro de *n*-butilo con NaCN , en concentración 0.01 M en etanol, proporciona como compuesto principal el pentanonitrilo. Sin embargo, cuando el bromuro de *t*-butilo se hace reaccionar con NaCN 0.01 M en etanol el producto mayoritario de la reacción es el *t*-butil etil éter.

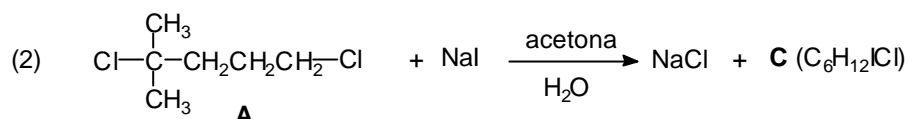


Con estos datos explique, desde un punto de vista mecanístico, por qué el bromuro de *n*-butilo forma el pentanonitrilo y por qué el bromuro de *t*-butilo forma el *t*-butil etil éter.

2.16. Cuando el dicloro compuesto A se hace reaccionar con 1 equivalente de NaI en DMF (dimetilformamida) se produce una reacción de sustitución que proporciona el compuesto B (C₆H₁₂I). La reacción ajustada del proceso es la siguiente:



Por otra parte, cuando A se hace reaccionar con 1 equivalente de yoduro sódico (NaI) en acetona acuosa se produce también una reacción de sustitución pero el compuesto que se obtiene, C (C₆H₁₂I), es isómero de B.

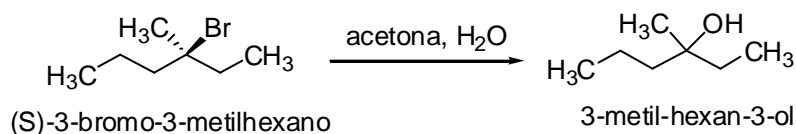


a) A la vista del disolvente y del nucleófilo empleado en la reacción (1) explique cuál será el mecanismo más probable de ésta reacción y cuál será la estructura del compuesto B.

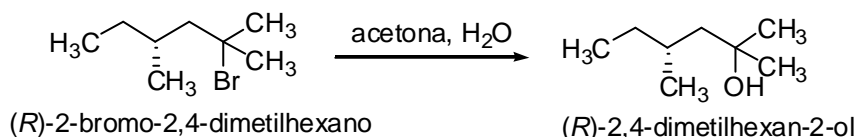
b) ¿Cuál será el mecanismo de sustitución nucleofílica que operará en la reacción (2)?

2.17. Explicar cada una de las siguientes observaciones:

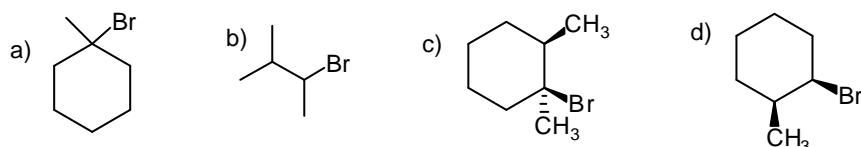
(a) El (S)-3-bromo-3-metilhexano reacciona en acetona acuosa para dar el 3-metil-hexan-3-ol racémico.



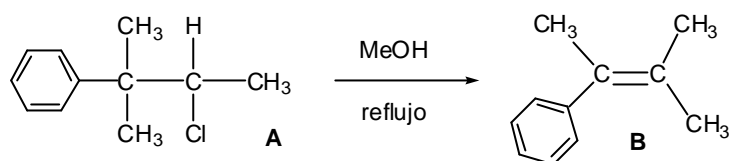
(b) El (R)-2-bromo-2,4-dimetilhexano reacciona en acetona acuosa para dar el (R)-2,4-dimetilhexan-2-ol.



