



SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

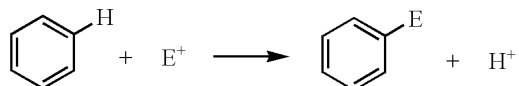
- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA
 - ▶ Aspectos generales
 - ▶ Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleófila aromática
 - ▶ Mecanismo de sustitución nucleófila aromática vía eliminación-adición: Arinos
 - ▶ Sustitución nucleófila en sales de diazonio



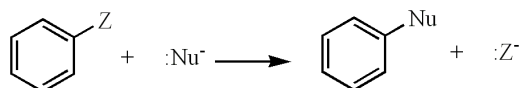
INTRODUCCIÓN

Si bien la mayoría de las sustituciones en un carbono alifático son sustituciones nucleófilas, por el contrario en los sistemas aromáticos, debido a la elevada densidad electrónica del anillo aromático, la mayoría de las reacciones de sustitución aromáticas son electrófilas.

- Sustitución Electrónica

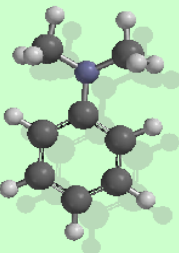
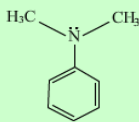


- Sustitución Nucleófila




Revisión de las estructuras resonantes en anillos de benceno con grupos electrón dadores

Para ver las estructuras resonantes, pulse sobre el átomo que va a aceptar el par de electrones.

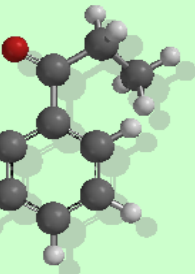
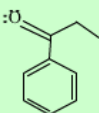


00:00:00:00



Revisión de las estructuras resonantes en anillos de benceno con grupos electrón atractores

Para ver una estructura resonante, pulse sobre el átomo que más probable acepte los electrones π



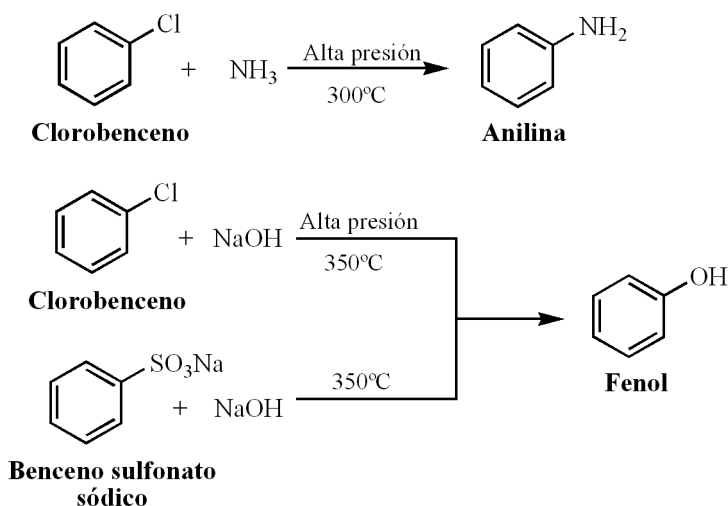


SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

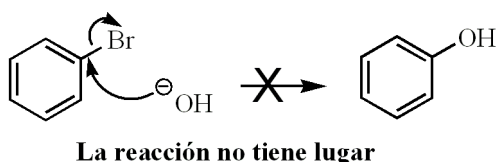
ASPECTOS GENERALES

Aunque la sustitución electrófila es la reacción más general de los compuestos aromáticos, también tiene lugar la sustitución nucleófila.

De hecho, las preparaciones industriales antiguas del fenol y de la anilina eran procesos de sustitución nucleófila.



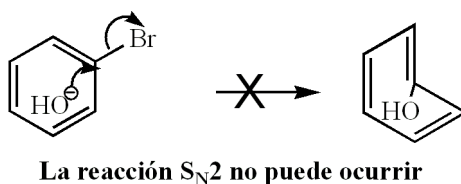
La sustitución nucleófila aromática más simple, como es el desplazamiento de bromo a partir de bromobenceno con ión hidróxido, no tiene lugar.



Los haluros de arilo no sufren reacciones de sustitución nucleófila ya que son inertes bajo condiciones de reacción S_N2 y S_N1.

No sufren reacciones S_N2 porque los halogenuros de arilo no pueden lograr la geometría correcta para ser desplazados desde la parte posterior. El anillo aromático bloquea el acercamiento del nucleófilo por la parte posterior del carbono unido al halógeno.

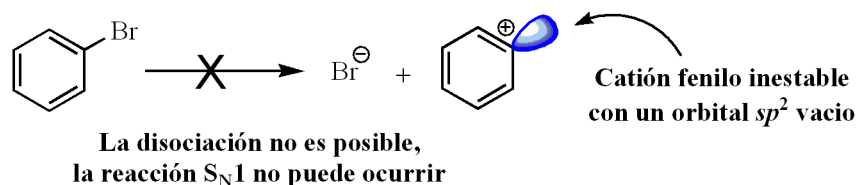
Para que un nucleófilo ataque a un haluro de arilo, se tendría que aproximar directamente a través del anillo aromático e invertir la estereoquímica del anillo aromático, que es una imposibilidad geométrica.



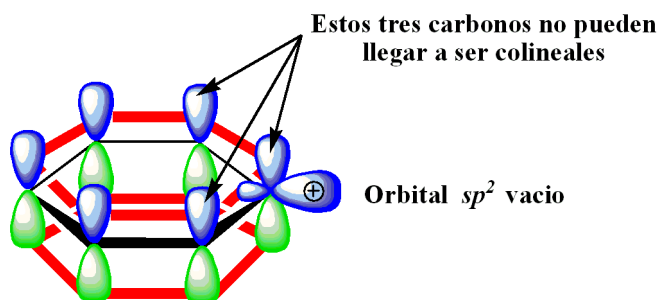
Las reacciones S_N1 de haluros de arilo son muy desfavorables porque los cationes arilo son relativamente inestables. La disociación de un haluro de arilo está energéticamente desfavorecida y no ocurre fácilmente.

SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

Todos los cationes que hemos visto como intermedios en las reacciones S_N1 eran planos con un orbital p vacío. El catión arilo es plano pero el orbital p está lleno, es parte de un anillo aromático, y el orbital vacío es un orbital sp².



Debido a que el carbono electrón deficiente en el catión arilo está unido a dos grupos, prefiere una geometría lineal; pero esta geometría es imposible, porque introduciría demasiada tensión en un anillo de seis miembros. En este catión arilo como el orbital vacío no forma parte del sistema de electrones pi del anillo, sino que es perpendicular a él, no está estabilizado por resonancia.



Debido a que el catión arilo es forzado a asumir una geometría y una hibridación no óptima, tiene un alto contenido energético

Este mecanismo S_N1 puede ocurrir pero sólo con un grupo saliente excepcionalmente bueno, como es la molécula de nitrógeno y lo veremos más adelante.

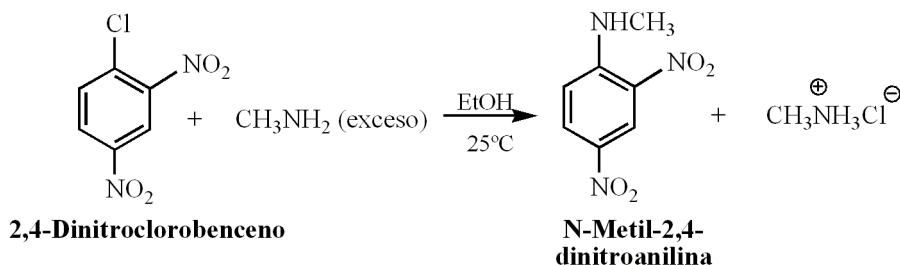
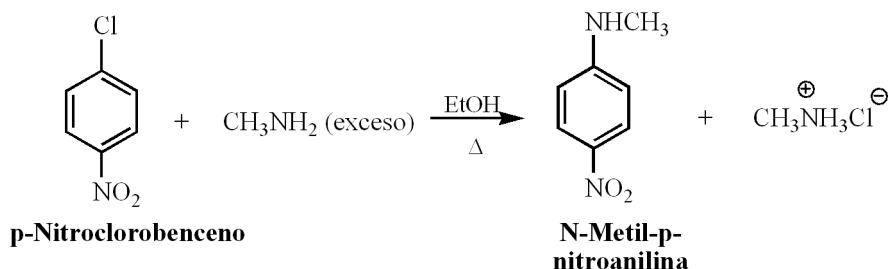
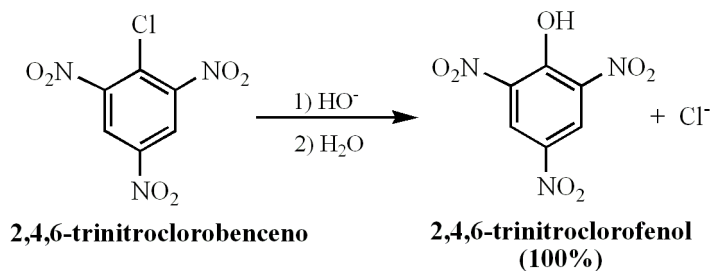
Aunque los haluros de arilo no sufren sustitución nucleófila mediante mecanismos S_N1 y S_N2, ciertos haluros de arilo sufren sustitución aromática por otros mecanismos.



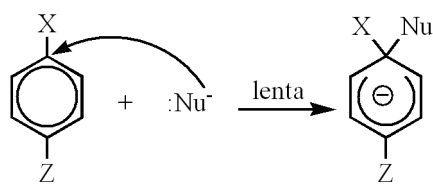
SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

MECANISMO DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN EN SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

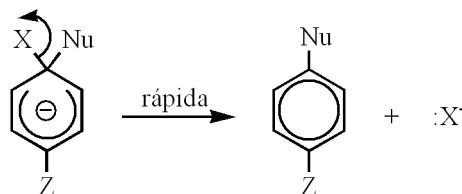
Aunque acabamos de ver que los haluros aromáticos son normalmente inertes a la sustitución nucleófila, sin embargo, cuando un compuesto aromático contiene grupos sustituyentes atractores de electrones, la sustitución nucleófila aromática ocurre bastante rápidamente. Por ejemplo:



Estas reacciones de sustitución nucleófila aromática tienen lugar mediante un mecanismo de adición-eliminación, es decir, por un mecanismo en dos etapas:

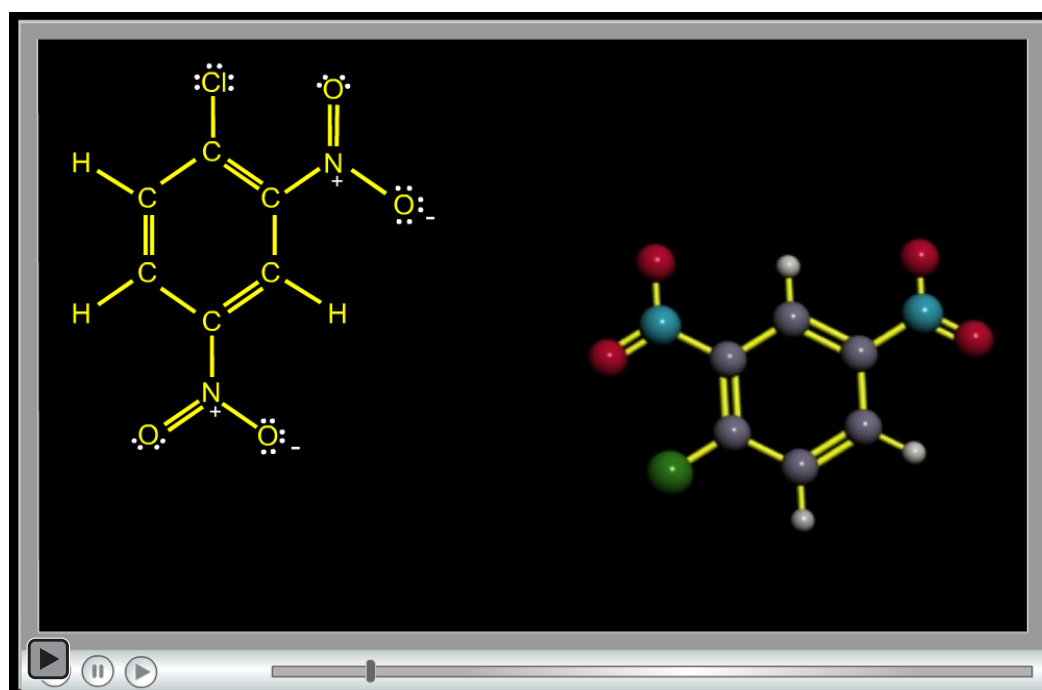
 1^a Etapa: Adición


Z = grupo atractor de electrones

 2^a Etapa: Eliminación


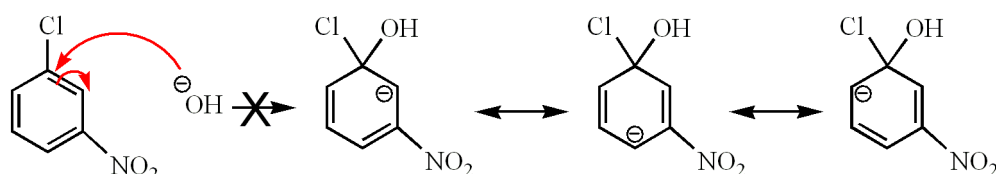
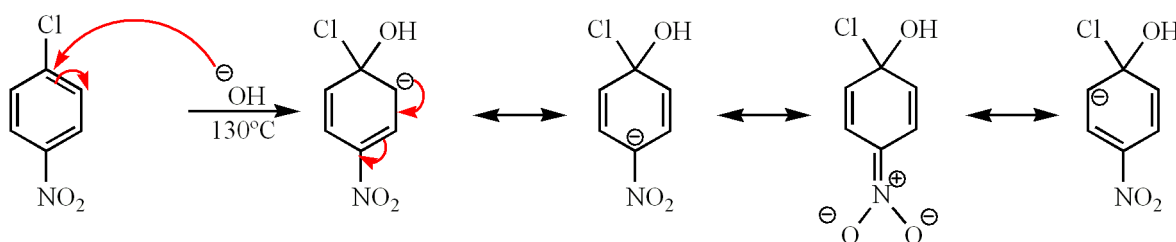
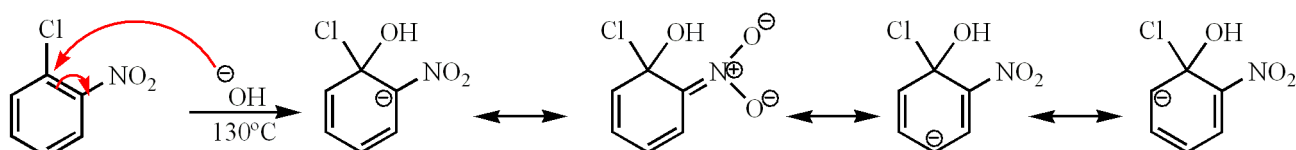
En la primera etapa se adiciona el nucleófilo al sistema aromático con formación de un intermedio aniónico, mientras que en la segunda etapa se separa el grupo saliente.

SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA



Esta sustitución nucleófila aromática sólo ocurre si sobre el anillo aromático hay sustituyentes electrón atractores ya que estos pueden deslocalizar la carga negativa del intermedio aniónico. Cuanto mayor sea el número de este tipo de sustituyentes la reacción es más rápida.

Como muestran las estructuras límites que se indican, la estabilización del carbanión es más efectiva cuando el nucleófilo se adiciona a las posiciones o- y p- ya que sólo entonces actúa el efecto mesómero del sustituyente. En el intermedio de la adición en m- actúa solamente el efecto inductivo $-I$ del grupo atractor de electrones, que además es más débil comparado con el ataque en las posiciones o- y p- ya que la distancia del centro de reacción es mayor.



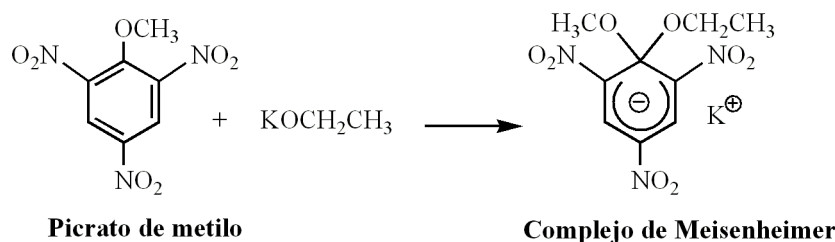
El grupo NO₂ en meta no proporciona estabilización de la carga negativa por resonancia

SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

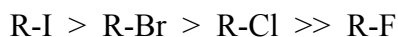
Estudios cinéticos demuestran que estas reacciones son de segundo orden: de primer orden respecto al nucleófilo y de primer orden respecto al sustrato aromático, es decir, la etapa determinante de la velocidad implica a ambas especies.

La etapa de adición es la etapa lenta porque el carácter aromático del anillo se pierde para formar el anión ciclohexadienilo intermedio. Por eso sólo cuando este intermedio aniónico está estabilizado por la presencia de un sustituyente fuertemente atractor de electrones en orto- o para- respecto al grupo saliente, la energía de activación para su formación será lo suficientemente baja para proporcionar una velocidad de reacción razonable.

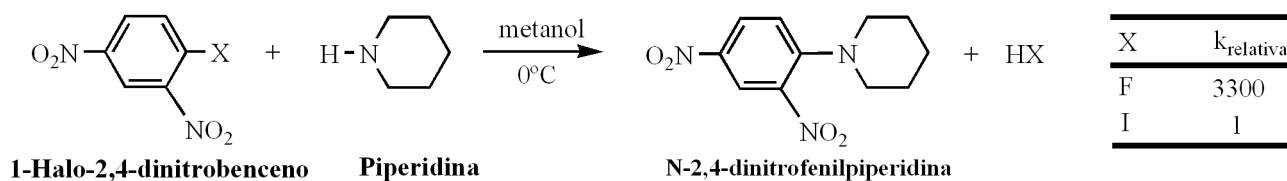
Probablemente, la prueba más convincente de que la adición es un paso inicial razonable fue aportada por Meisenheimer, que aisló el aducto estable del picrato de metilo con etóxido potásico. Se han preparado muchos otros ejemplos de complejos de Meisenheimer.



