

S_N2 Y E2

Tema 4

Cristina Díaz Oliva

Dpto Química Física Aplicada. Módulo 14-400b

cristina.oliva@uam.es



Universidad Autónoma
de Madrid



FACULTAD DE
CIENCIAS

S_N2 Y $E2$

- Reacción de Sustitución nucleófila bimolecular (S_N2).
 - Mecanismo.
 - Estereoquímica.
- Reacción de Eliminación bimolecular ($E2$).
 - Mecanismo.
 - Regla de Saytzeff.
 - Estereoquímica.
- Competencia S_N2 – $E2$.
- S_N2 y $E2$ en alcoholes.

**REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN
NUCLEÓFILA BIMOLECULAR
(S_N2)**

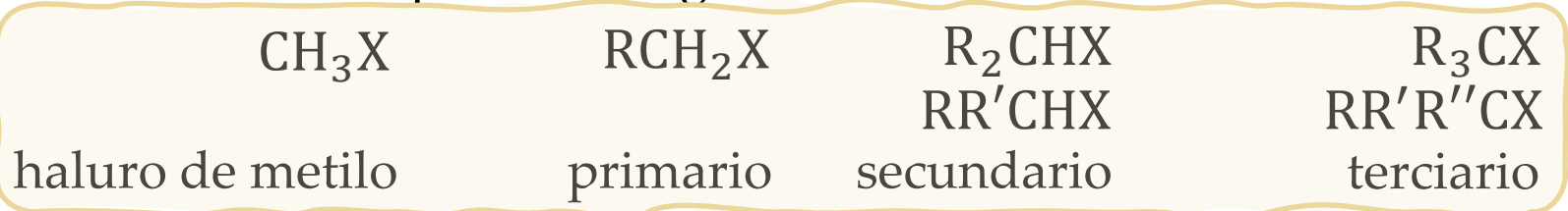
Reacción de S_N2

- Intercambio de un grupo funcional por otro



Nu puede ser una molécula neutra (con un par de electrones no enlazantes) o un anión (Nu⁻).

- El sustrato debe tener un enlace polarizado: R—^{δ+}C—^{δ-}GS
- Por ejemplo, los *haluros de alquilo* (haloalcanos)
 - Derivados de alcanos en los que un H (o varios) se ha sustituido por un halógeno.



Reacción de S_N2

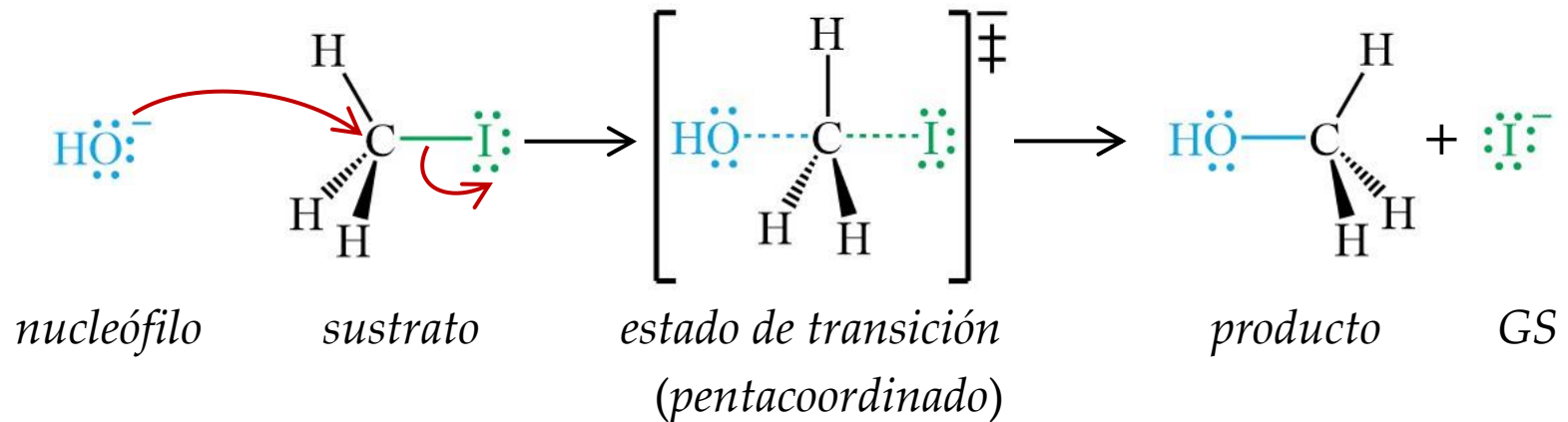
□ Mecanismo de la S_N2

■ La reacción transcurre en un solo paso.

■ Mecanismo **CONCERTADO**.

□ El Nucleófilo ataca al centro electrófilo de la molécula simultáneamente a la salida del halógeno (grupo saliente)

□ Ej.: $\text{CH}_3\text{I} + \text{NaOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{I}^- + \text{Na}^+$



Reacción de S_N2

- Convierte fácilmente los haloalcanos en una gran variedad de compuestos.

Nucleófilo	Producto	Clase de producto
$R-X + I^-$	$\rightarrow R-I$	haloalcano
$R-X + ^-OH$	$\rightarrow R-OH$	alcohol
$R-X + ^-OR'$	$\rightarrow R-OR'$	éter
$R-X + ^-SH$	$\rightarrow R-SH$	tiol
$R-X + ^-NH_2$	$\rightarrow R-NH_2$	amina
$R-X + ^-C \equiv C-R'$	$\rightarrow R-C \equiv C-R'$	alquino
$R-X + ^-CN$	$\rightarrow R-CN$	nitrilo
$R-X + R'-COO^-$	$\rightarrow R-COOR'$	éster

Reacción de S_N2

□ *Factores determinantes de la S_N2*

¿Todos los haloalcanos dan la S_N2 ?

¿Y a la misma velocidad?

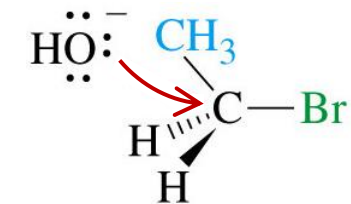
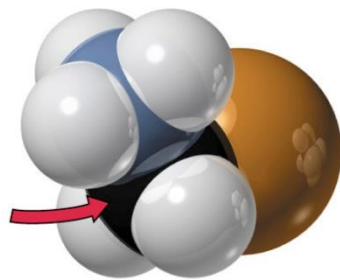
- Existen tres factores que determinan la facilidad con que se da la S_N2 :
 - *Naturaleza del Sustrato.*
 - *Naturaleza del Nucleófilo.*
 - *Naturaleza del Grupo Saliente.*

Reacción de S_N2

□ Factores determinantes de la S_N2

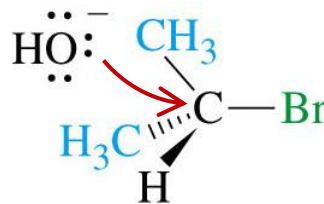
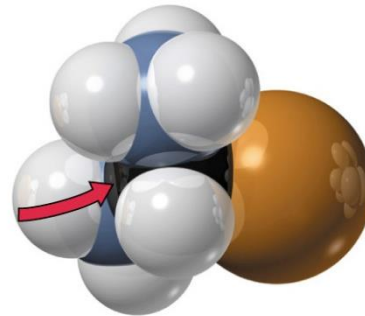
■ Naturaleza del sustrato

- El impedimento estérico dificulta la S_N2.



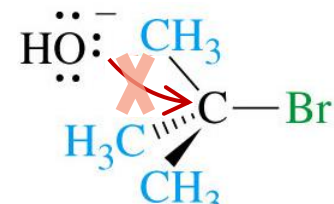
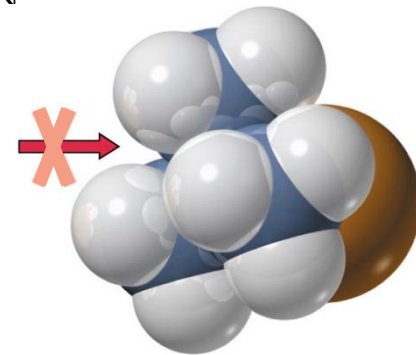
CH₃CH₂Br (1°)

ataque fácil



(CH₃)₂CHBr (2°)

ataque posible



(CH₃)₃CBr (3°)

ataque imposible

Reacción de S_N2

□ Factores determinantes de la S_N2

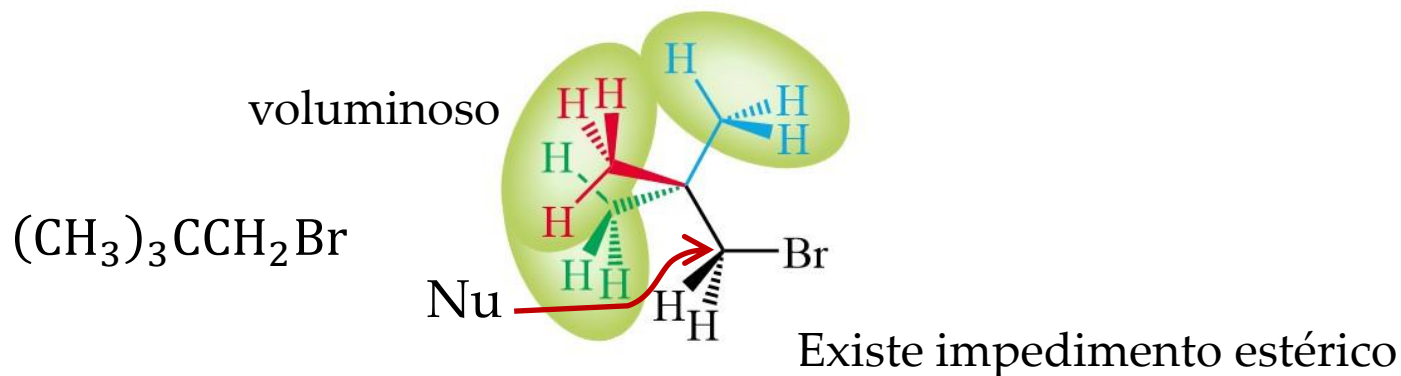
■ Naturaleza del sustrato

- El impedimento estérico dificulta la S_N2.



+ Reactividad decreciente — NO dan S_N2

- Haluros 1° y 2° impedidos también dan la S_N2 con dificultad.