2.18. Prediga el producto de eliminación E1 que se formará cuando cada uno de los compuestos que se indican a continuación se calienta a reflujo en una mezcla de EtOH/H₂O. Si se puede formar más de un producto indique cuál será el producto mayoritario:

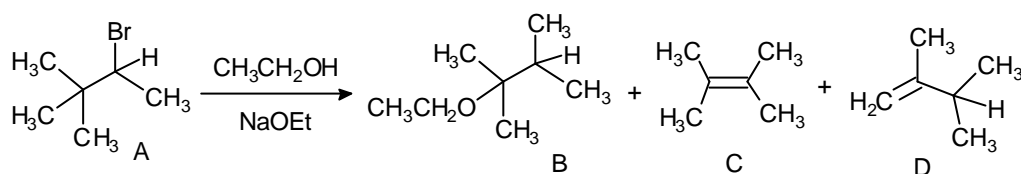


2.19. Las reacciones de eliminación E1 implican la formación de carbocationes y por tanto es posible la formación de productos de transposición. Cuando el compuesto A se calienta a reflujo en metanol se obtiene un compuesto B.



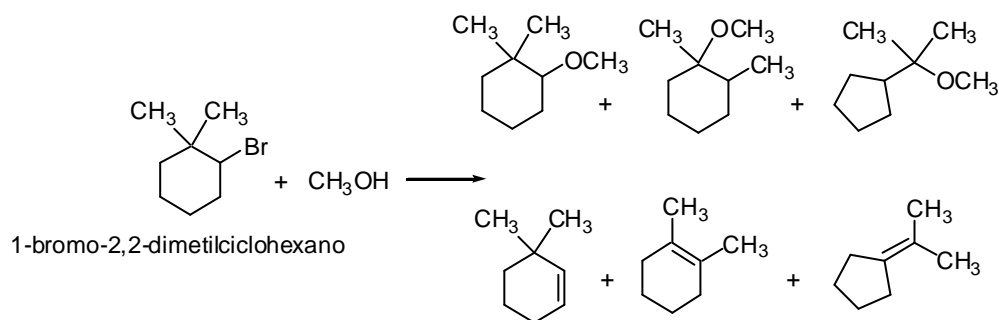
Proponga una explicación mecanística para la formación del compuesto B.

2.20. Cuando el 3-bromo-2,2-dimetilbutano (compuesto A) se calienta con una disolución muy diluida de etóxido de sodio en etanol, se observa que la velocidad de la reacción sólo depende de la concentración de A y además se forman los compuestos B, C y D.



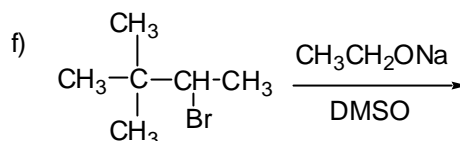
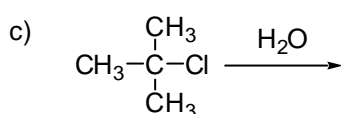
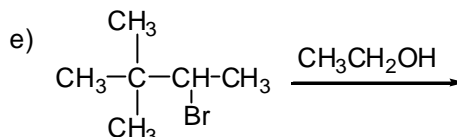
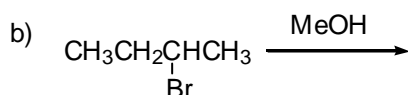
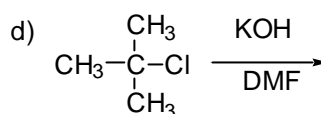
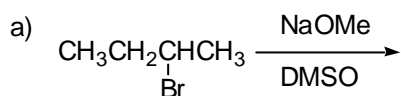
Explique mecanísticamente la formación de los compuestos B, C y D.

2.21. Cuando el 1-bromo-2,2-dimetilciclohexano se calienta en metanol a reflujo se obtiene una mezcla formada por los compuestos que se indican a continuación:

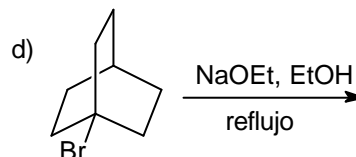
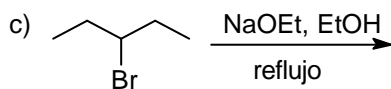
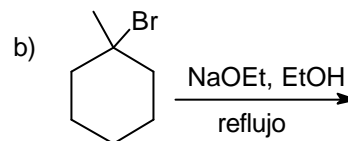
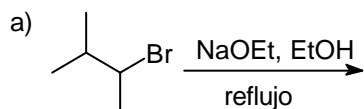


Explique cómo se pueden formar estos seis compuestos

2.22. Prediga si las reacciones que se dan a continuación elegirán un mecanismo de eliminación E1 o E2. ¿Cuál será el producto mayoritario en cada una de estas reacciones?