Otro de los hechos que prueban este mecanismo en dos etapas es la mayor reactividad de los fluoruros de arilo frente a otros haluros de arilo. En el segundo paso se pierde el grupo saliente y se recupera la aromaticidad y es la etapa rápida, por lo tanto, la naturaleza del grupo saliente no afecta a la velocidad de la reacción. Si recordamos la capacidad como grupo saliente de los halógenos veíamos que el orden de reactividad en los procesos SN2 era:

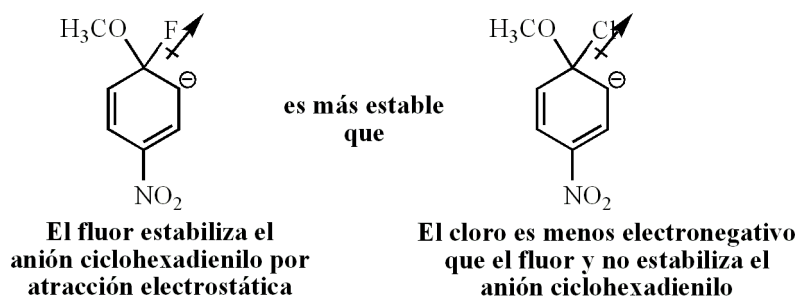


Sin embargo, en la sustitución nucleófila aromática los fluoruros de arilo son generalmente más reactivos que otros haluros.

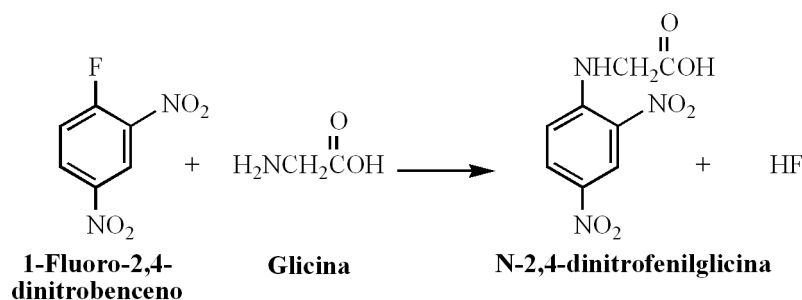


SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

La razón es que aunque el ión fluoruro se pierda en la segunda etapa, acelera la primera etapa simplemente por su enorme efecto inductivo. Es el elemento más electronegativo de todos y estabiliza el intermedio aniónico por su mayor capacidad para atraer los electrones aumentando la velocidad de formación del anión ciclohexadienilo intermedio en la primera etapa del mecanismo.



El 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno es un haluro de arilo que reacciona muy rápidamente con las aminas y, por eso, se utiliza habitualmente en la química de proteínas para identificar grupos amino libres.



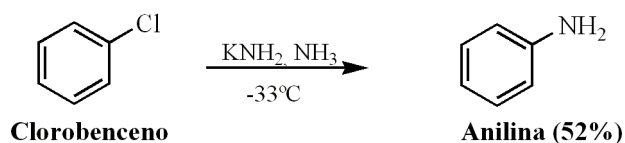


SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

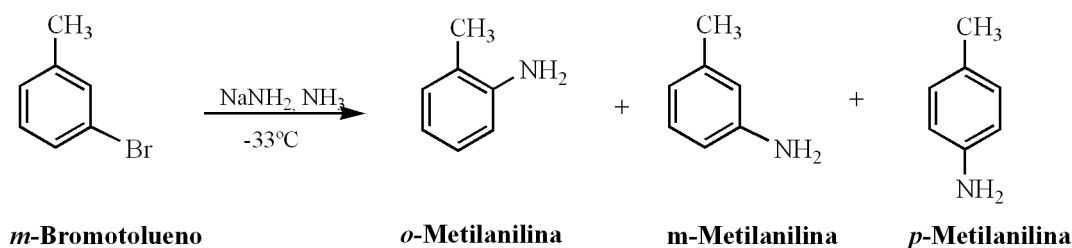
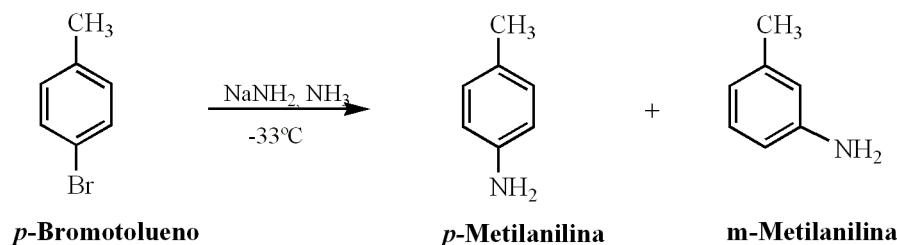
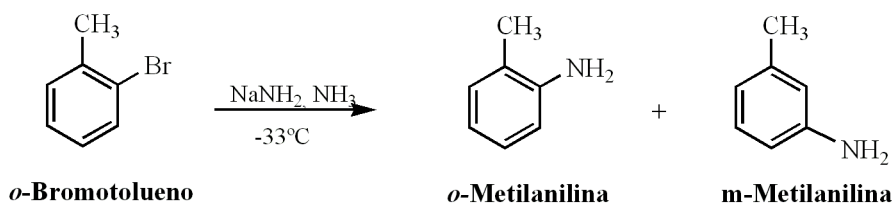
 MECANISMO DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA VÍA ELIMINACIÓN-ADICIÓN:
ARINOS

Aunque los haluros de arilo tales como el clorobenceno y el bromobenceno no reaccionan con la mayoría de los nucleófilos bajo condiciones ordinarias, reaccionan en condiciones extremadamente fuertes. Ya hemos visto que el clorobenceno puede ser convertido en fenol calentando con hidróxido sódico a presión y a una temperatura de 350°C.