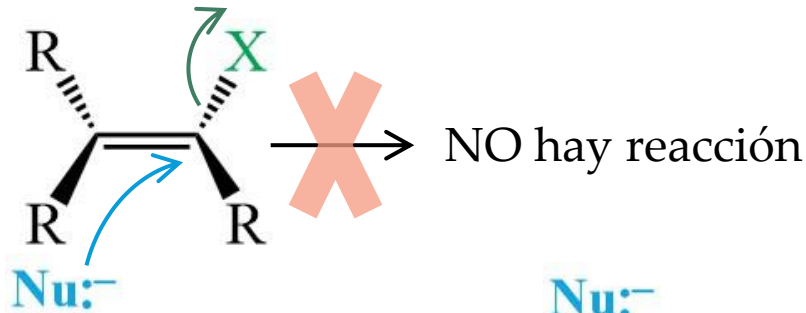


Reacción de S_N2

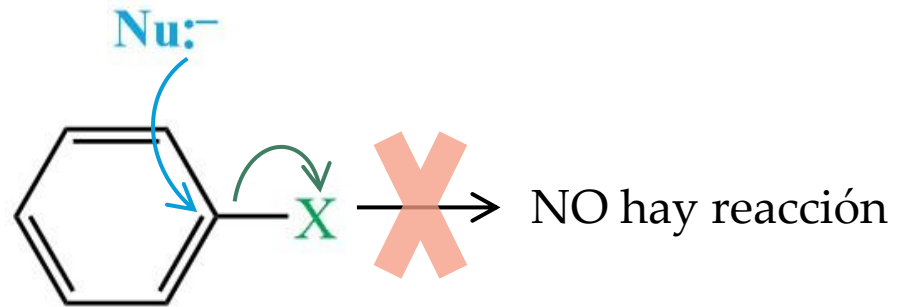
□ Factores determinantes de la S_N2

■ Naturaleza del sustrato

- Los haluros de vinilo y arilo no dan la S_N2 .



Haluro de vinilo



Haluro de arilo

Reacción de S_N2

- *Factores determinantes de la S_N2*
 - *Naturaleza del nucleófilo*
 - A mayor fuerza del nucleófilo, más favorecida la S_N2 .
 - La fuerza del nucleófilo depende de:
 - Carga
 - Electronegatividad
 - Polarizabilidad
 - Volumen Estérico

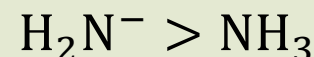
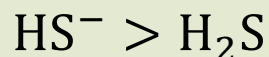
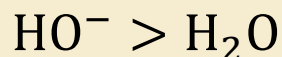
Reacción de S_N2

□ Factores determinantes de la S_N2

■ Naturaleza del nucleófilo

Carga

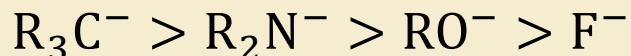
- Una especie cargada es un nucleófilo más fuerte que una especie neutra similar.



“Una base es, siempre, un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado”

Electronegatividad

- La nucleofilia decrece al aumentar la electronegatividad.



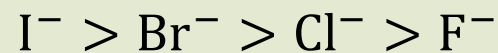
Reacción de S_N2

□ *Factores determinantes de la S_N2*

■ *Naturaleza del nucleófilo*

Polarizabilidad

- *“Facilidad con que puede distorsionarse la nube electrónica de un átomo”.*
- Al aumentar el tamaño del átomo aumenta la polarizabilidad.
- Al aumentar la polarizabilidad aumenta la nucleofilia.
- La nucleofilia aumenta al descender en una columna de la tabla periódica.



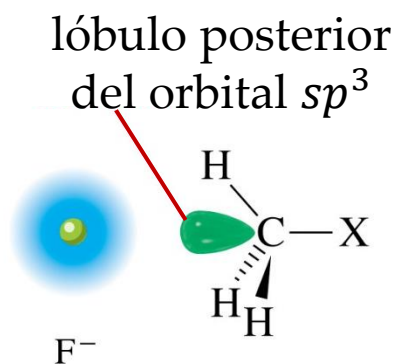
Reacción de S_N2

Factores determinantes de la S_N2

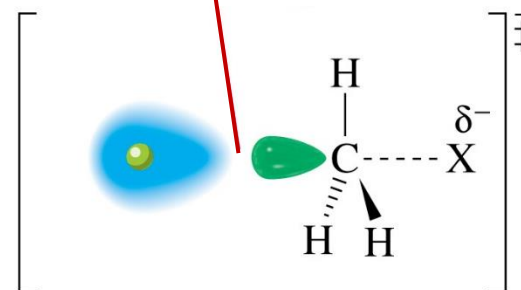
Naturaleza del nucleófilo

Polarizabilidad

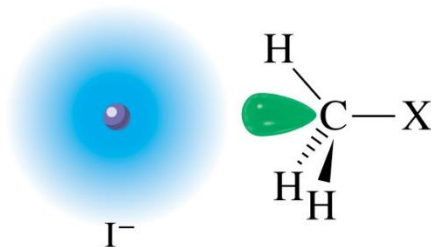
poco polarizable



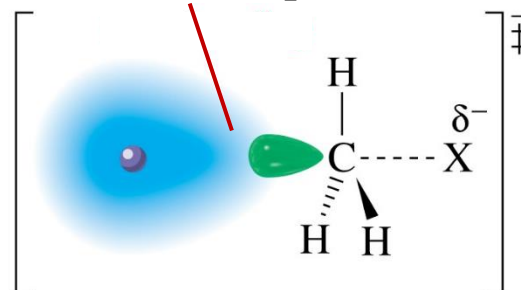
poco solapamiento



muy polarizable



más solapamiento



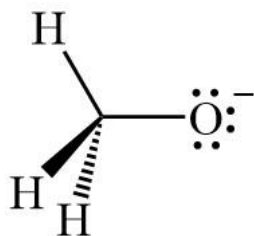
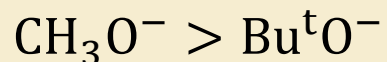
Reacción de S_N2

□ Factores determinantes de la S_N2

■ Naturaleza del nucleófilo

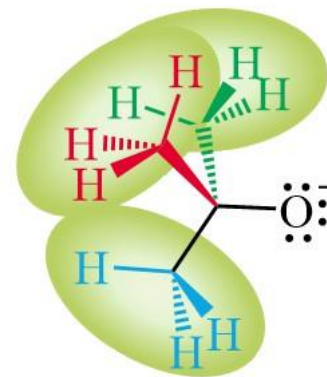
Volumen estérico

- Las especies estéricamente impedidas son nucleófilos más débiles.



metóxido (no impedido)

base débil, nucleófilo fuerte



tert-butóxido (impedido)

base fuerte, nucleófilo débil

Reacción de S_N2

□ *Factores determinantes de la S_N2*

■ *Naturaleza del Grupo Saliente*

□ La S_N2 se favorece con buenos grupos salientes.

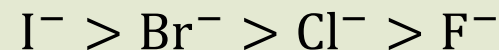
■ Objetivo del GS:

□ Polarizar el enlace C—X (hacer electrófilo al C).

□ Desprenderse con el par de electrones del enlace.

■ El GS debe ser:

□ Fuertemente electronegativo.



□ Base débil: Estable una vez que ha salido.

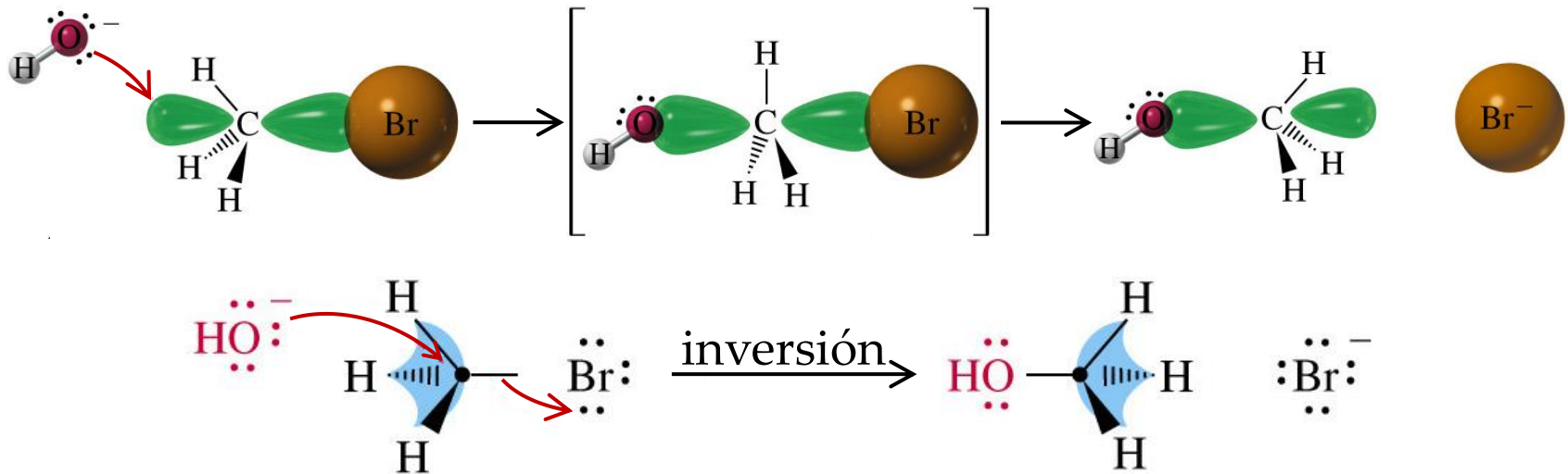
□ Polarizable: Para estabilizar el estado de transición.

HO^- , RO^- , H_2N^- : Bases fuertes, GS pobres en la S_N2 .

Reacción de S_N2

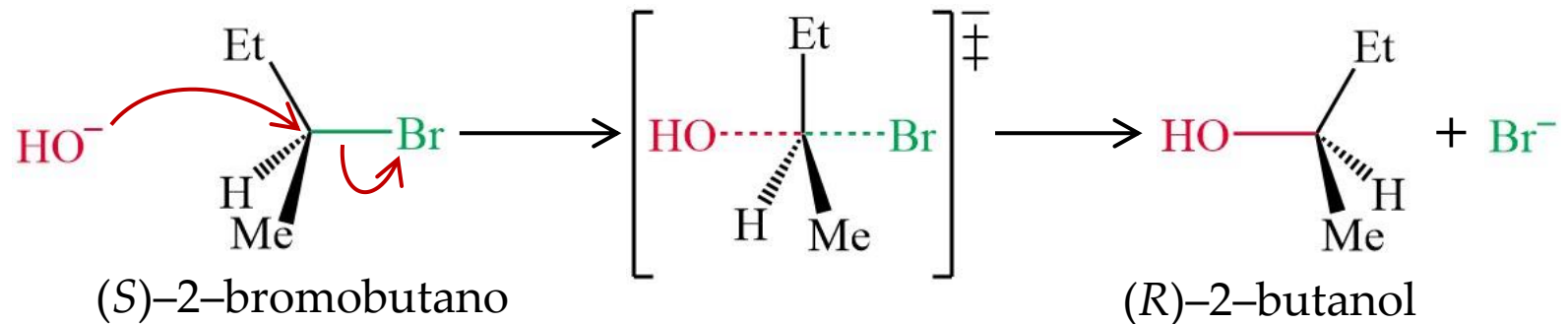
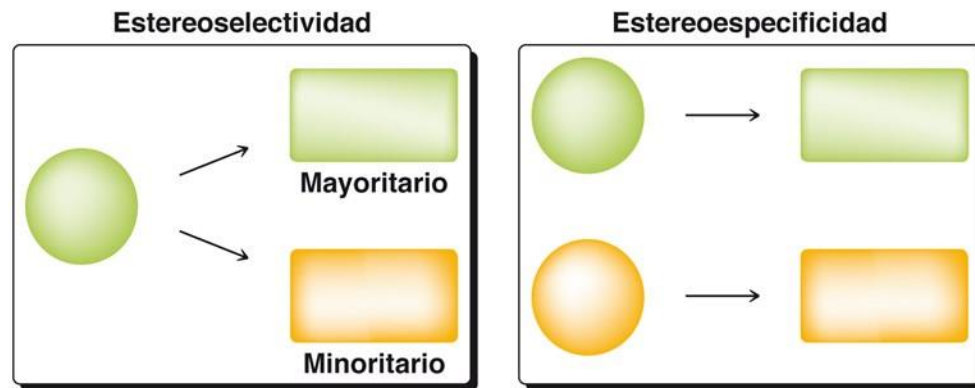
□ *Estereoquímica de la S_N2*

- Ataque del Nu por la cara opuesta al GS.
- Deformación del tetraedro del C electrófilo.
- Se produce una *inversión de la configuración*.