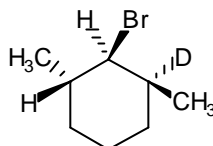
2.23. Proponga la estructura del compuesto que se formará en cada una de las reacciones de eliminación E2, si la hubiere, de los siguientes sustratos. Si se puede formar más de un producto indique la estructura de todos ellos y prediga cuál de ellos será el mayoritario en el proceso de eliminación.



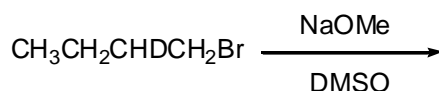
2.24. Qué productos se obtendrán en las siguientes reacciones si éstas se llevan a cabo bajo condiciones que favorecen los mecanismos bimoleculares S_N2/E2. Si los productos pueden existir como estereoisómeros prediga qué estereoisómero se formará mayoritariamente.



2.25. El deuterio (D) es el isótopo de hidrógeno de masa 2, con un protón y un neutrón en su núcleo. Se ha visto que la química del deuterio es casi idéntica a la del hidrógeno, excepto que el enlace C-D es ligeramente más fuerte (1.2 kcal/mol) que el enlace C-H. La velocidad de una reacción, en la que se produce la ruptura de un enlace C-D, es menor a la de la reacción análoga en la que se rompe un enlace C-H. A este efecto sobre la velocidad de la reacción se le denomina *efecto isotópico cinético*. Sin embargo, cuando el bromocompuesto que se indica a continuación se hace reaccionar con etóxido sódico en etanol a reflujo se obtiene un alqueno que no contiene deuterio. Proponga una explicación.



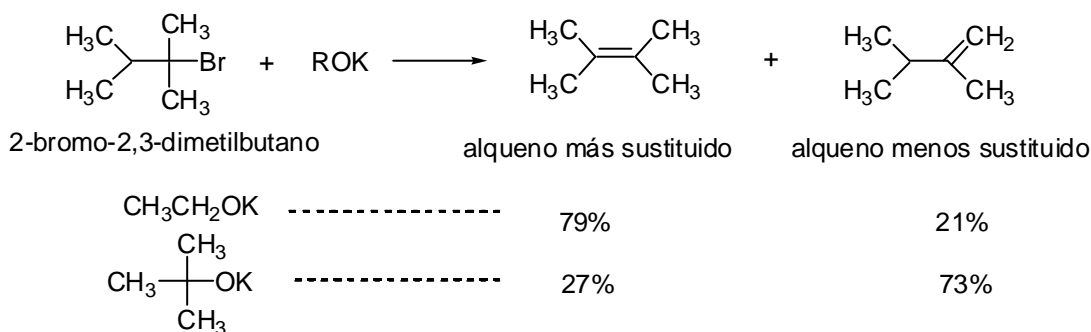
2.26. Cuando el bromocompuesto que se indica a continuación se calienta en dimetilsulfóxido (DMSO) en presencia de etóxido sódico se forman dos productos de eliminación.



a) ¿Cuáles serán los dos productos de la reacción de eliminación?

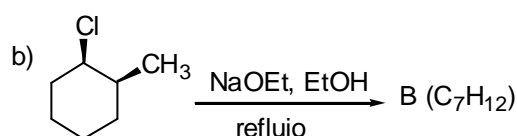
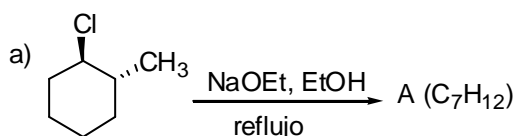
b) ¿Cuál será el producto mayoritario de la reacción?

2.27. A continuación se indican las proporciones de alquenos que se forman cuando el 2-bromo-2,3-dimetilbutano se somete a una reacción de eliminación E2 con diferentes alcóxidos.

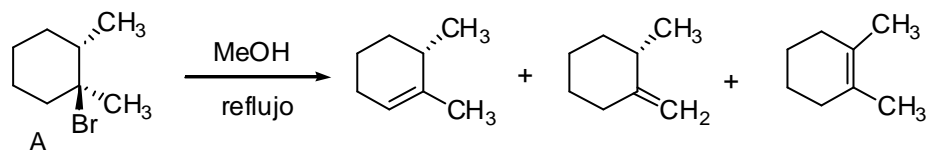


¿Cómo se podría explicar que la utilización de *t*-butóxido de potasio en la reacción de eliminación de lugar a una mayor proporción de la olefina menos sustituida?

2.28. Prediga los productos mayoritarios que se formarán en las siguientes reacciones:



2.29. Cuando el bromocompuesto A se calienta en metanol se obtienen los tres productos de eliminación que se indican a continuación:

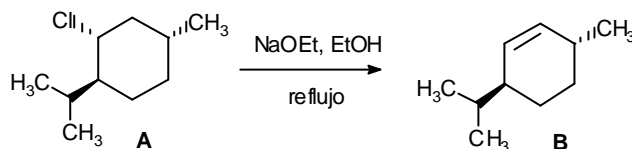


Explique mecanísticamente la formación de estos tres compuestos.

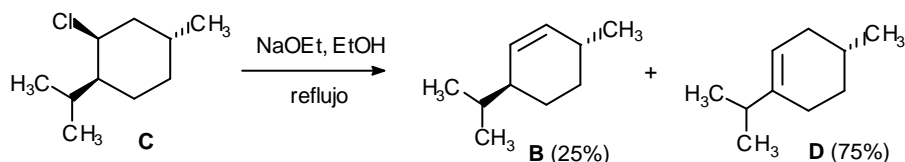
Sin embargo, cuando el compuesto A se calienta con NaOMe en MeOH sólo se forman dos de los productos de eliminación anteriores. ¿Cuáles son? ¿Explique mecanísticamente su formación?

2.30. Proponga una explicación para los siguientes hechos experimentales:

a) Cuando el cloruro de mentilo (compuesto A) se calienta a reflujo en etanol en presencia de etóxido sódico se obtiene el compuesto B como único producto de reacción.

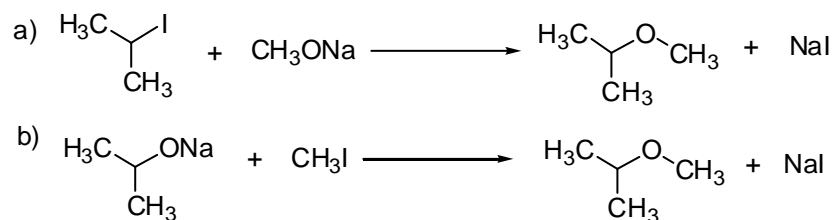


Por el contrario, cuando el cloruro de neomentilo (compuesto C) se hace reaccionar en las mismas condiciones que A se obtiene una mezcla formada por el compuesto B y el compuesto C, en las proporciones que se indican en el esquema.

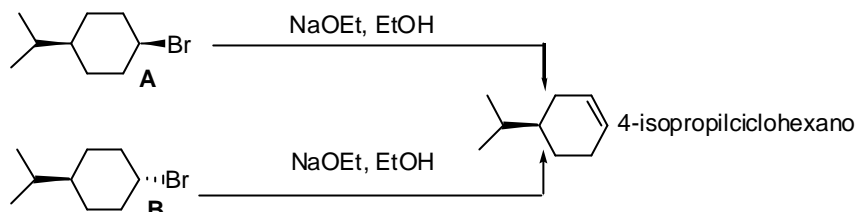


b) Cuando el cloruro de mentilo (compuesto A) se trató con una disolución acuosa de alcohol etílico al 80%, en ausencia total de anión etóxido, se obtuvo una mezcla formada por los compuestos B y D. Proponga una explicación mecanística para este hecho experimental.

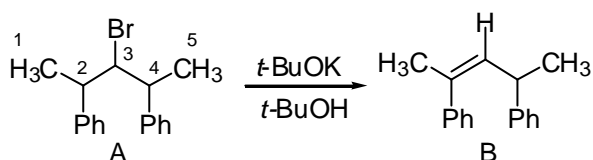
2.31.Cuál de las dos reacciones que se indican a continuación es más apropiada para la preparación del isopropil metil éter. ¿Por qué?



2.32. Proponga una explicación para el siguiente hecho experimental: Tanto el *cis*-1-bromo-4-isopropilciclohexano (compuesto A) como el *trans*-1-bromo-4-isopropilciclohexano (compuesto B) reaccionan con etóxido de sodio en etanol a reflujo para dar el 4-isopropilciclohexeno. Sin embargo, el isómero *cis* reacciona mucho más rápidamente que el isómero *trans*.



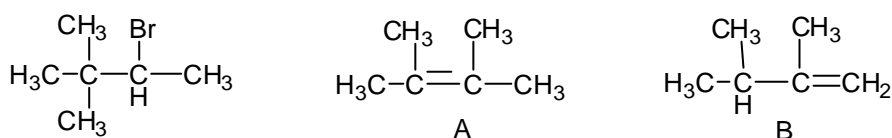
2.33. La reacción de eliminación E2 en el bromocompuesto A proporciona el alqueno B.



Sabiendo que el compuesto A es ópticamente inactivo, ¿cuál deberá ser la configuración de los estereocentros C2 y C4 para que se forme el alqueno B con configuración Z en el doble enlace?

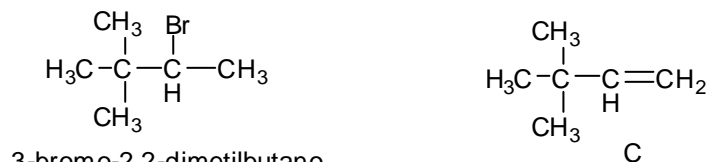
2.34. a) Cuando se calienta el 3-bromo-2,2-dimetilbutano en una disolución diluida de etóxido sódico (NaOEt) en etanol, o solamente en EtOH, la reacción sigue una cinética de primer orden. Además del producto de sustitución, también se observa la formación de los alquenos A y B.

Proponga un mecanismo que explique la formación de estos dos alquenos.



3-bromo-2,2-dimetilbutano

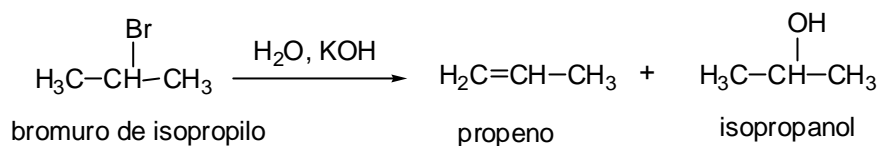
b) Cuando se calienta el 3-bromo-2,2-dimetilbutano en una disolución concentrada de etóxido sódico (NaOEt) en etanol la reacción sigue una cinética de segundo orden. Además del producto de sustitución se forma el alqueno C.



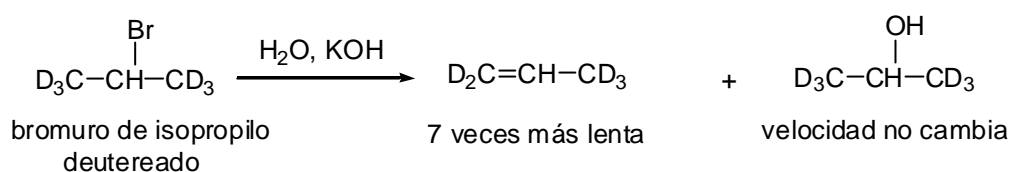
3-bromo-2,2-dimetilbutano

Proponga un mecanismo que explique la formación del alqueno C.

2.35. La reacción del bromuro de isopropilo con KOH acuosa proporciona una mezcla formada por 1-propeno (el producto de eliminación) y por isopropanol (el producto de sustitución):

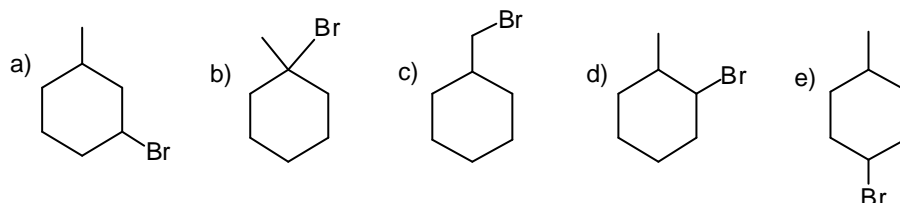


Cuando el bromuro de isopropilo deuterado reacciona bajo las mismas condiciones, la velocidad de formación del producto de sustitución no cambia, mientras que la velocidad de formación del producto de eliminación disminuye en un factor de 7.



Proponga un mecanismo (S_N1 ó S_N2 , E1 ó E2) que explique la formación de los productos de sustitución y eliminación. A la vista del efecto isotópico-cinético ¿la reacción de eliminación será E1 ó E2?

2.36. a) Dibuje la estructura de todos los alquenos que se podrían formar por pérdida de HBr de cada uno de los siguientes haluros de alquilo. En cada caso indique cuál será el alqueno mayoritario.

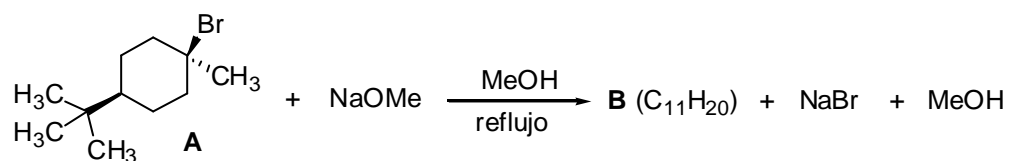


b) El bromuro *a* existe en dos formas diastereoisoméricas quirales. Dibuje éstas así como las estructuras de los productos de eliminación E2 que se formarán a partir de cada uno de los diastereoisómeros ¿Serán los productos de eliminación ópticamente activos?

c) El bromuro *d* también existe en dos formas diastereoisoméricas quirales. La reacción de eliminación E2 sobre uno de los diastereoisómeros forma una sola olefina, que además es quiral. La eliminación E2 sobre el otro diastereoisómero forma una mezcla de dos olefinas: una es quiral y la otra no. ¿Cuáles serán las estructuras de cada uno de estos diastereoisómeros?

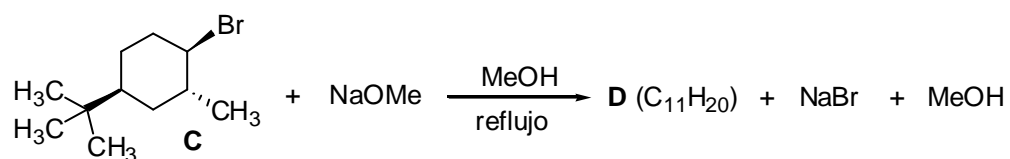
d) El bromuro *e* existe en dos formas diastereoisoméricas aquirales. ¿Qué olefina(s) se generará(n) en la reacción de eliminación E2 sobre cada uno de estos diastereoisómeros? ¿Serán ópticamente activas? ¿Por qué?

2.37. a) Cuando el bromocompuesto A se calienta a reflujo de MeOH en presencia de NaOMe se provoca una reacción de eliminación que proporciona un compuesto B ($C_{11}H_{20}$):



Un análisis cuidadoso de B permite apreciar que en realidad está constituido por una mezcla de dos compuestos enantioméricos. ¿Cuáles serán las estructuras de estos dos enantiómeros? ¿Cómo se formarán?

b) Por otra parte, cuando el bromocompuesto C se calienta a reflujo de MeOH en presencia de NaOMe se obtiene un único compuesto D ($C_{11}H_{20}$).



¿Cuál será la estructura de D? ¿Cómo se formará?