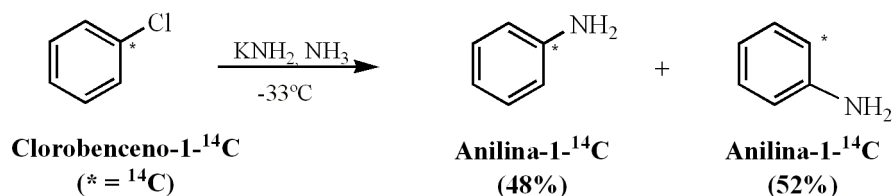
El clorobenceno reacciona con una base muy fuerte, como el amiduro sódico o potásico, incluso aunque no haya sustituyentes atractores de electrones en el anillo, para dar el correspondiente producto de sustitución del haluro por la base.



La sustitución no se produce exclusivamente en el carbono en el que parte el grupo saliente. Se obtiene una mezcla de regioisómeros en los que el grupo amino está en el carbono que originalmente llevaba el grupo saliente o en uno de los carbonos adyacentes.



Una explicación del mecanismo de la reacción fue proporcionada por Roberts en 1953, tomando como base la reacción de clorobenceno marcado isotópicamente con ¹⁴C sobre el carbono que se encontraba el cloro. La reacción con amiduro potásico en amoníaco líquido condujo a anilina que contenía casi exactamente la mitad de la marca del ¹⁴C en el C-1 y la otra mitad en el C-2.

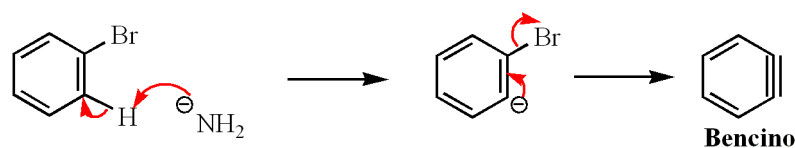




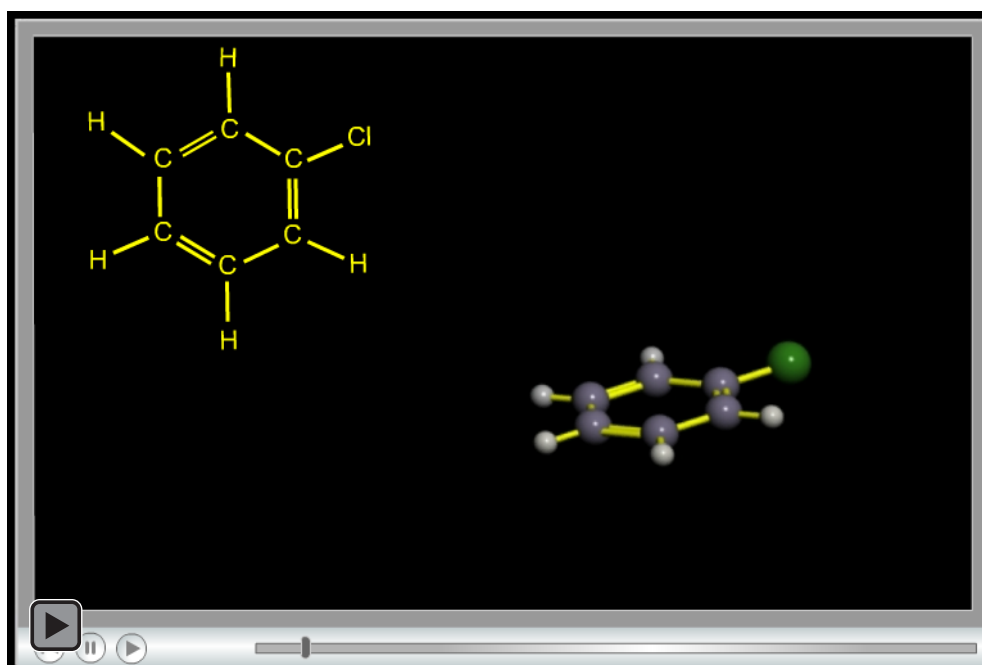
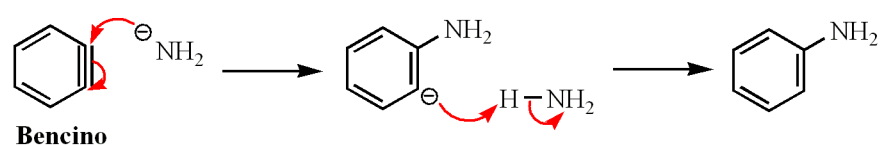
SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

El mecanismo más consistente con esta experiencia es el de eliminación-adición.

Eliminación

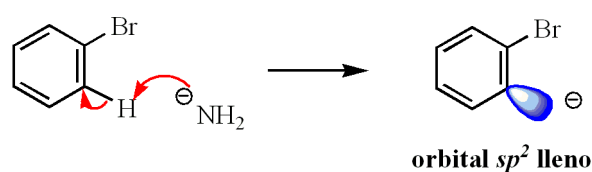


Adición

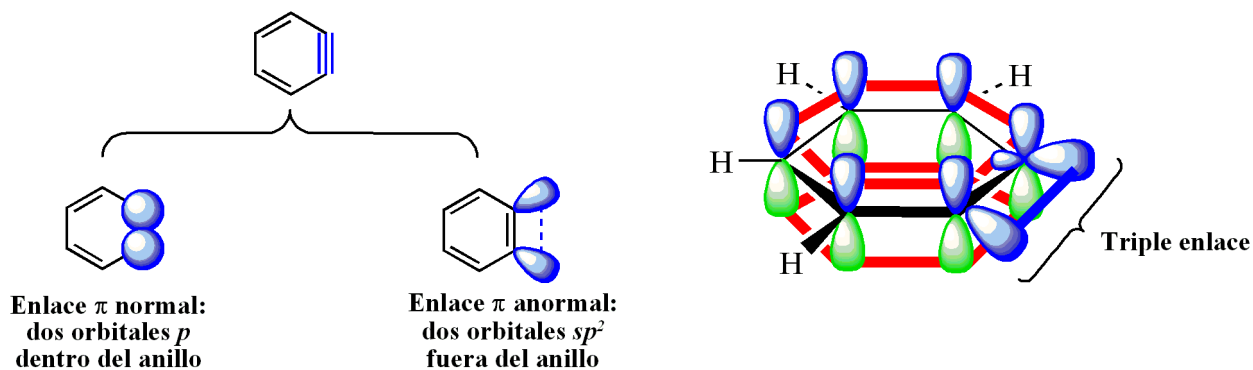


El intermedio formado en la primera etapa contiene un triple enlace en un anillo aromático y se llama bencino. Sin embargo, el triple enlace en el bencino es algo diferente al triple enlace habitual de un alquino. En el bencino, uno de los componentes π del triple enlace es parte del sistema π deslocalizado del anillo aromático. El segundo componente π es el resultado del solapamiento de orbitales con hibridación sp^2 (no un solapamiento p-p), que queda en el plano del anillo y no interactúa con el sistema aromático π . Este enlace π es relativamente débil, dado que, los orbitales sp^2 que lo forman no están orientados apropiadamente para tener un solapamiento