Reacción de S_N2

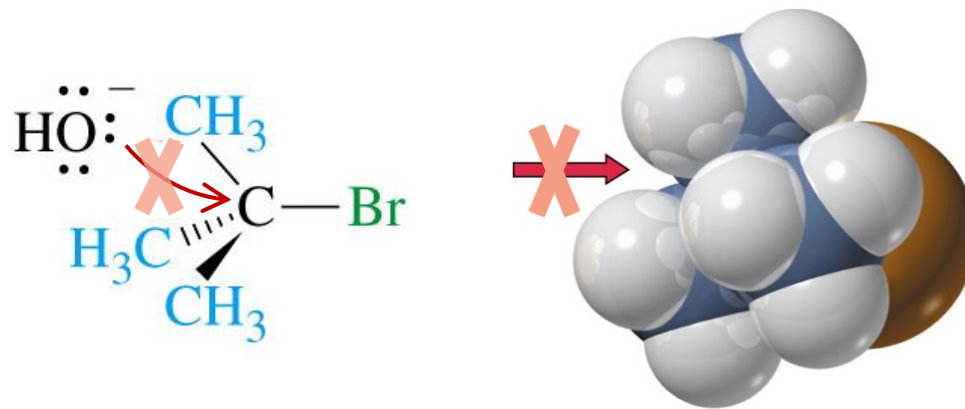
- Estereoquímica de la S_N2
 - Es ESTEREOESPECÍFICA



REACCIÓN DE ELIMINACIÓN BIMOLECULAR (E2)

Reacción de E2

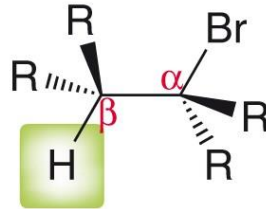
- Los haluros terciarios no dan S_N2



¿No reaccionan con nucleófilos?

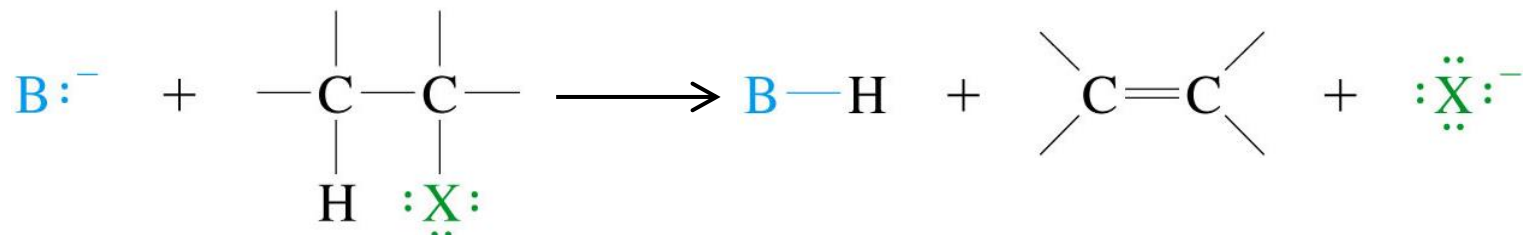
Reacción de E2

- Los haloalcanos con $H\beta$ experimentan reacciones de eliminación (*deshidrohalogenación*).



- El nucleófilo:

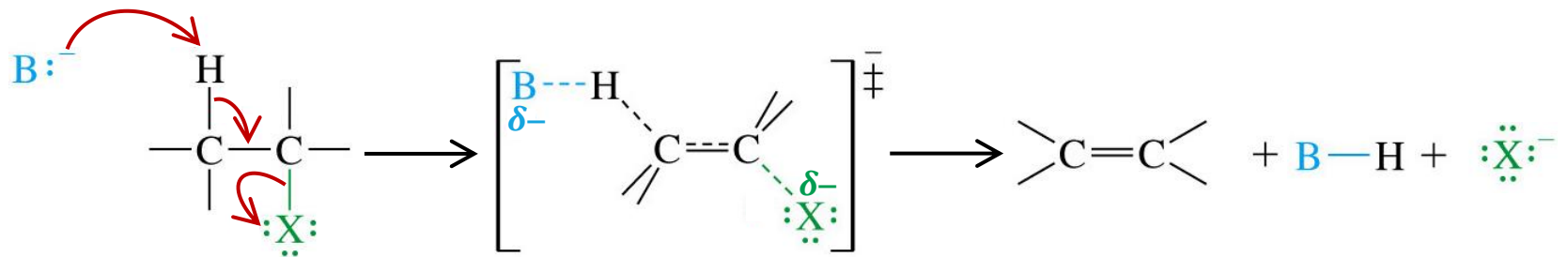
- Si es una base fuerte (HO^- , RO^-), actúa como base y no como nucleófilo.
- No ataca al C, sino que sustrae un protón del C vecino ($H\beta$).
- Da como producto un alqueno.



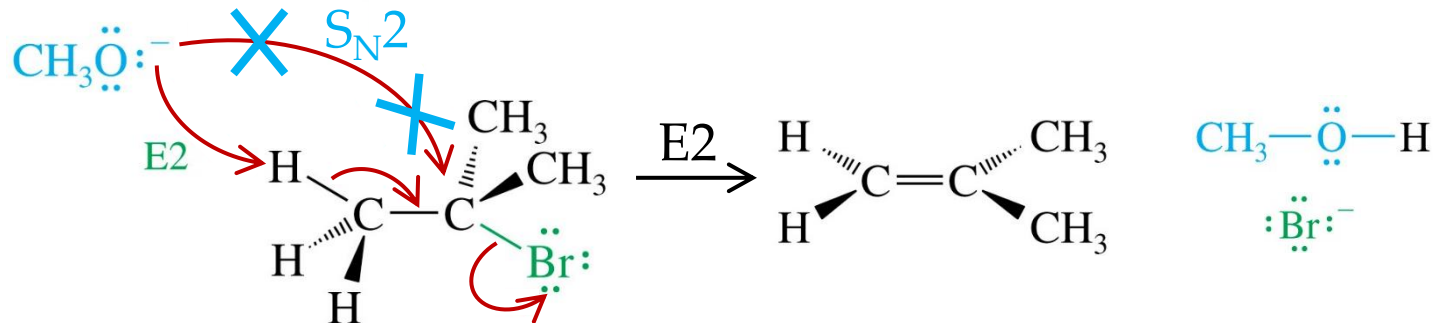
Reacción de E2

□ Mecanismo de la E2

- La reacción transcurre en un solo paso.
- Mecanismo **CONCERTADO**.



- Ej.: $(\text{CH}_3)_3\text{CBr} + \text{CH}_3\text{O}^- \rightarrow$



Reacción de E2

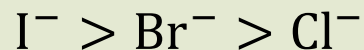
□ *Factores determinantes de la E2*

■ *Naturaleza de la base*

- A mayor fuerza de la base más favorecida la E2.
- HO^- (hidróxidos), RO^- (alcóxidos), H_2N^- (amiduros)

■ *Naturaleza del GS*

- Mismos criterios que en la $\text{S}_{\text{N}}2$.

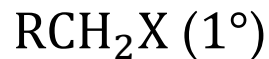
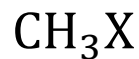
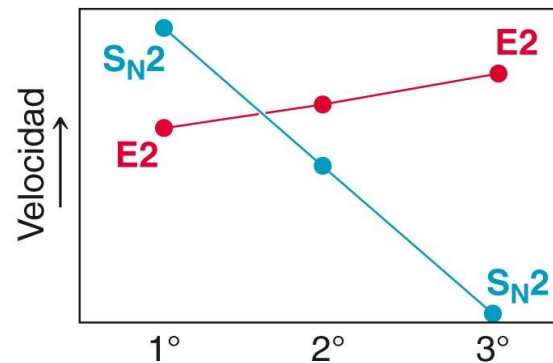


Reacción de E2

□ Factores determinantes de la E2

■ Naturaleza del Sustrato

- El impedimento estérico del sustrato favorece la E2.
- Opuesta a la S_N2.



NO dan E2

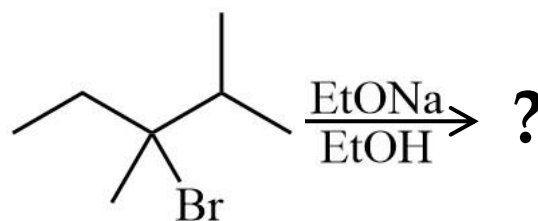
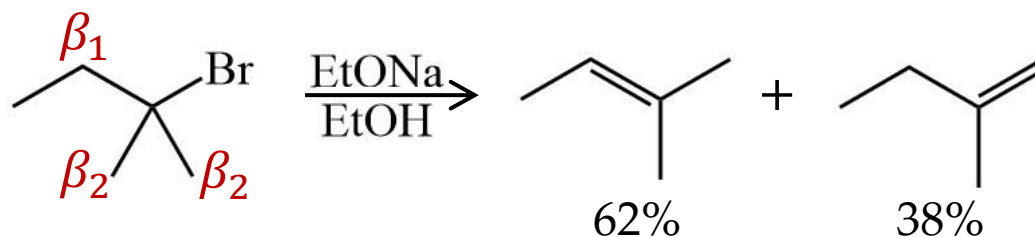
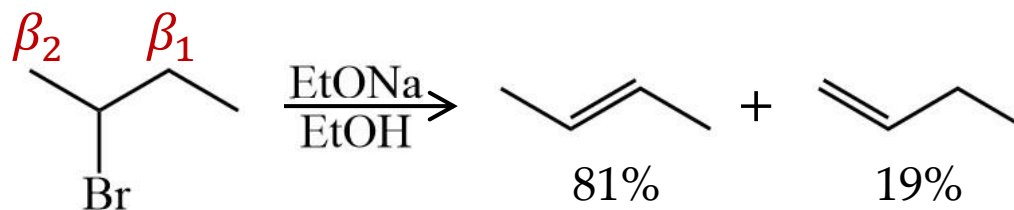
—

Reactividad creciente +

Reacción de E2

□ Regla de Saytzeff

- Se forma mayoritariamente el alqueno más estable.

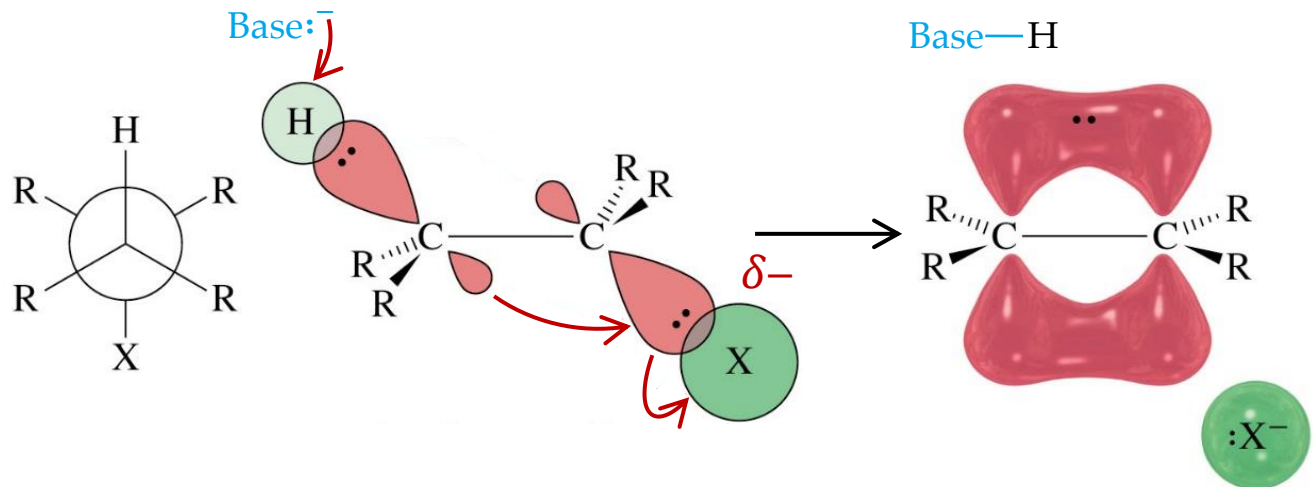


Reacción de E2

□ *Estereoquímica de la E2*

- Los cuatro átomos implicados deben ser coplanares.
- Los orbitales de H y X deben estar alineados para formar un enlace π en el estado de transición.
- Dos opciones:

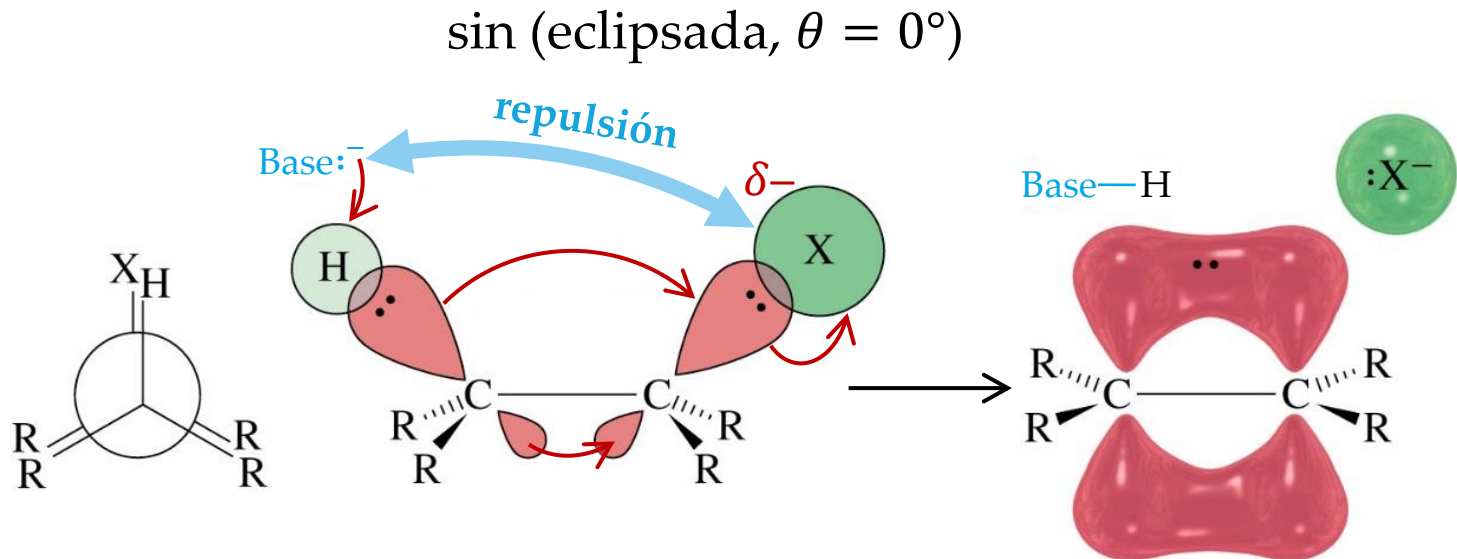
anti (alternada, $\theta = 180^\circ$)



Reacción de E2

□ *Estereoquímica de la E2*

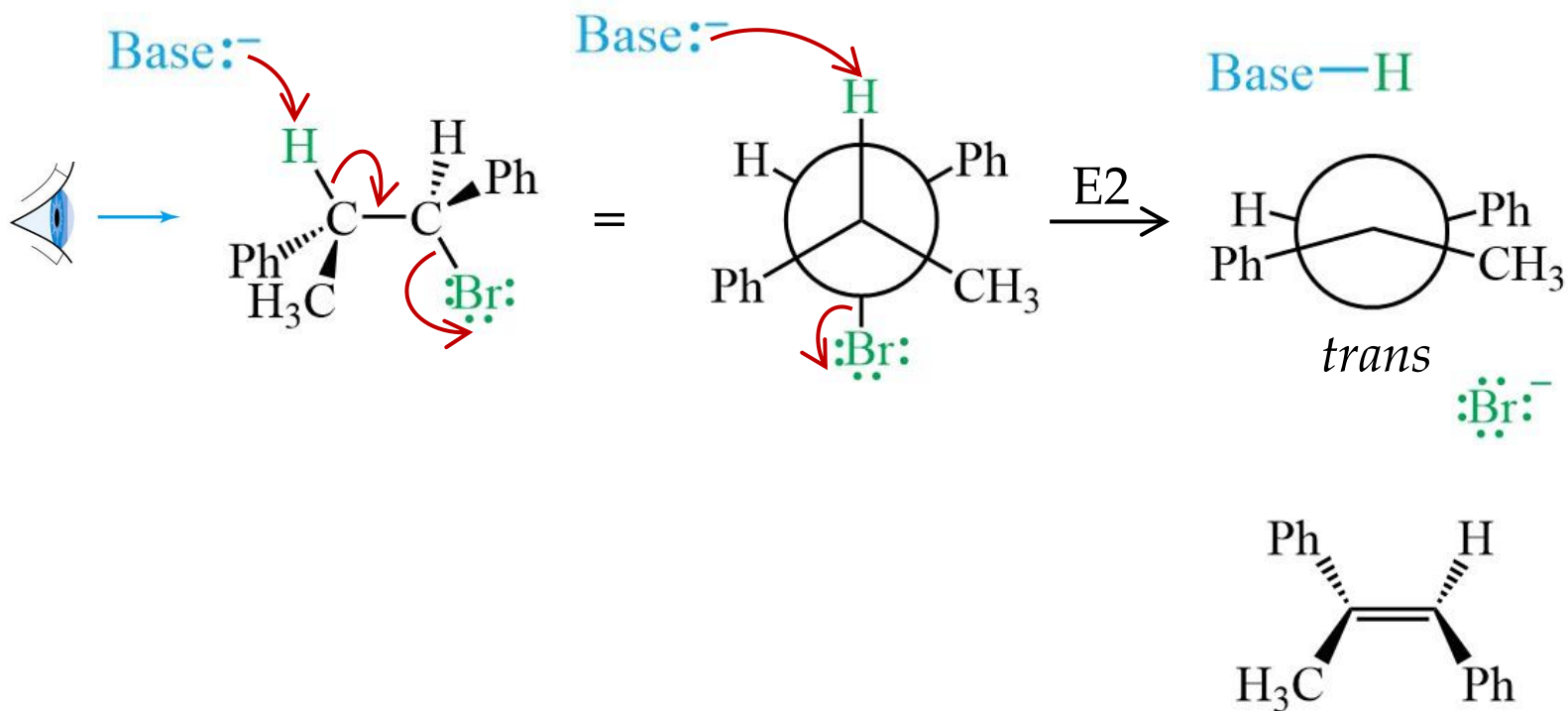
- Los cuatro átomos implicados deben ser coplanares.
- Los orbitales de H y X deben estar alineados para formar un enlace π en el estado de transición.
- Dos opciones:



Reacción de E2

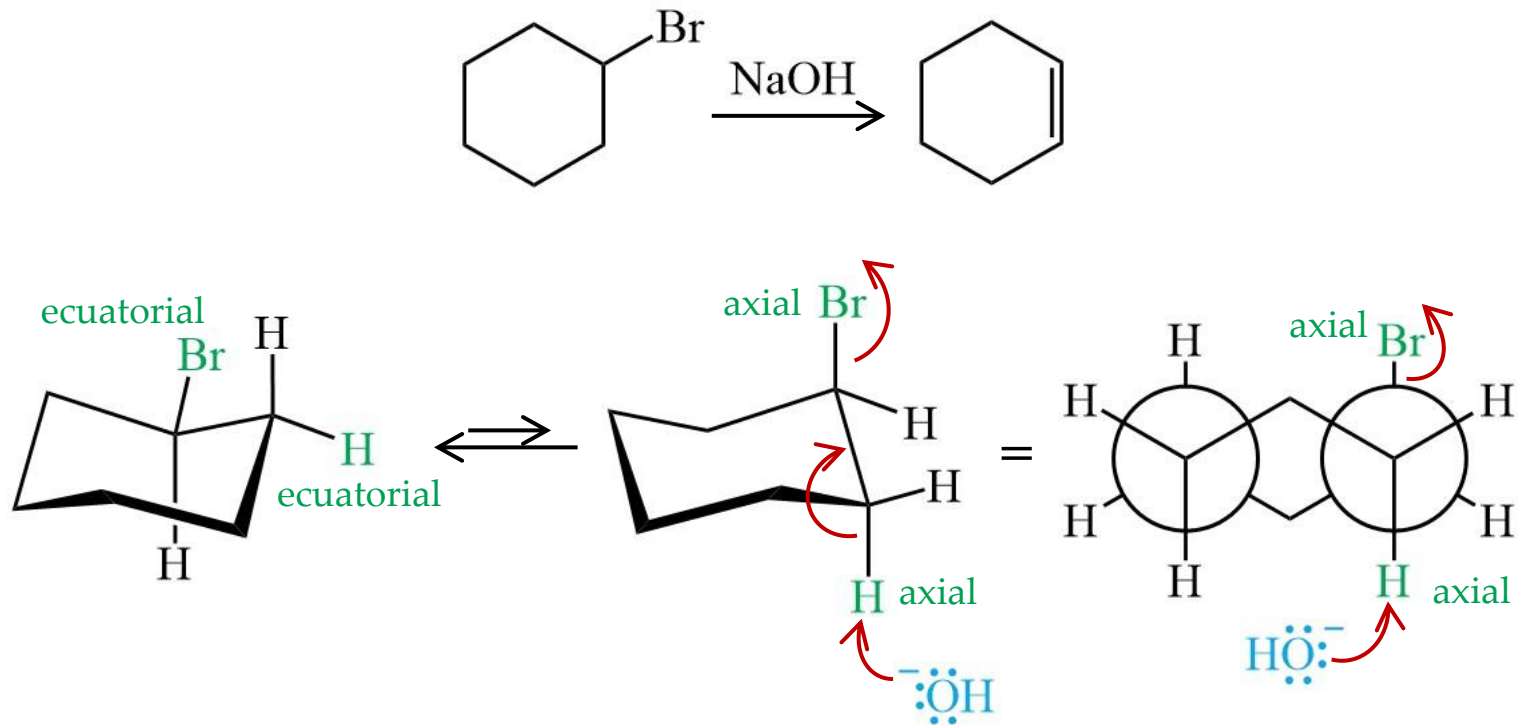
□ *Estereoquímica de la E2*

■ Conformación antiperiplanar



Reacción de E2

- *Estereoquímica de la E2 en derivados de ciclohexano*
 - H y X en posición diaxial trans.

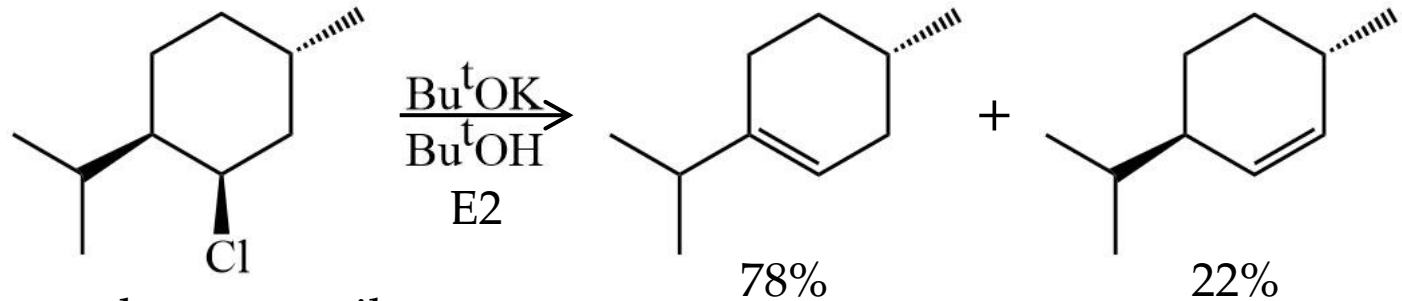


Reacción de E2

Estereoquímica de la E2 en derivados de ciclohexano

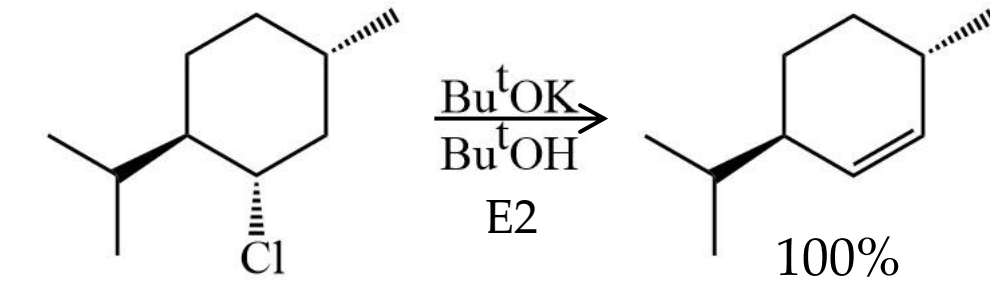
- H y X en posición diaxial trans.

- Ej.:



cloruro de neomentilo

(reacciona 193 veces más rápido)



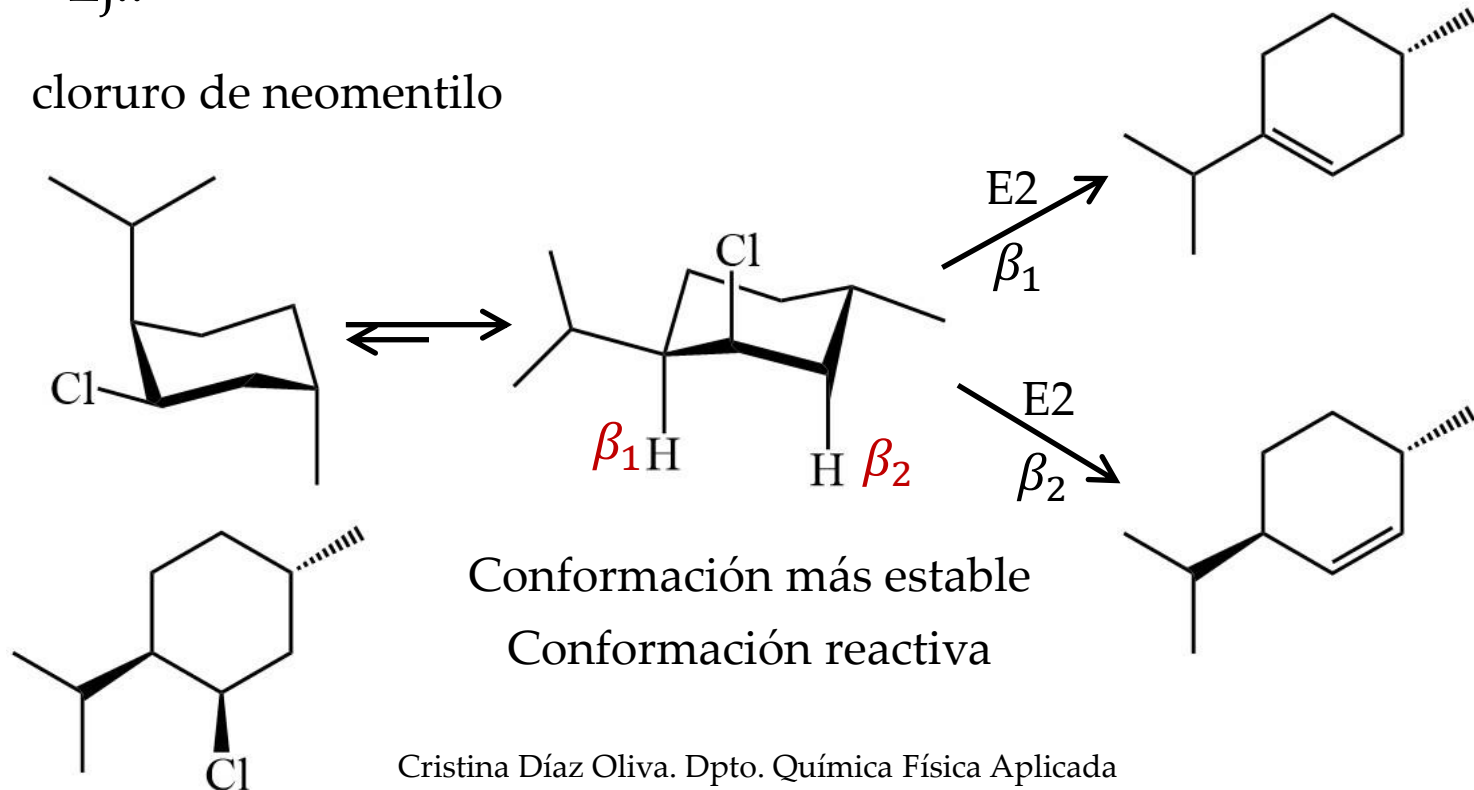
cloruro de mentilo

Reacción de E2

Estereoquímica de la E2 en derivados de ciclohexano

- H y X en posición diaxial trans.
- Ej.:

cloruro de neomentilo

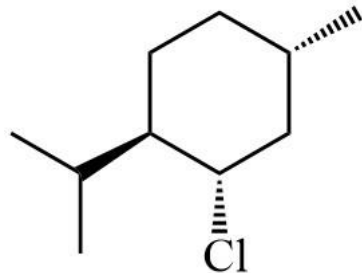
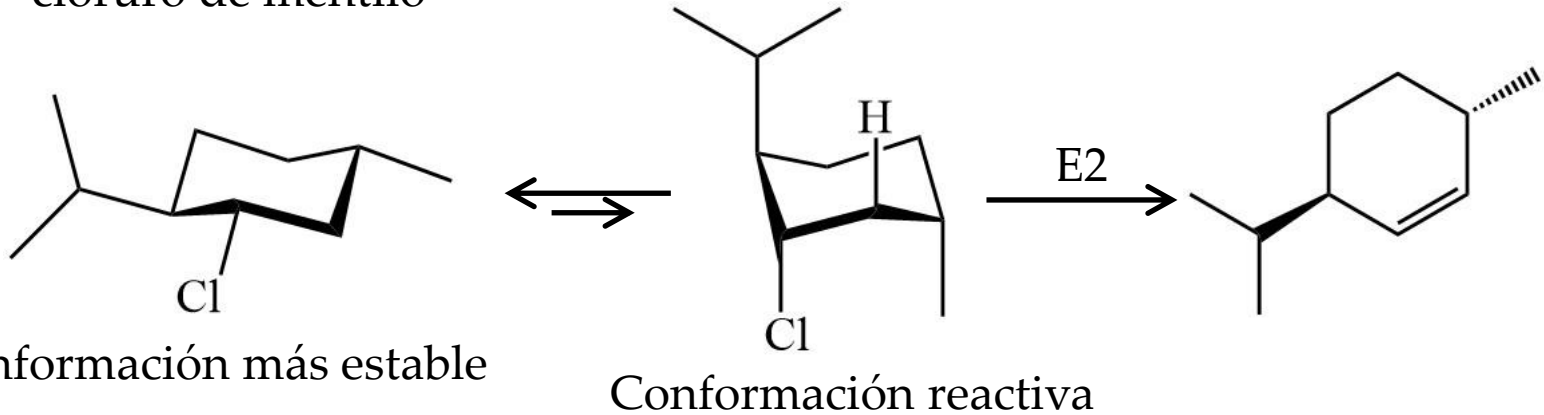


Reacción de E2

□ *Estereoquímica de la E2 en derivados de ciclohexano*

- H y X en posición diaxial trans.
- Ej.:

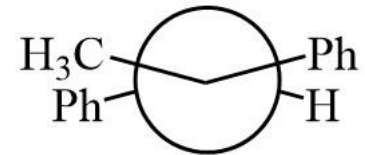
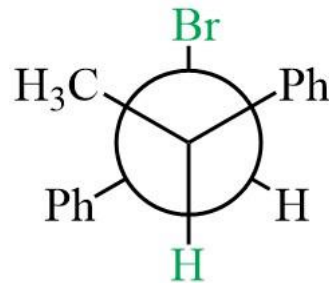
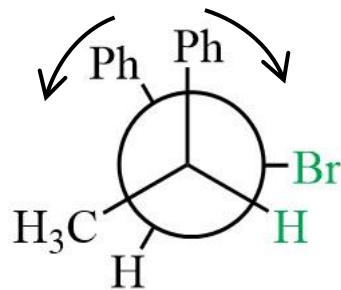
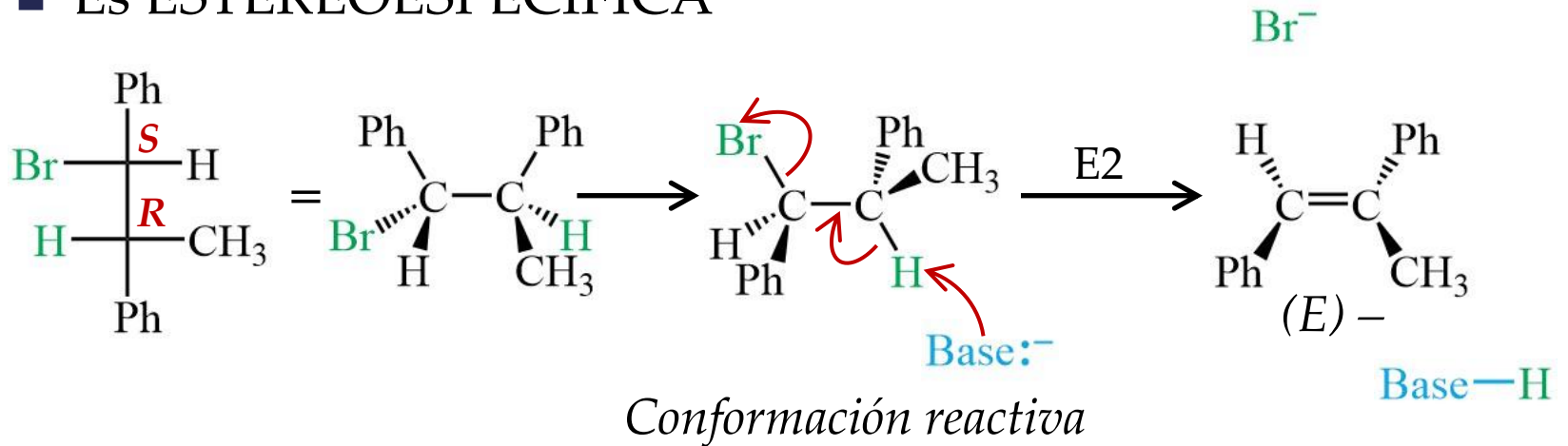
cloruro de mentilo



Reacción de E2

Estereoquímica de la E2

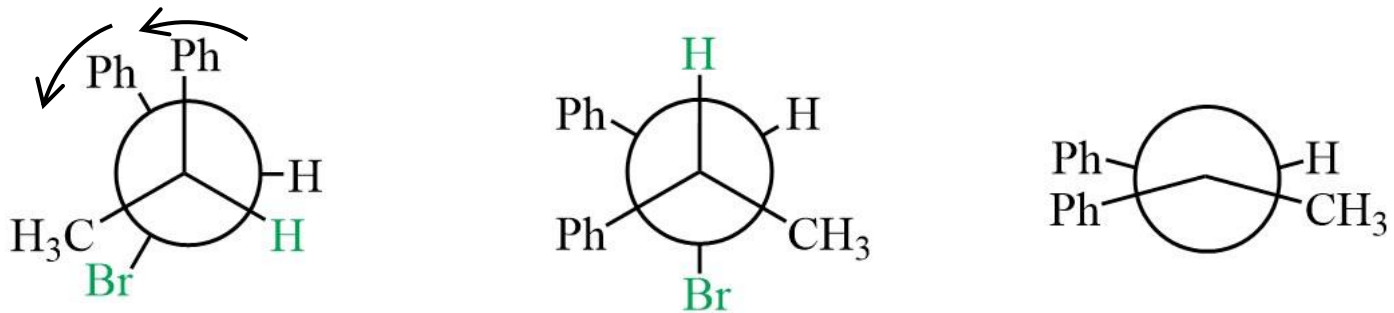
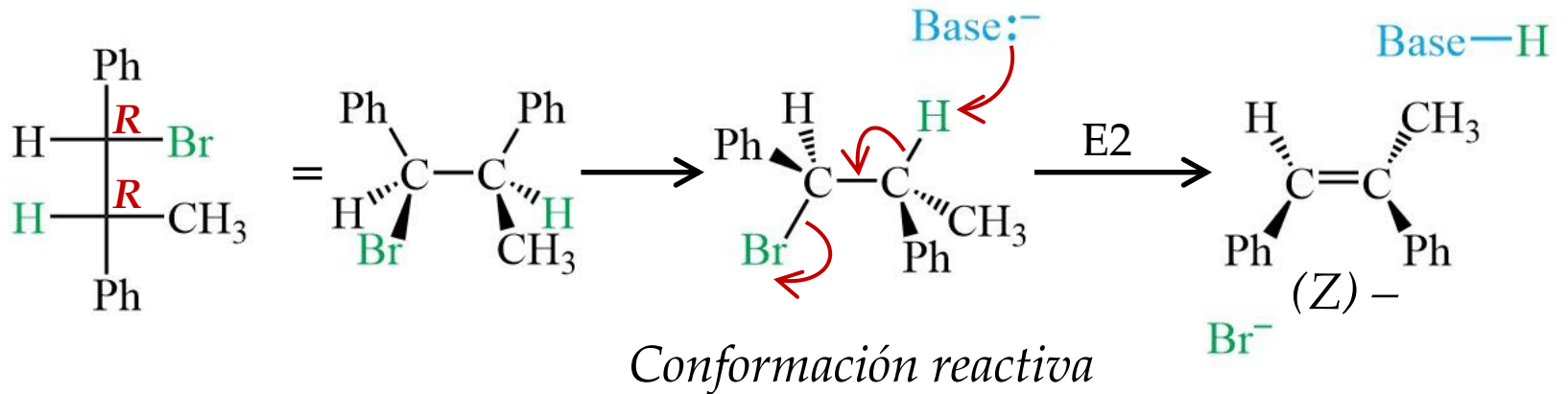
- Es ESTEREOESPECÍFICA



Reacción de E2

Estereoquímica de la E2

- Es ESTEREOESPECÍFICA



Competencia S_N2–E2

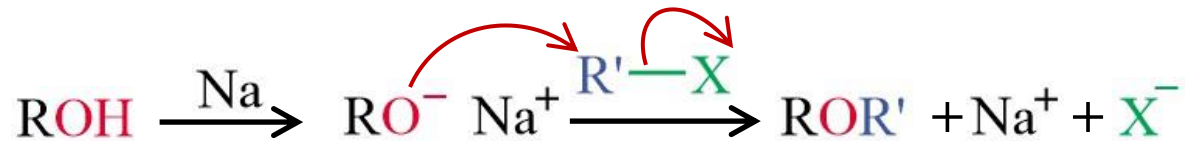
	Nu débil Base débil	Nu fuerte Base débil	Nu fuerte Base fuerte	Nu fuerte Base fuerte (impedidos)
R—X Haloalcano	H ₂ O, CH ₃ OH	I ⁻ , Br ⁻ , CN ⁻ , RS ⁻ , RCOO ⁻ , N ₃ ⁻ , PR ₃	HO ⁻ , MeO ⁻ , EtO ⁻ , H ₂ N ⁻	(CH ₃) ₃ CO ⁻ [(CH) ₃ CH] ₂ N ⁻
Metil		S _N 2	S _N 2	S _N 2
Primario no impedido		S _N 2	S _N 2	E2 >> S _N 2
Primario ramificado		S _N 2 lenta	E2 > S _N 2	E2
Secundario		S _N 2	E2 > S _N 2	E2
Terciario			E2	E2

La Eliminación se favorece al calentar (Δ)

S_N2 Y E2 EN ALCOHOLES

S_N2 y E2 en alcoholes

- Pueden actuar como nucleófilos o electrófilos.
- Como nucleófilos:
 - Son débiles.
 - Se transforman en nucleófilos fuertes formando los alcóxidos.



- Ruptura del enlace O-H.

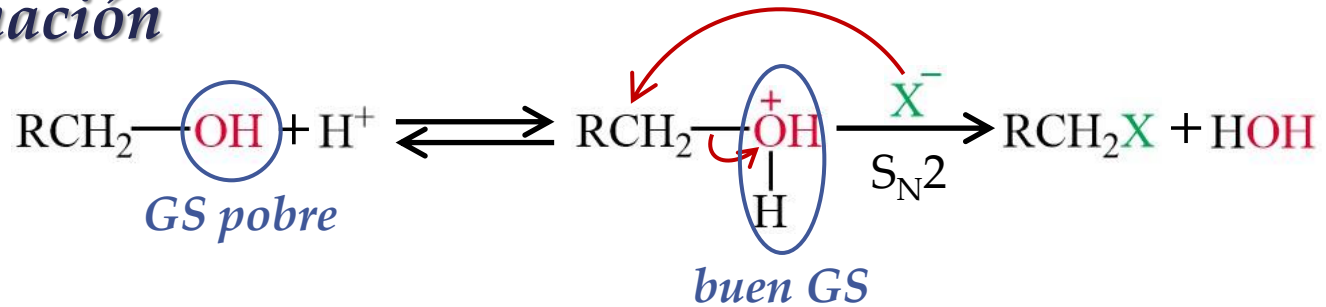
S_N2 y E2 en alcoholes

- Pueden actuar como nucleófilos o electrófilos.
- Como electrófilos:
 - Son débiles.
 - OH es un GS pobre. Para convertirlo en buen GS hay que transformarlo (funcionalizarlo).
 - *Protonación.*
 - *Formando tosilatos.*
 - Ruptura del enlace C–O.

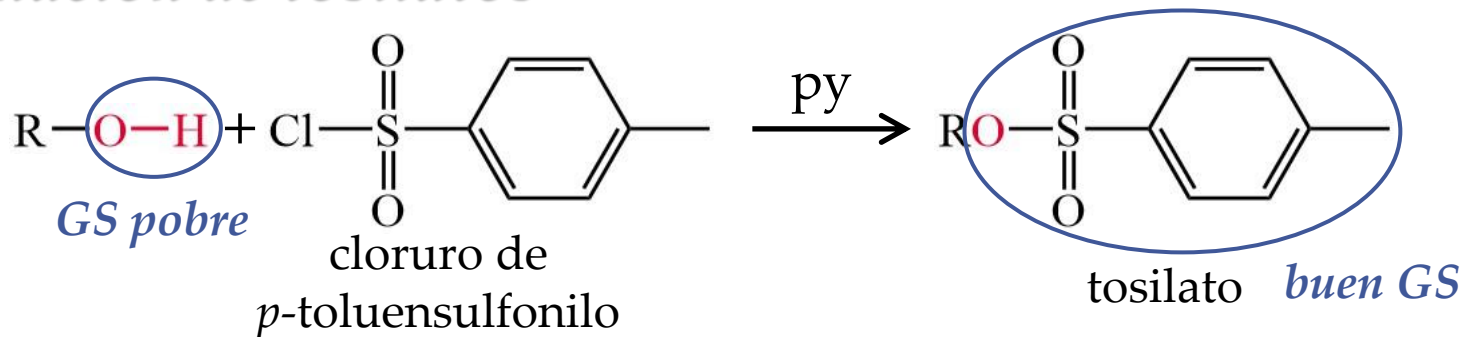
S_N2 y E2 en alcoholes

- Pueden actuar como nucleófilos o electrófilos.
- Como electrófilos:

Protonación



Formación de tosilatos

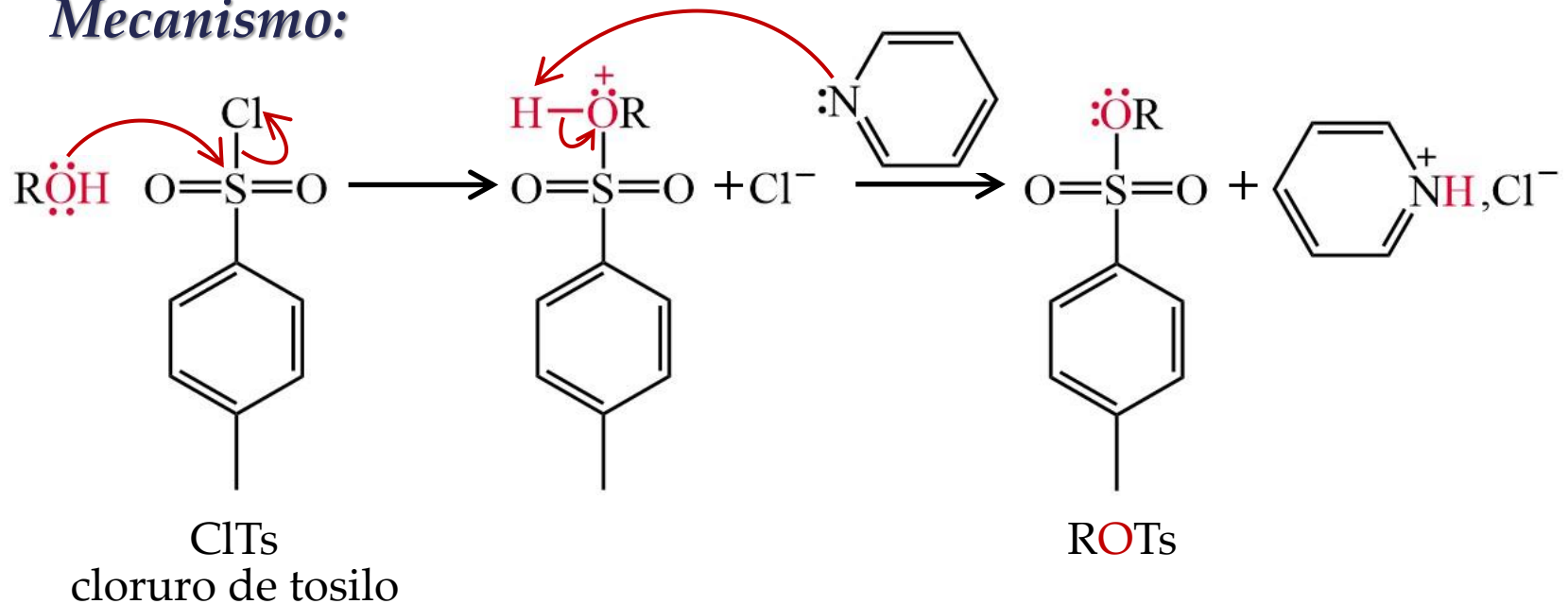


S_N2 y E2 en alcoholes

- Pueden actuar como nucleófilos o electrófilos.
- Como electrófilos:

Formación de tosilatos

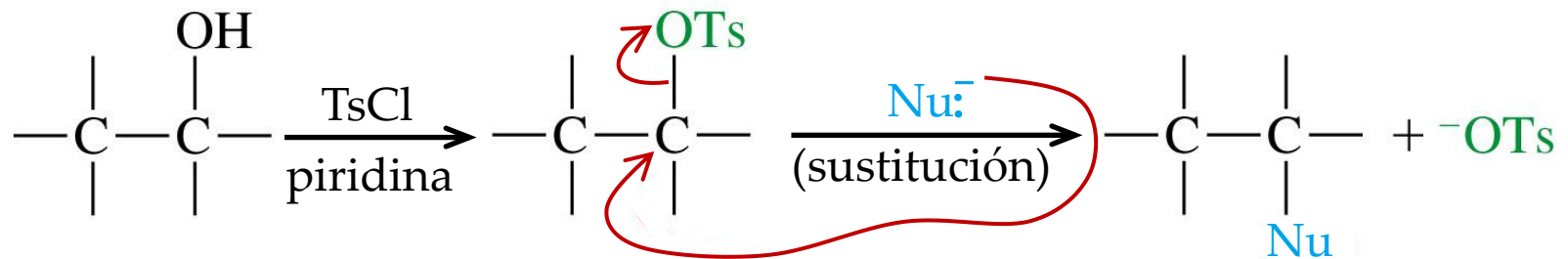
Mecanismo:



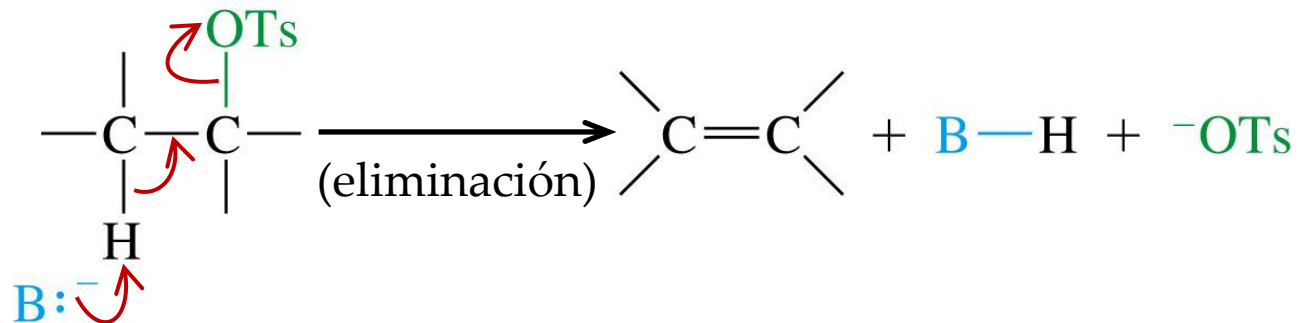
S_N2 y E2 en alcoholes

Formación de tosilatos

■ S_N2



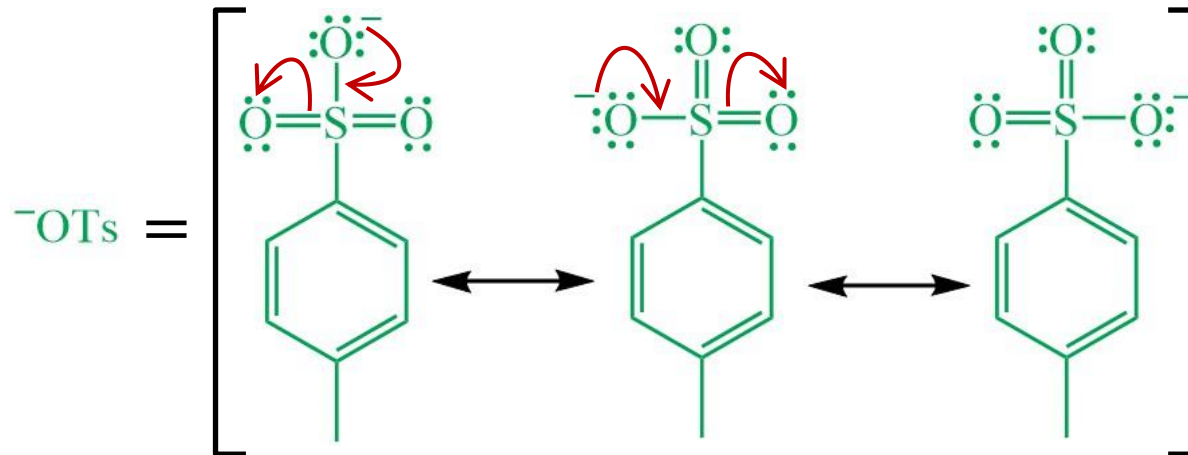
■ E2



S_N2 y E2 en alcoholes

Formación de tosilatos

- Anión muy estable.
- Estabilizado por resonancia.



S_N2 y E2 en alcoholes

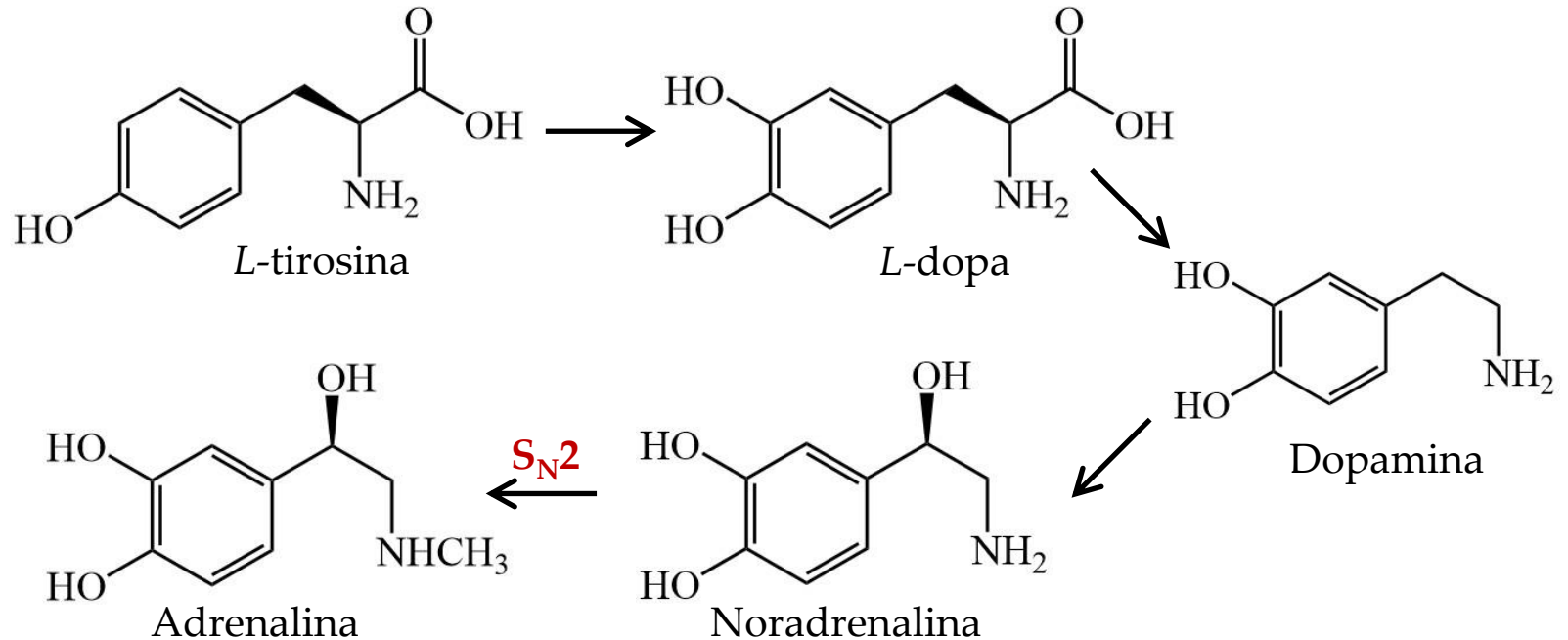
- Los tosilatos se pueden transformar fácilmente en una gran variedad de compuestos en la S_N2 .

Nucleófilo	Producto	Clase de producto
$R-OTs + I^-$	$\rightarrow R-I$	haloalcano
$R-OTs + ^-OH$	$\rightarrow R-OH$	alcohol
$R-OTs + ^-OR'$	$\rightarrow R-OR'$	éter
$R-OTs + ^-SH$	$\rightarrow R-SH$	tiol
$R-OTs + ^-NH_2$	$\rightarrow R-NH_2$	amina
$R-OTs + ^-CN$	$\rightarrow R-CN$	nitrilo

S_N2 BIOLÓGICAS

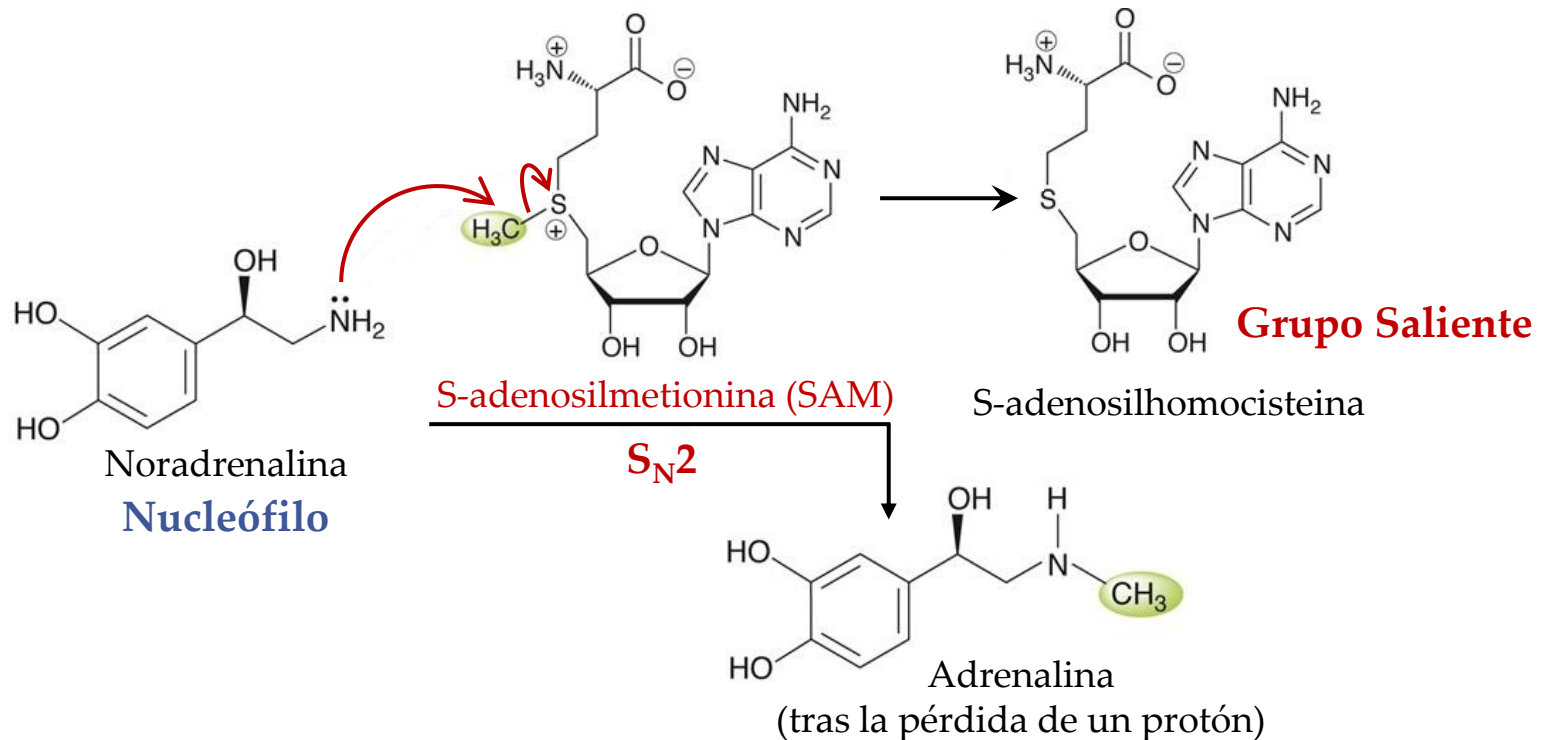
Síntesis de Adrenalina

- La adrenalina es una hormona secretada por las glándulas suprarrenales en respuesta a una situación de peligro.
- Moviliza las reservas de glucógeno hepático y muscular
- Se sintetiza a partir del aminoácido *L*-tirosina en la ruta:



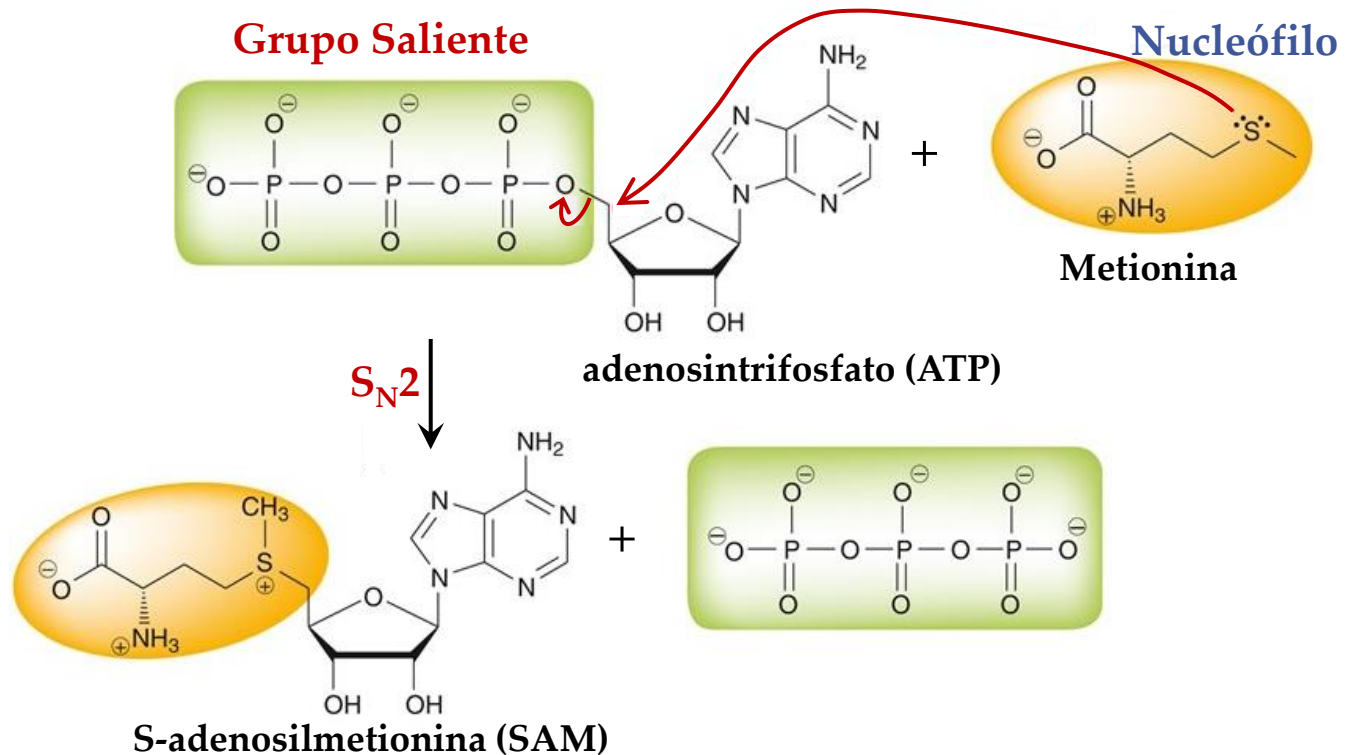
Síntesis de Adrenalina

- El grupo NH_2 (nucleófilo) de la noradrenalina ataca al metilo (electrófilo) de la S-adenosilmetionina (SAM).
- Desplaza S-adenosilhomocisteína como grupo saliente.

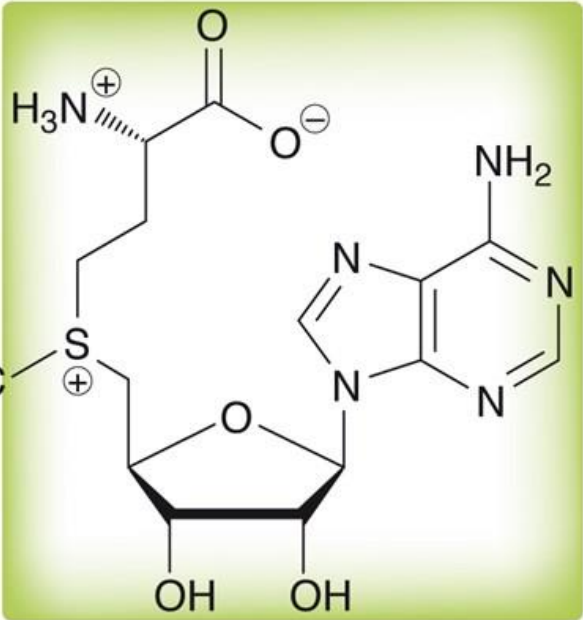


Síntesis de Adrenalina

- La S-adenosilmetionina (SAM) es el agente metilante de los sistemas biológicos.
- Se forma a partir del aminoácido *L*-metionina y ATP mediante una S_N2 .



Síntesis de Adrenalina

Yoduro de metilo	S-adenosilmetionina (SAM)
<p data-bbox="537 863 724 939">$\text{H}_3\text{C}-\text{I}$</p> <p data-bbox="407 991 807 1122">El yoduro es un grupo saliente relativamente simple</p>	 <p data-bbox="834 1182 1524 1222">Este grupo saliente es más complejo</p>

E2 BIOLÓGICAS

Deshidrataciones biológicas

- ❑ Ocurren en muchos procesos y están catalizadas por enzimas en lugar de por ácidos fuertes.
- ❑ En el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs), la enzima aconitasa cataliza la deshidratación del citrato para dar *cis*-aconitato, que de nuevo se hidrata para dar isocitrato.
- ❑ El ciclo de Krebs es una ruta metabólica que forma parte de la respiración celular. En él se oxidan los glúcidos, ácidos grasos y aminoácidos produciendo CO_2 y liberando energía.