Anión arilo



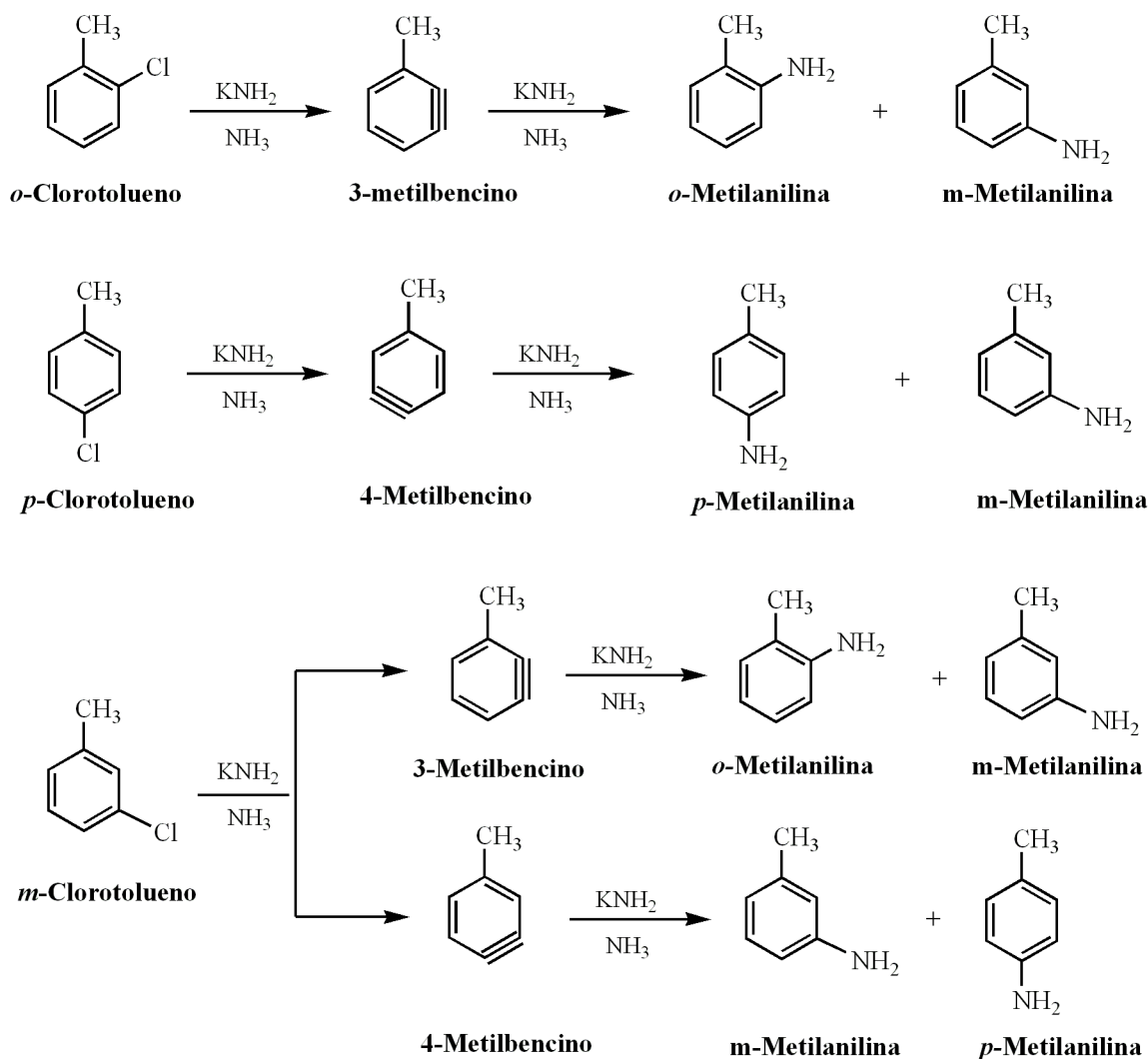
SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

 Orbitales π del benceno


Dado que el anillo impide la linealidad de la unidad $C-C \equiv C-C$ y que el enlace π en esta unidad es débil, el benceno está tensionado y es altamente reactivo. Este aumento de reactividad es evidente en la segunda etapa del mecanismo, en el que la base actúa de nucleófilo y se adiciona al enlace tensionado del benceno para formar un carbanión.

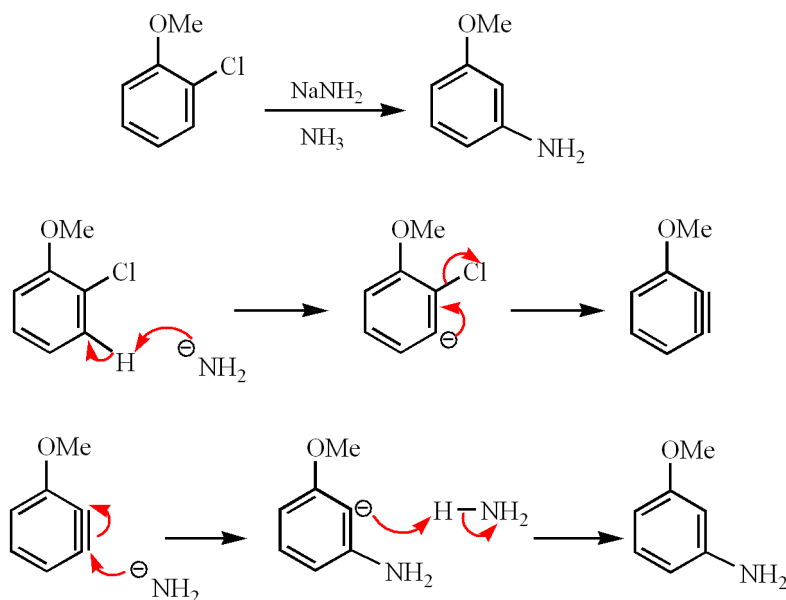
El carbono que lleva el grupo saliente y el carbono en orto resultan equivalentes en el benceno. Así, el ataque puede producirse en cualquiera de las posiciones con la misma probabilidad.

Este mecanismo explica la obtención de los productos de sustitución isómeros de los ejemplos anteriores.



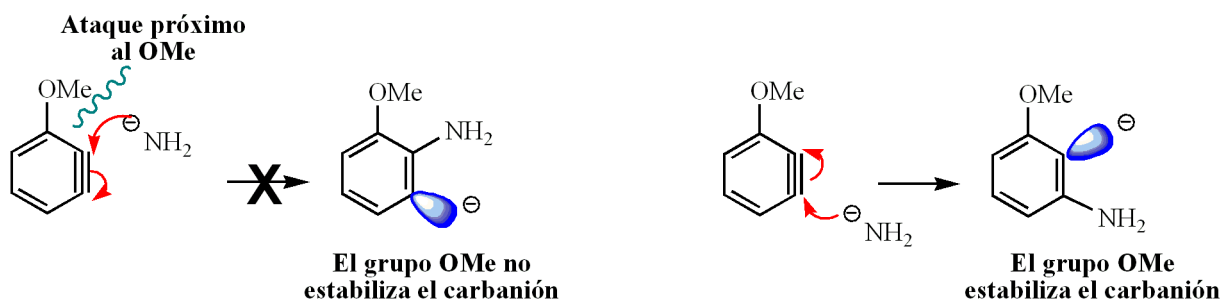
SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

En los ejemplos que hemos indicado el triple enlace del bencino puede ser atacado por el nucleófilo en los dos carbonos del doble enlace. Pero en algunos casos los extremos del triple enlace son distintos y una posición es atacada con preferencia respecto de la otra. Por ejemplo, cuando el o-cloroanisol se trata con amiduro sódico en amoniaco líquido se obtiene una única amina.

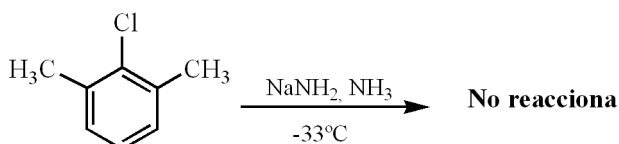


Las razones por las que no se obtiene el producto de sustitución en orto- son de dos tipos: electrónicas y estéricas.

- Electrónicamente, el anión próximo al oxígeno electronegativo es preferido porque el oxígeno ejerce un efecto inductivo electrón atractor.
- Estéricamente, es mejor para el anión amiduro atacar lejos del grupo metoxilo. El ataque nucleofílico al bencino tiene que ocurrir en el plano del anillo porque es en este plano donde están los orbitales del enlace atacado. Esta reacción es por lo tanto muy sensible a los impedimentos estéricos cuando el nucleófilo tiene que atacar en el plano en el que está el



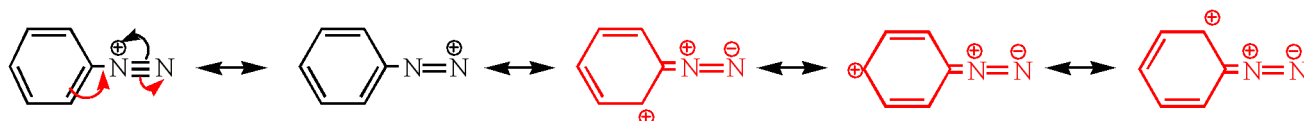
Por sorprendente que pueda parecer la existencia de este intermedio, existen sólidas pruebas a su favor. Además de los estudios de los productos tales como los anteriormente indicados, se encuentra que el 2,6-dimetilclorobenceno no reacciona con amiduro sódico en amoniaco líquido. No existe ningún átomo de hidrógeno en el carbono contiguo al cloro asequible para la eliminación.



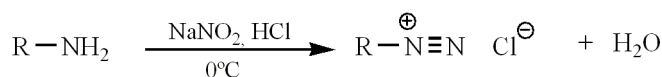


SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA EN SALES DE DIAZONIO

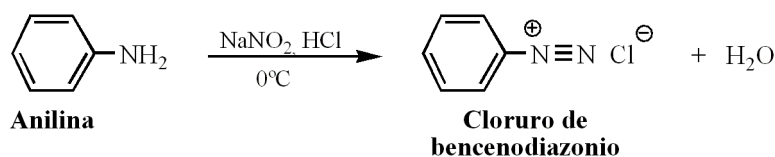
Las sales de diazonio aromáticas son productos intermedios extraordinariamente valiosos en síntesis, debido a que el catión diazonio es muy atractor de electrones y puede experimentar reacciones de sustitución nucleófila con facilidad sin precisar de sustituyentes adicionales como consecuencia de los efectos inductivos y mesómeros.



Las sales de diazonio aromáticas se obtiene por reacción de aminas aromáticas primarias con ácido nitroso, generalmente se utiliza un nitrito y un ácido mineral, a baja temperatura (por debajo de 5°C).



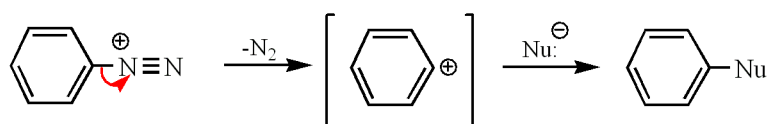
R = alquilo, arilo



La diazotación de aminas aromáticas primarias presenta una considerable importancia sintética porque el grupo diazonio, $-\text{N}_2^+$ puede ser sustituido por una variedad de nucleófilos.

La gran mayoría de estas reacciones de sustitución del grupo diazonio obedecen a un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ aunque existen algunas reacciones que aparentemente transcurren de la misma forma, que en realidad son reacciones de sustitución radicalarias (reacciones de Sandmeyer, en las que intervienen sales cuprosas).

En estas reacciones actúa como grupo saliente la molécula de nitrógeno y es precisamente la gran estabilidad de ésta lo que hace posible que la reacción transcurra a través de un catión arilo como intermedio, es decir, que actúa como fuerza motriz de la $\text{S}_{\text{N}}1$.



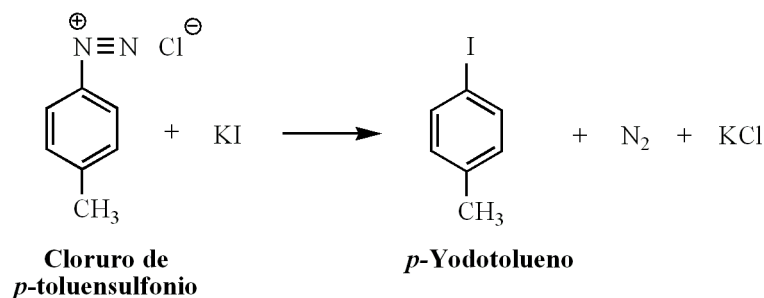
En este caso como en las reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ en compuestos alifáticos la etapa determinante de la velocidad es la separación del grupo saliente. Por ello la velocidad de sustitución es independiente de la concentración del nucleófilo y obedece a una cinética de primer orden.

SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

Aplicación de las reacciones de Sustitución Nucleófila Aromática en síntesis:

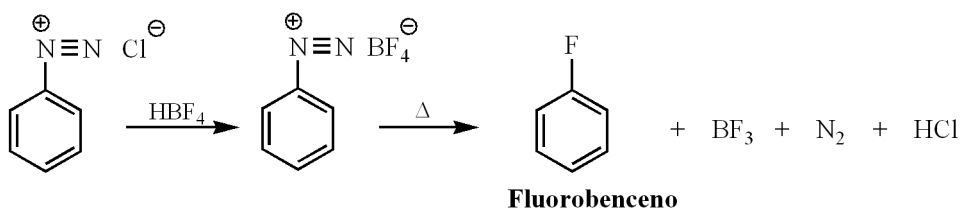
1.- Sustitución por yodo

La sustitución por yodo es importante porque permite obtener con buenos rendimientos yoduros de arilo, que no se pueden preparar fácilmente mediante reacciones de sustitución electrófila aromática.



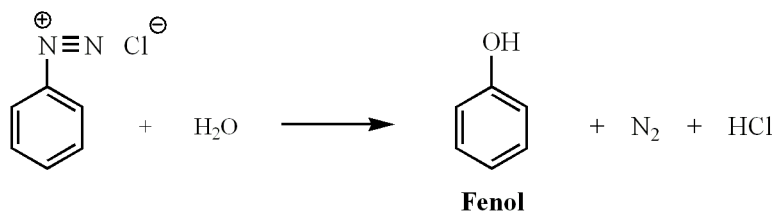
2.- Sustitución por fluor

La sustitución por fluor se lleva a cabo calentando con ácido tetrafluorobórico y se conoce como reacción de Schiemann.



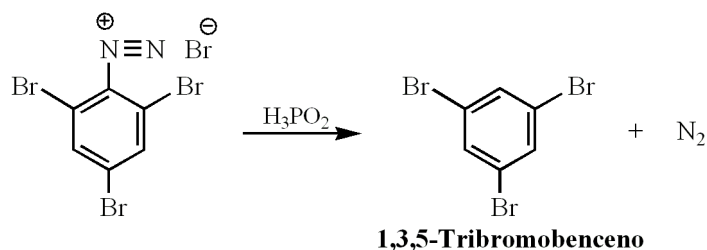
3.- Sustitución por grupo hidroxilo

Si la sal de diazonio se calienta en solución acuosa, el agua actúa como nucleófilo y se forma un fenol. Esta reacción es importante porque nos permite introducir un grupo -OH en el anillo aromático que no es posible mediante sustitución electrófila aromática.



4.- Sustitución por -H

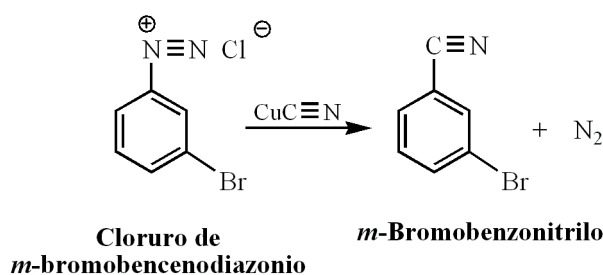
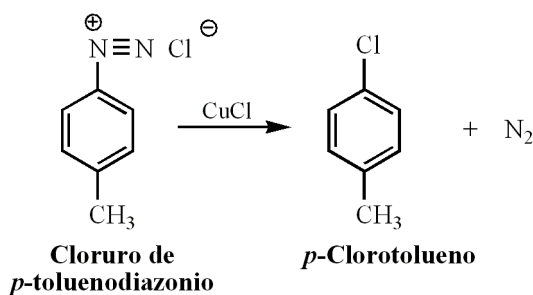
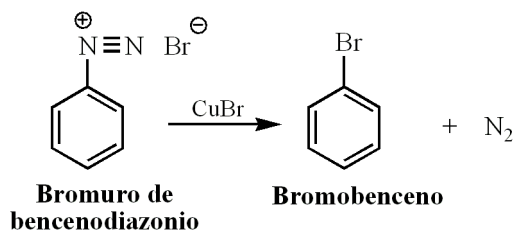
Las sales de diazonio reaccionan con ácido hipofosforoso (H₃PO₂) para dar productos en los que el grupo diazonio ha sido reemplazado por un -H.





SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

Cuando las sales de diazonio reaccionan en presencia de sales de cobre (I), la reacción se conoce como reacción de Sandmeyer y las indicamos aquí aunque el mecanismo es radicalario.



A continuación se indica un resumen de las reacciones de sustitución a partir de sales de diazonio:

