



UNIVERSIDAD DE BURGOS

# Reacciones de Sustitución Nucleófila en Síntesis Orgánica



Google homenajea a Robert Bunsen con motivo del año internacional de la Química

M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Rodríguez

## Introducción

Para estudiar las aplicaciones en síntesis de las reacciones de sustitución nucleófila sobre carbono saturado ( $S_N$ ) vamos a dividir las reacciones de sustitución nucleófila en dos grandes grupos:

**A.- Procesos que implican interconversión de grupos funcionales**

**B.- Procesos con modificación del esqueleto carbonado.**

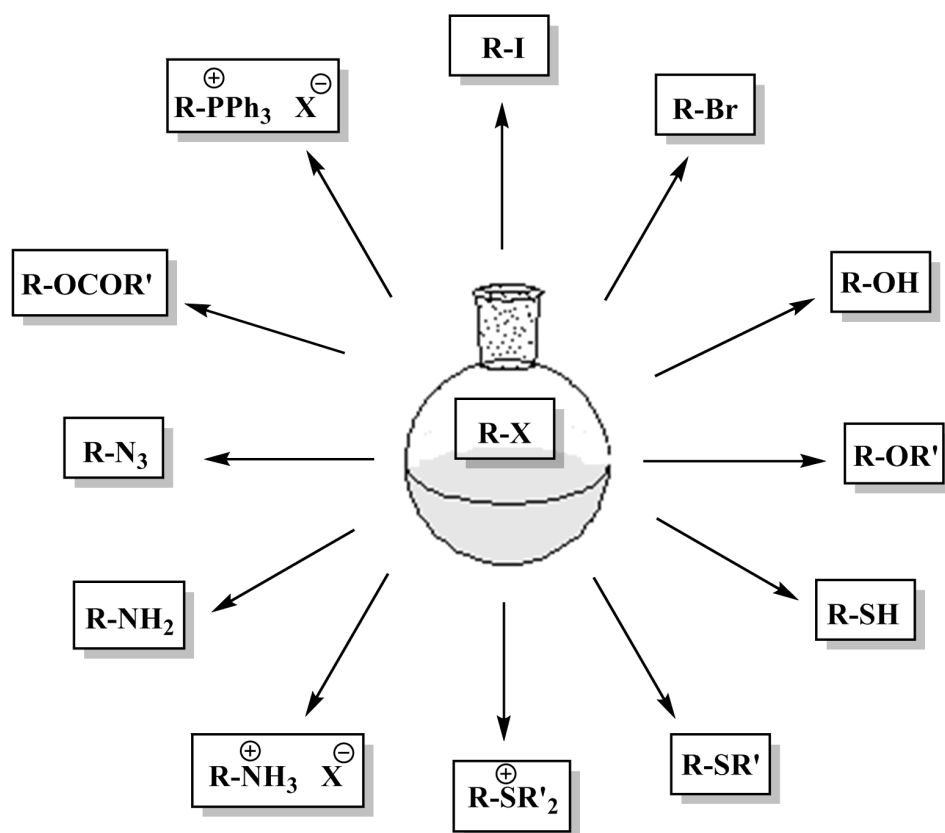
### A.- Procesos que implican interconversión de grupos funcionales

1. Transformaciones alcoholes/haluros de alquilo
2. Transformaciones compuestos hidroxílicos/éteres
3. Reacción de Mitsunobu
4. Transformaciones haluros de alquilo-tioles y sulfuros
5. Anión carboxilato como nucleófilo
6. Síntesis de aminas
7. Procesos de reducción mediante reacciones de sustitución nucleófila

### B.- Procesos que implican modificación del esqueleto carbonado

1. Síntesis de nitrilos
2. Reacciones con acetiluros metálicos
3. Reacciones de sustitución nucleófila con carbaniones
4. Reacciones de sustitución nucleófila con compuestos organometálicos

A continuación vamos a estudiar con detalle cada uno de estos apartados.

**A. - Reacciones SN que implican interconversión de grupos funcionales**

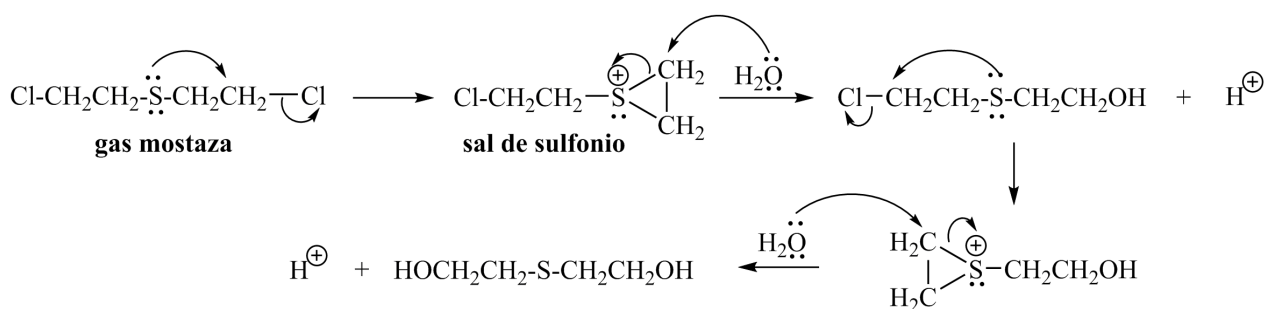
## A.1.- TRANSFORMACIONES ALCOHOLES-HALUROS DE ALQUILO

Las reacciones de sustitución pueden transformar un grupo funcional en otro. En esta clase de reacciones el centro nucleófilo es un átomo de carbono unido a un heteroátomo. Estas reacciones siguen rutas tanto S<sub>N</sub>1 como S<sub>N</sub>2.

### GAS MOSTAZA

La guerra química se dio por primera vez en 1915 cuando Alemania diseminó cloro gaseoso contra las fuerzas británicas y francesas. En el resto de la I Guerra Mundial, ambas partes usaron una variedad de agentes químicos como armas. Uno de los más comunes fue el gas mostaza, reactivo que produce ampollas en la superficie del organismo.

El gas mostaza es un compuesto muy reactivo por su átomo de azufre, muy nucleofílico, que desplaza con facilidad a los iones cloruro por reacción una S<sub>N</sub>2 intramolecular formando una sal cíclica de sulfonio que reacciona con rapidez con un nucleófilo. La sal de sulfonio tiene una reactividad muy grande por tener un anillo de tres miembros, con mucha tensión, y un excelente grupo saliente (con carga positiva).



Las ampollas causadas por el gas mostaza se deben a las altas concentraciones locales de HCl producido cuando el gas mostaza se pone en contacto con el agua -o con cualquier otro nucleófilo- sobre la piel o en el tejido pulmonar. El gas mostaza interfiere con el desarrollo de la médula ósea.

Un tratado internacional, en la década de 1980, prohibió el uso de gas mostaza y ordenó destruir todo el que estuviera almacenado.

### BIBLIOGRAFÍA

Organic Chemistry, **P. Yurkanis Bruice**, 6<sup>a</sup> ed., Prentice Hall/Pearson, 2011, tema 10 "*Reactions of Alcohols, Ethers, Epoxides, Amines and Sulfur-Containing Compounds*", pag 410 -10.11 Thiols, Sulfides and Sulfonium Salts- pag 440.

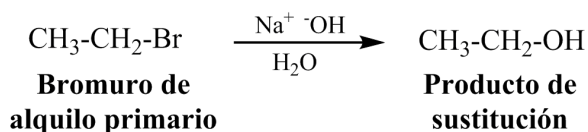
**A.1.1.- Transformaciones de haluros de alquilo en alcoholes**

Se pueden emplear reacciones de sustitución nucleófila para intercambiar el átomo de halógeno por otro sustituyente.

La sustitución del halógeno de un halogenuro de alquilo por diversos nucleófilos proporciona acceso a muchos grupos funcionales.

**Sustitución de un halógeno para formar alcoholes por un mecanismo S<sub>N</sub>2**

Todos los tipos de halogenuros de alquilo sufren sustitución para formar alcoholes. Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios reaccionan con el ion hidróxido en una reacción S<sub>N</sub>2 con producción de alcoholes primarios y secundarios.



La reacción es más rápida con los halogenuros de alquilo primarios que con los secundarios a causa del mayor impedimento estérico que existe en los segundos.

**Pregunta de Elección Múltiple**

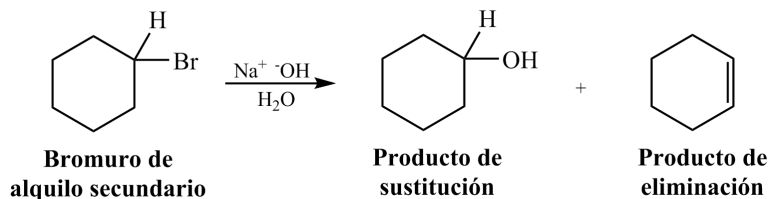
¿Qué tipo de haluro de alquilo reacciona con el ión hidróxido en una reacción S<sub>N</sub>2?

- Haluros secundarios
- Haluros terciarios
- Haluros primarios y secundarios
- Haluros primarios

La reacción de sustitución nucleófila S<sub>N</sub>2 de transformación de haluros de alquilo en alcoholes es más rápida con

- Haluros primarios
- Haluros secundarios

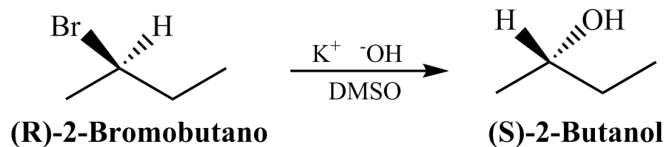
Existe un problema potencial asociado a las reacciones de sustitución: todos los nucleófilos son también bases, por lo tanto, hay competencia entre reacciones de sustitución y reacciones de eliminación.

**Pregunta de Elección Múltiple**

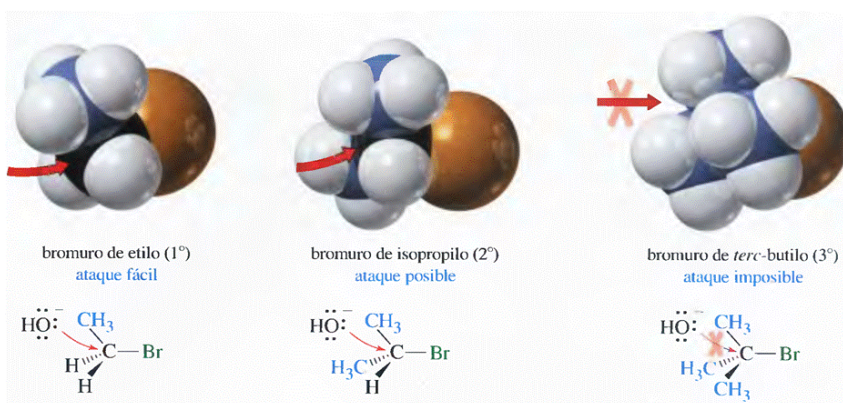
¿Por qué hay competencia entre las reacciones de sustitución y las de eliminación?

- Porque todos los nucleófilos son bases fuertes
- Porque todos los nucleófilos son también bases

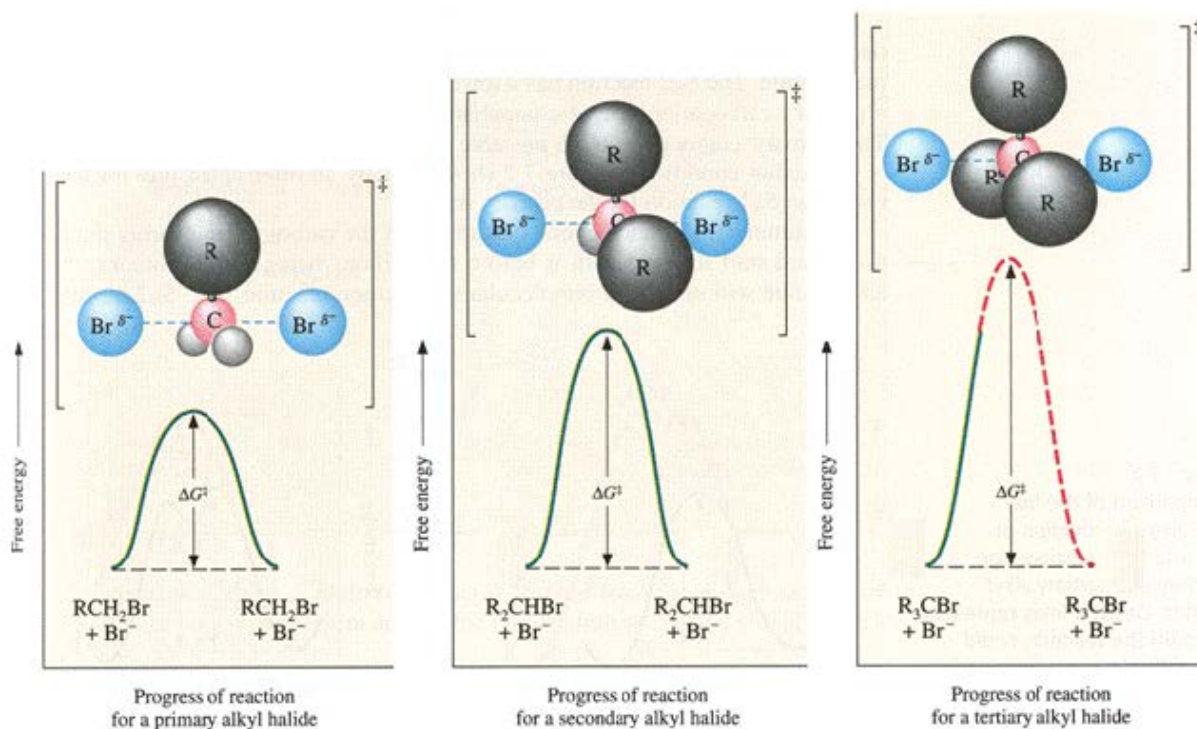
Cuando el centro reactivo de un halogenuro de alquilo secundario es un centro de quiralidad, el ataque por atrás en las reacciones S<sub>N</sub>2 conduce a una inversión de configuración en el carbono funcionalizado.



La sustitución en un halogenuro de alquilo terciario por un mecanismo S<sub>N</sub>2 no es posible, porque el impedimento estérico eleva la energía del estado de transición para la sustitución por encima de la necesaria para la reacción de eliminación en competencia, por lo cual se produce la eliminación.



Impedimentos estérico en el ataque S<sub>N</sub>2 a haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios. Imagen tomada del libro *Química Orgánica*, 5<sup>o</sup> ed., L.G- Wade. Pearson Educación, S.A., 2004.



Comparación de las energías libres de activación de las reacciones de sustitución nucleofila bimolecular (S<sub>N</sub>2) en un átomo de carbono primario, secundario y terciario.

Imagen tomada del libro *Organic Chemistry. Structure and Reactivity*. 5 ed. Seyhan Ege. Houghton Mifflin. 2004.



### Pregunta de Elección Múltiple

Cuando el centro reactivo de un halogenuro de alquilo secundario es un centro de quiralidad, el ataque del nucleófilo en las reacciones S<sub>N</sub>2 conduce a

- una inversión de la configuración
- una retención de la configuración
- una racemización

¿Qué producto resulta de la reacción S<sub>N</sub>2 entre el (R)-2-cloropentano e ion hidróxido?

- Pentanol racémico
- (S)-2-pentanol
- (R)-2-pentanol
- 3-pentanol

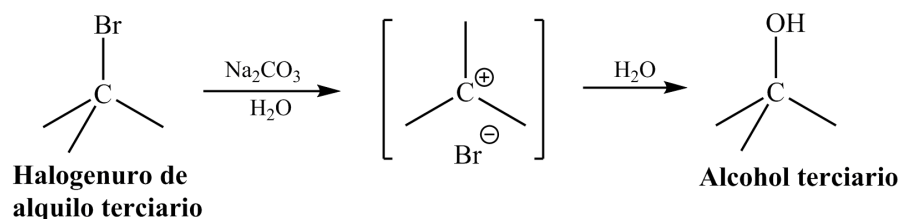
La sustitución en un halogenuro de alquilo terciario por un mecanismo S<sub>N</sub>2 no es posible

- por el impedimento estérico
- porque se forma el ion carbenio
- porque la energía del estado de transición disminuye

### Sustitución de un halógeno para formar alcoholes por un mecanismo S<sub>N</sub>1

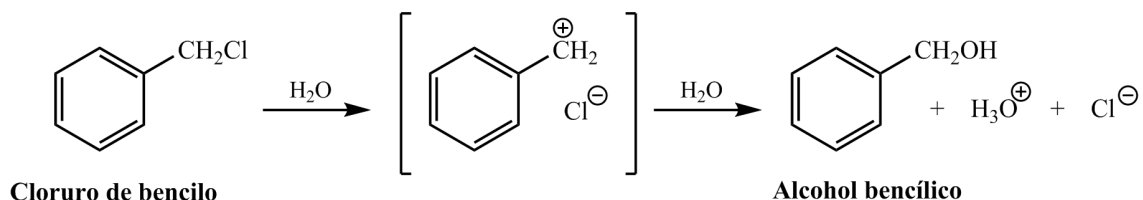
Los halogenuros de alquilo terciarios sufren reacciones de eliminación cuando se tratan como nucleófilos fuertemente básicos, como el ion hidróxido.

Cuando un halogenuro de alquilo se calienta en agua en ausencia de una base fuerte, pierde un ion halogenuro para formar un carbocatión.



El carbocatión reacciona después con agua para producir un alcohol. En esta reacción el halogenuro de alquilo se transforma en el alcohol por una reacción S<sub>N</sub>1.

Las reacciones de los halogenuros bencílicos y alílicos con nucleófilos débiles siguen una ruta S<sub>N</sub>1 porque los intermediarios catiónicos se estabilizan por conjugación con el sistema de electrones π adyacente.



Con haluros de bencilo y alilo, si el nucleófilo es fuerte y en disolvente polar aprótico el mecanismo es S<sub>N</sub>2 ya que el sustrato es primario.



### Pregunta de Elección Múltiple

¿En qué condiciones sufren reacciones S<sub>N</sub>1 los haluros de alquilo terciarios?

- en presencia de bases fuertes
- en presencia de nucleófilos débiles
- en presencia de nucleófilos fuertes

### BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: “*Substitution by Nucleophiles at sp<sup>3</sup>-Hybridized Carbon*”, pag. 385.
- Organic Chemistry, **L.G. Wade, Jr.** 5<sup>a</sup> ed., Pearson Prentice Hall, 2004, tema 6: “*Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación*”, pag 212.
- Química Orgánica: Estructura y reactividad, vol. 1, **S. Ege**, Editorial Reverté, 1997, tomo 1, tema 7: “*Reacciones de Sustitución Nucleófila y de Eliminación*”, pag 255.

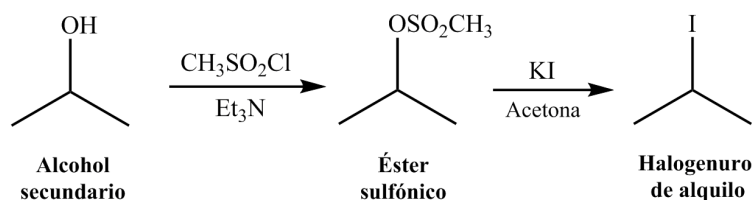


**A.1.2.- Transformaciones alcoholes en haluros de alquilo**

Existen varios métodos para transformar alcoholes en halogenuros de alquilo:

**Halogenuros de alquilo a partir de alcoholes a través de ésteres sulfónicos**

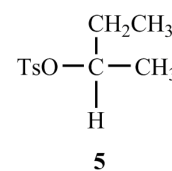
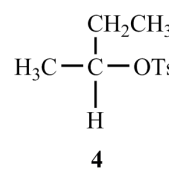
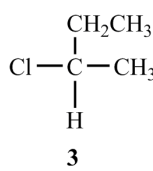
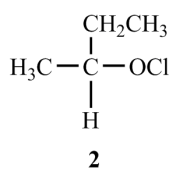
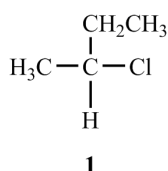
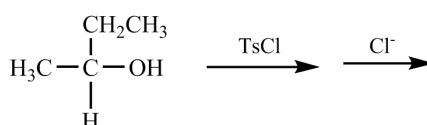
La sustitución del grupo sulfonato por el ion halogenuro se lleva a cabo por un mecanismo S<sub>N</sub>2, por lo tanto, la técnica es aplicable solo a alcoholes primarios y secundarios.

**Pregunta de Elección Múltiple**

¿A qué tipo de compuestos es aplicable la técnica de obtención de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes a través de ésteres sulfónicos?

- Alcoholes primarios y terciarios
- Alcoholes primarios y secundarios
- Alcoholes secundarios y terciarios

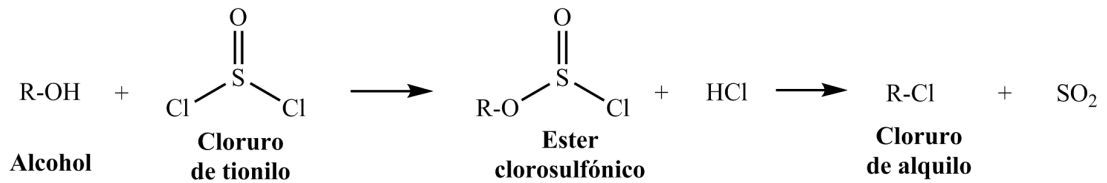
¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



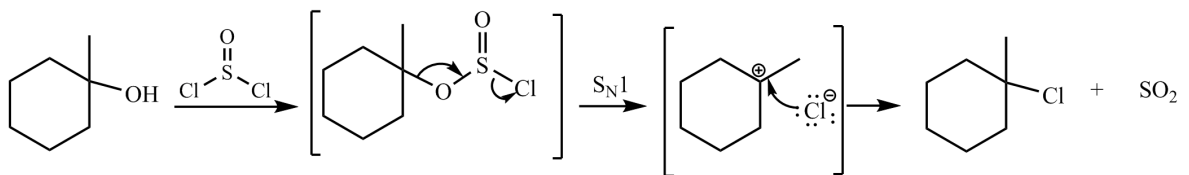
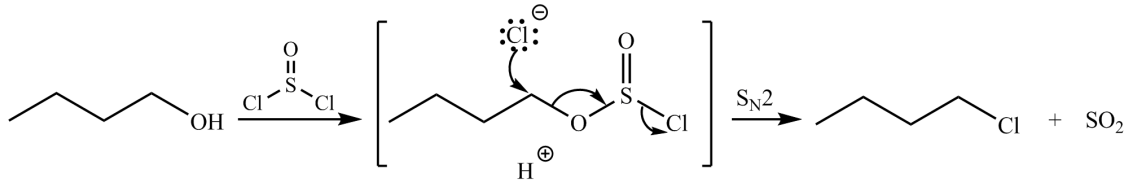
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

**Cloruros de alquilo a partir de alcoholes por tratamiento con cloruro de tionilo**

Un método sencillo para formar cloruros de alquilo, y que funciona con alcoholes primarios, secundarios y terciarios, es la reacción de los alcoholes con cloruro de tionilo.



Los alcoholes primarios sufren una reacción  $S_N2$ . Los alcoholes terciarios siguen una ruta  $S_N1$ . Los alcoholes secundarios siguen rutas  $S_N1$  y  $S_N2$ . Se favorece una ruta  $S_N2$  cuando se agrega una base como la piridina a la mezcla de la reacción.



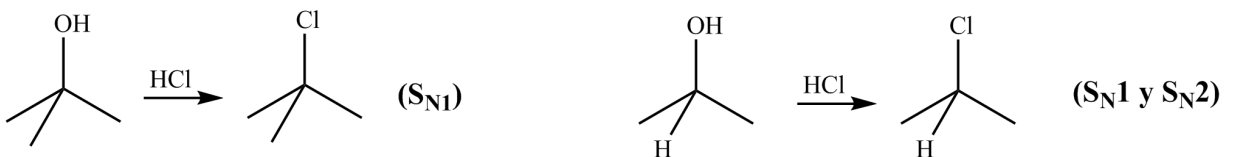
### Pregunta de Elección Múltiple

Los alcoholes primarios reaccionan mediante un mecanismo

- $S_N1$
- $S_N2$
- $S_N1$  y  $S_N2$

### Halogenuros a partir de alcoholes por tratamiento con haluros de hidrógeno concentrados

Los alcoholes primarios, secundarios y terciarios se convierten también en cloruros de alquilo por tratamiento con HCl concentrado.



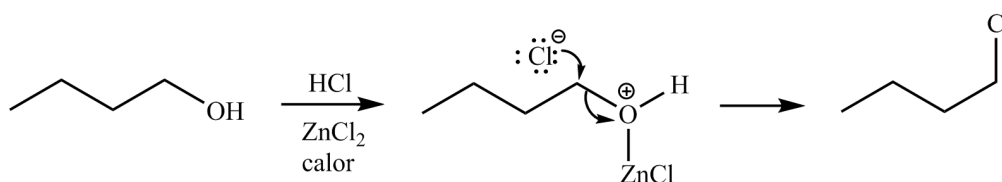
El ácido clorhídrico desempeña dos funciones en estas reacciones:

- Transfiere un protón al átomo de oxígeno del alcohol y genera un grupo saliente aceptable ( $\text{H}_2\text{O}$ )
- Es una fuente de ión cloruro, el nucleófilo

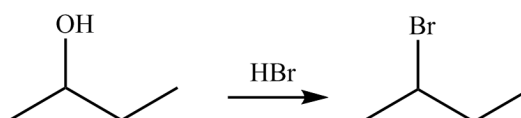
Los alcoholes terciarios reaccionan por un camino  $S_N1$ . Los alcoholes secundarios, por ambas rutas.

La velocidad de reacción aumenta de manera espectacular con el grado de sustitución. Los alcoholes terciarios se transforman muy rápidamente.

La adición del ácido de Lewis  $\text{ZnCl}_2$  aumenta la velocidad. La formación de un complejo del  $^+\text{ZnCl}$  con el oxígeno del grupo hidroxilo crea un grupo saliente aun mejor que el que se forma por protonación del oxígeno.



La reacción con HBr es mejor porque el HBr es un ácido más fuerte que el HCl y además el Br<sup>-</sup> es un nucleófilo más fuerte que el Cl<sup>-</sup>

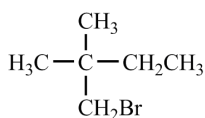
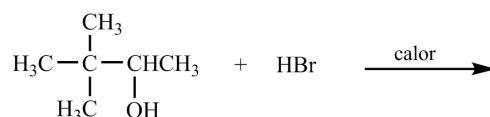


### Pregunta de Elección Múltiple

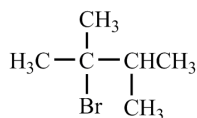
La reacción con ácido bromhídrico va mejor que con ácido clorhídrico porque

- el HBr es un ácido más fuerte que el HCl y además el Br<sup>-</sup> es un nucleófilo más fuerte que el Cl<sup>-</sup>
- el HCl es un ácido más fuerte que el HBr y además el Cl<sup>-</sup> es un nucleófilo más fuerte que el Br<sup>-</sup>
- el HBr es un ácido más fuerte que el HCl y además el Cl<sup>-</sup> es un nucleófilo más fuerte que el Br<sup>-</sup>
- el HBr es un ácido más débil que el HCl y además el Br<sup>-</sup> es un nucleófilo más fuerte que el Cl<sup>-</sup>

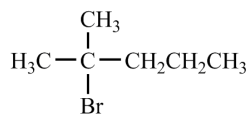
¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



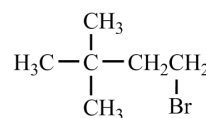
1



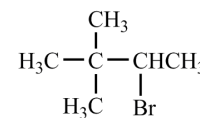
2



3



4

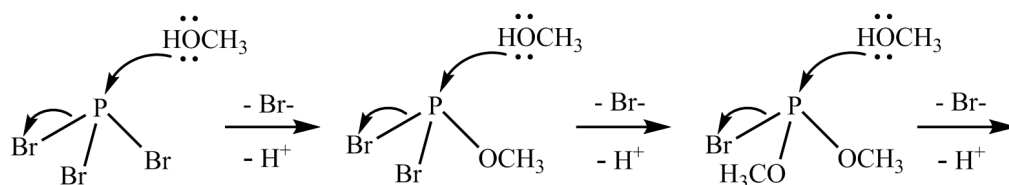


5

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

### Halogenuros de alquilo a partir de alcoholes por tratamiento con trihalogenuros de fosforo

La reacción S<sub>N</sub>2 de tres equivalentes del alcohol con el reactivo conduce a la formación de un éster fosforoso con tres enlaces fósforo-oxígeno. El ion bromuro efectúa después un desplazamiento S<sub>N</sub>2 y produce el bromuro de alquilo.



**éster fosforoso**

El poder de halogenación es mayor en  $\text{PCl}_5$  que en  $\text{SOCl}_2$  y este a su vez es mayor que  $\text{PCl}_3$ . Los subproductos que obtenemos con estos agentes halogenantes son diferentes: con el  $\text{PCl}_3$  obtenemos un sólido ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ), un gas ( $\text{SO}_2 + \text{HCl}$ ) con el  $\text{SOCl}_2$  y un líquido ( $\text{POCl}_3$ ) con el  $\text{PCl}_5$ .



### Pregunta de Elección Múltiple

Indicar cuál es el poder de halogenación de los siguientes reactivos:  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$

- $\text{PCl}_3 > \text{PCl}_5 > \text{SOCl}_2$
- $\text{SOCl}_2 > \text{PCl}_5 > \text{PCl}_3$
- $\text{PCl}_5 > \text{SOCl}_2 > \text{PCl}_3$

### BIBLIOGRAFÍA

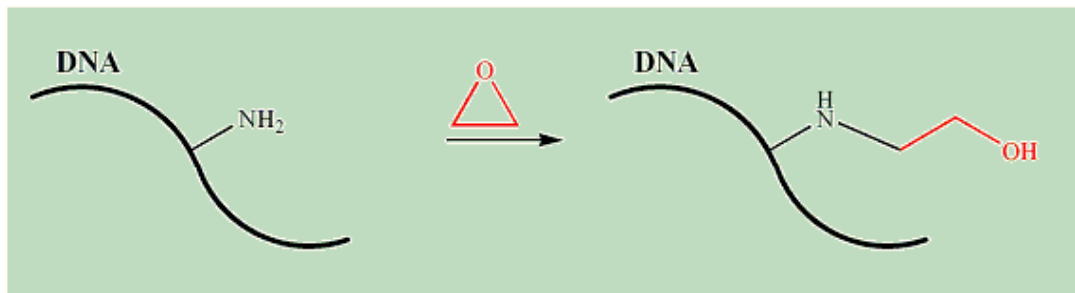
- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at  $\text{sp}^3$ -Hybridized Carbon", pag. 385.

## A.2- TRANSFORMACIONES COMPUESTOS HIDROXÍLICOS-ÉTERES

Algunas aplicaciones del óxido de etileno:

### a) El óxido de etileno como agente esterilizante para equipos médicos

El óxido de etileno es un gas que se utiliza para esterilizar equipamiento médico sensible a la temperatura. Este gas se difunde fácilmente a través de los materiales porosos y mata todas las formas de microorganismos, incluso a temperatura ambiente. El mecanismo de acción probablemente implica un ataque de un grupo funcional del DNA causando la apertura del anillo del epóxido, produciéndose una alquilación del DNA. Esta alquilación interfiere con la función normal del DNA y por lo tanto mata al microorganismo.



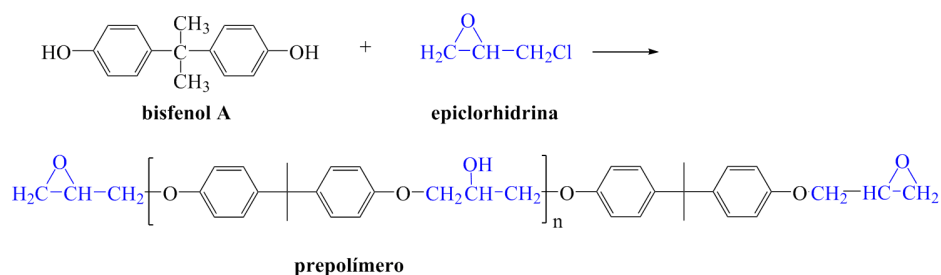
El uso de óxido de etileno puro presenta un inconveniente, porque al mezclarse con el oxígeno atmosférico es susceptible de provocar una explosión. Para evitar este problema se mezcla con dióxido de carbono. Estas mezclas se venden comercialmente para la esterilización de equipos médicos y también en la agricultura para esterilizar los granos de cereal.

### b) Resinas epoxi: los pegamentos modernos

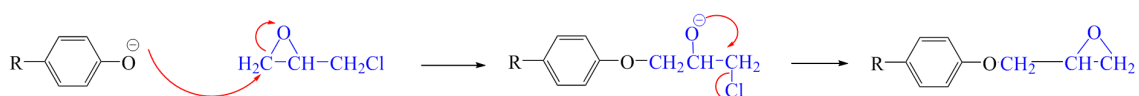
El pegamento ideal sería aquel que no contrajera su volumen a medida que se endureciera y que rellenara las quедades perfectamente, de forma que las piezas no necesitaran ser encajadas o acopladas de manera muy ajustada; que no se disolviera en agua, que fuera al menos tan fuerte como la madera o el plástico, y que pegara prácticamente todo: madera, metal, plástico, etc. Otra característica deseable sería que no se endureciera mientras estuviera en el envase original, pero que se endureciera rápidamente una vez aplicado a las piezas a pegar. Debería ser fluido tal que fuese fácil su aplicación y extensión, o bien pastoso y espeso si se desea que no se movilice mientras se produce el endurecimiento.

Este pegamento ideal era sólo un sueño hasta el desarrollo de los adhesivos derivados de los epóxidos. Los epóxidos polimerizan en el lugar en el que se aplican, por lo que adquieren la forma de las superficies en las que se encuentran y se adhieren a las irregularidades microscópicas de las superficies. No hay un disolvente que se tenga que evaporar, por lo que no hay variación del volumen. Los epóxidos están enlazados por uniones éter, por lo que no los afecta el agua. Los adhesivos epoxídicos utilizan un prepolímero que puede obtenerse en forma fluida o gomosa según la aplicación deseada, e incorporan un agente endurecedor que se puede modificar para controlar el tiempo de "curación" o endurecimiento. En ausencia del agente endurecedor, permanecen mucho tiempo fluidos y blandos.

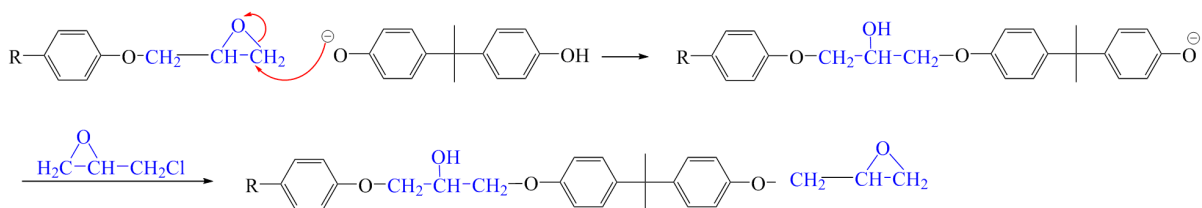
La resina epoxi más frecuente utiliza un prepolímero obtenido a partir de bisfenol A y epiclorhidrina.



Bajo catálisis básica, el anión del bisfenol A abre el epóxido de la epiclorhidrina para dar lugar a un alcóxido que queda cerrado en el otro extremo, formando otro epóxido.

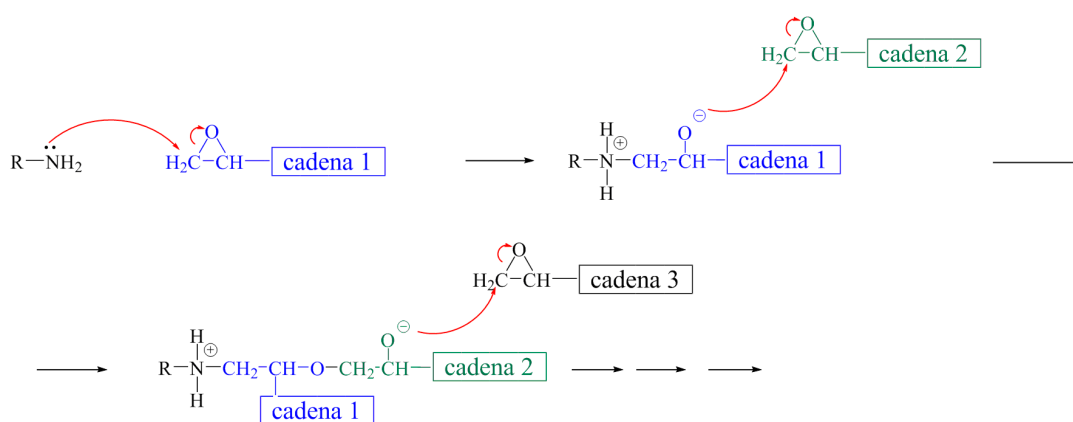


Este segundo epóxido reacciona con otra molécula de bisfenol A. Cada molécula de bisfenol A también puede reaccionar con dos moléculas de epiclorhidrina, una por cada extremo fenólico.

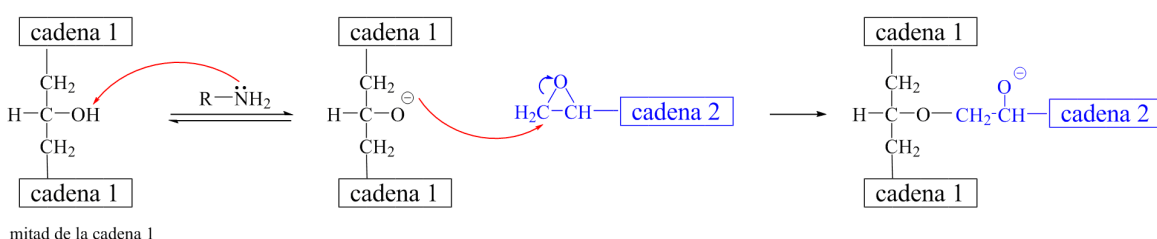


Utilizando exactamente la misma cantidad de bisfenol A y de epiclorhidrina, esta polimerización continuaría hasta que la cadena de polímero fuese muy larga y el material se convirtiese en un polímero sólido; sin embargo, cuando se fabrican resinas epoxi, se añade exceso de epiclorhidrina para formar cadenas cortas con epiclorhidrina en los dos extremos. Una mayor cantidad de epiclorhidrina da lugar a cadenas más cortas y a un prepolímero fluido. Menor cantidad de epiclorhidrina da lugar a cadenas más largas (conteniendo más de 25 unidades de epiclorhidrina-bisfenol A) y a un prepolímero más viscoso.

Los pegamentos epoxi comerciales se venden con los dos componentes separados: la resina (prepolímero) y el endurecedor. El endurecedor puede ser cualquiera de una amplia variedad de compuestos con propiedades nucleofílicas. Los endurecedores más frecuentes son las poliaminas. El endurecedor puede atacar a un grupo terminal epoxi, iniciando la polimerización de los extremos de la cadena.



El endurecedor también puede desprotonar a un grupo hidroxilo del interior de una cadena, dando lugar al cruce de una cadena con otra. El polímero final es un polímero con cadenas entrecruzadas en las tres dimensiones del espacio, que es fuerte y resistente al ataque químico.



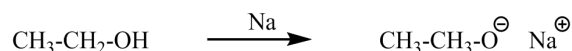
## BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **David Klein**, John Wiley & Sons, 2012, tema 14: "*Ethers and Epoxides; Thiols and Sulfides*", pag 622, 14.10 - Ring-Opening Reactions of Epoxides (Ethylene Oxide as a Sterilizing Agent for Sensitive Medical Equipment)-, pag 646.
- Organic Chemistry, **L.G. Wade, Jr.** 5<sup>a</sup> ed., Pearson Prentice Hall, 2004, tema 14: "*Éteres, epóxidos y sulfuros*", pag 600, -14.16 Resinas epoxi: el advenimiento de los pegamentos modernos- pag 629.

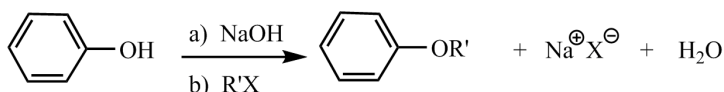
### A.2.1- Interconversión de alcoholes y fenoles en éteres

#### A.2.1.a- Síntesis de Williamson

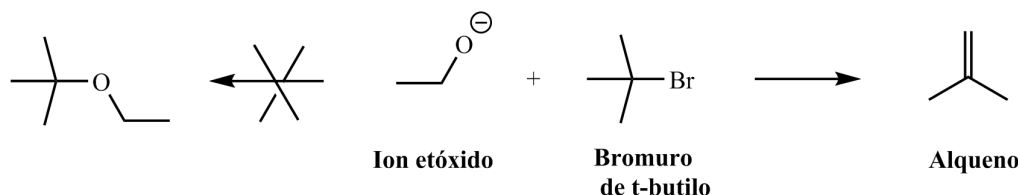
Los iones alcóxido son buenos nucleófilos y desplazan los iones halogenuro de los halogenuros de alquilo, con la consiguiente formación de un nuevo enlace carbono-oxígeno. Los alcóxidos se producen por tratamiento de alcoholes con una base o un metal alcalino.



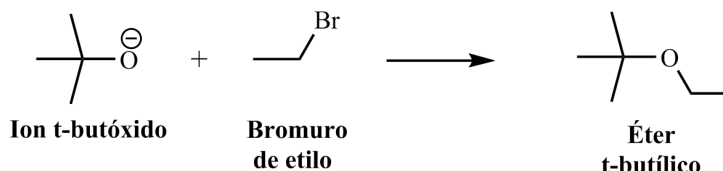
A esta reacción se la llama síntesis de Williamson para éteres, y es una reacción S<sub>N</sub>2, por lo que es útil solo cuando el halogenuro de alquilo es primario o secundario.



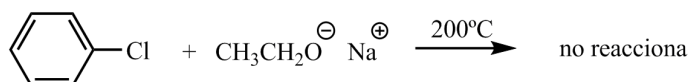
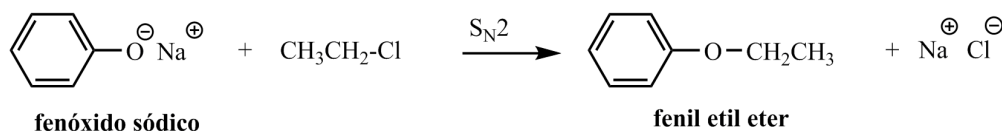
Con los halogenuros terciarios la síntesis de Williamson fracasa por completo ya que predomina la reacción de eliminación porque los alcóxidos son bases fuertes; con halogenuros secundarios los rendimientos de éteres suelen ser bajos porque hay reacciones de eliminación en competencia.



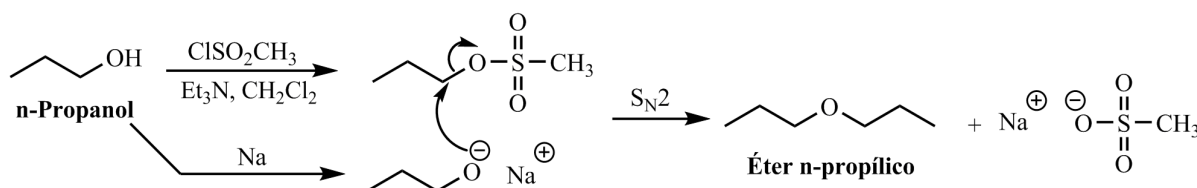
Es conveniente hacer hincapié en que en estas reacciones es preferente preparar la sal sódica del alcohol más sustituido y emplear el halogenuro menos ramificado. Se debe a que compiten las reacciones de sustitución y eliminación, dando la ruta alternativa más cantidad de olefina.



El fenil etil éter puede prepararse a partir del fenóxido y del cloruro de etilo pero no a partir del etóxido y del clorobenceno. En este caso el fallo se debe a la inercia del clorobenceno (no sustituido en *orto*- o *para*- con grupos nitro) frente al desplazamiento nucleófilo.



Los éteres sulfónicos se pueden emplear en la síntesis de Williamson de éteres.





### Pregunta de Elección Múltiple

¿Cuándo es útil la síntesis de Williamson?

- Cuando el halogenuro de alquilo es primario o secundario
- Cuando el halogenuro de alquilo es terciario
- Cuando el halogenuro de alquilo es secundario o terciario
- Cuando el halogenuro de alquilo es primario o terciario

¿Por qué no se puede llevar a cabo la síntesis de Williamson con los halogenuros terciarios?

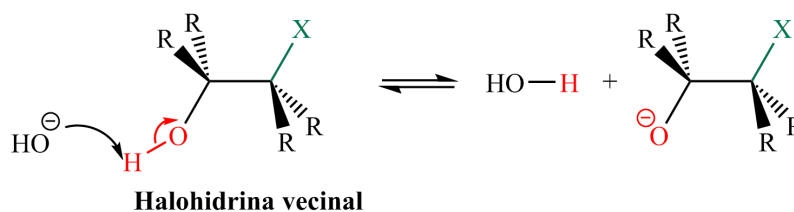
- Porque se obtienen éteres muy ramificados
- Porque los alcóxidos son también bases fuertes y predomina la eliminación
- Porque los halogenuros terciarios dan lugar a reacciones de sustitución nucleófila

Para preparar el fenil etil eter se parte de

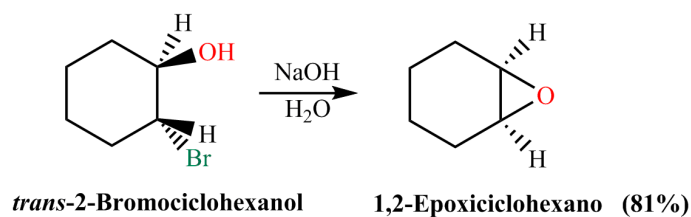
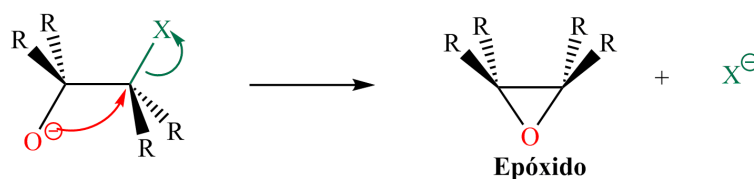
- Etóxido sódico y clorobenceno
- Fenóxido sódico y cloruro de etilo

#### A.2.1.b- Formación de éteres cíclicos a partir halohidrinás

Las halohidrinás se convierten fácilmente en epóxidos (éteres cíclicos) por tratamiento con bases. La reacción con base lleva a la función alcohol de la halohidrina a un equilibrio con su correspondiente alcóxido:

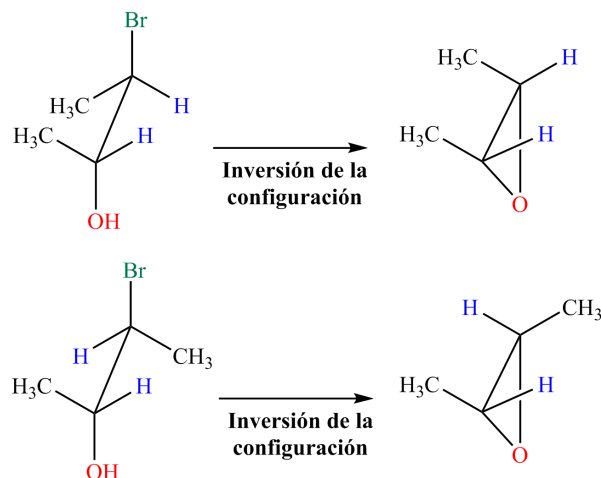


Como una síntesis de éteres de Williamson intramolecular el oxígeno del alcóxido ataca al carbono que lleva el grupo saliente haluro, dando un epóxido. El nucleófilo se acerca al carbono por el lado opuesto al enlace con el grupo saliente:





La reacción de sustitución nucleófila intramolecular tiene lugar con inversión de la configuración en el carbono que lleva el grupo saliente.



### Pregunta de Elección Múltiple

Las halohidrinás se convierten fácilmente en epóxidos por tratamiento

- con ácidos
- con bases
- en medio neutro

La reacción de sustitución nucleófila intramolecular que permite la síntesis de epóxidos tiene lugar con

- Inversión de la configuración
- Retención de la configuración
- Racemización

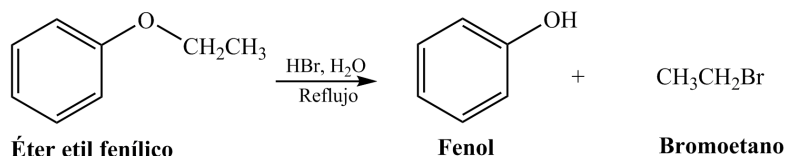
### BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at sp<sup>3</sup>-Hybridized Carbon", pag. 385.
- Química Orgánica, **Francis A. Carey**, 3<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, 1999, tema 8: "Sustitución Nucleófila", pag. 274, tema 16: "Éteres, Epóxidos y Sulfuros", pag 569.

## A.2.2- Apertura de éteres a alcoholes/halogenuros de alquilo

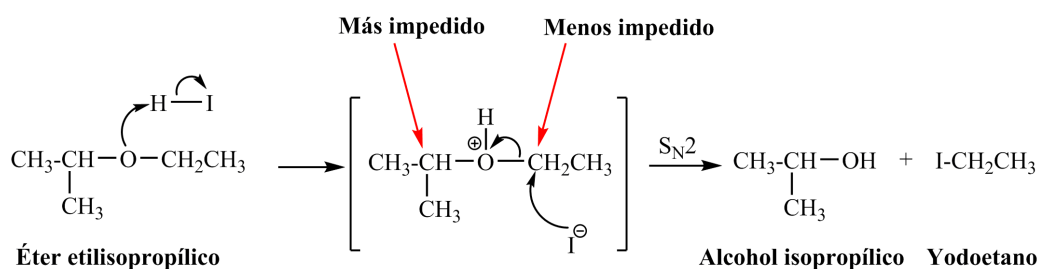
### A.2.2.a- Ebullición con hidrácidos

Los éteres no reaccionan con muchos de los reactivos utilizados en química orgánica, lo que explica su amplio uso como disolventes en las reacciones. Los halógenos, los ácidos diluidos, las bases y los nucleófilos no afectan a la mayor parte de los éteres. De hecho, solo los ácidos fuertes los rompen.

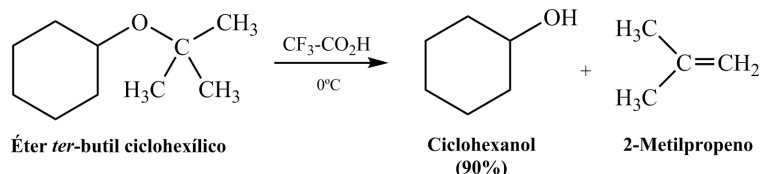


Además del IH, el HBr también rompe los éteres, pero no lo hace el HCl.

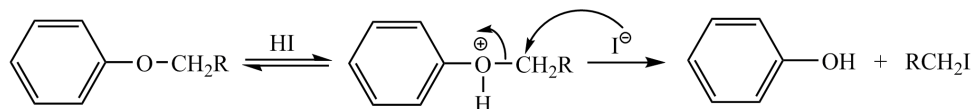
Las rupturas ácidas de los éteres son típicas de las reacciones de sustitución nucleófila. Los éteres de alquilo primarios y secundarios reaccionan por un mecanismo S<sub>N</sub>2, donde I<sup>-</sup> o Br<sup>-</sup> ataca al éter protonado en el sitio con menor impedimento. Esto suele derivar en la ruptura selectiva en un alcohol sencillo y un halogenuro de alquilo sencillo. Por ej:



Los éteres terciarios, bencílicos y arílicos se rompen por un mecanismo S<sub>N</sub>1 o E1 porque estos sustratos pueden producir carbocationes estables como intermedios. Con frecuencia estas reacciones son rápidas y se efectúan a temperaturas moderadas. Por ej:



En la ruptura de los feniléteres no se forma nunca el halogenuro de arilo, ya que los fenoles no sufren reacciones de sustitución nucleófila aromática. La sustitución tiene lugar en el lado alquílico saturado.



### Pregunta de Elección Múltiple

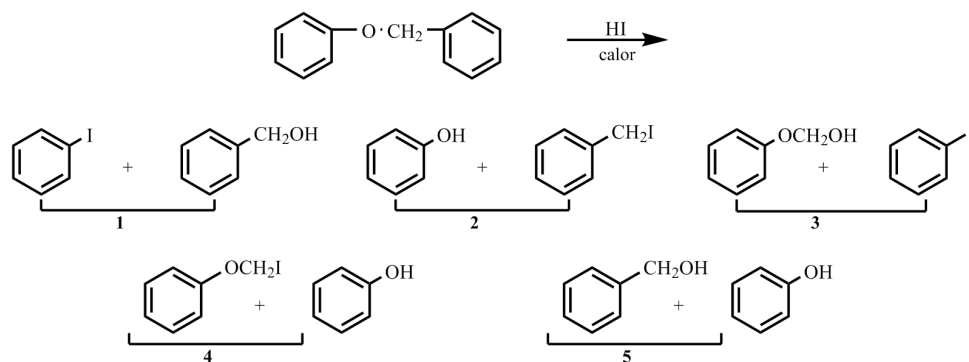
¿Qué mecanismo sigue la ruptura de éteres alquílicos 1° y 2°?

- S<sub>N</sub>1  
 S<sub>N</sub>2

En la ruptura del fenil metil éter con IH se obtiene

- Fenol y ioduro de metilo  
 Iodobenceno y metanol

¿Cuáles son los productos mayoritarios de la siguiente reacción?



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

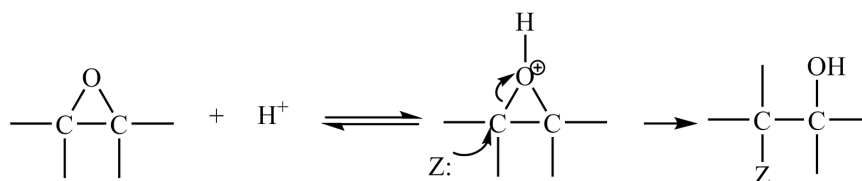
### A.2.2.b- Aperturas de epóxidos

La alta reactividad de los epóxidos se debe a la gran tensión que hay en el anillo C-O-C. Los ángulos de enlace en el anillo tienen un promedio de 60°, son considerablemente más pequeños de lo normal en un carbono tetraédrico.

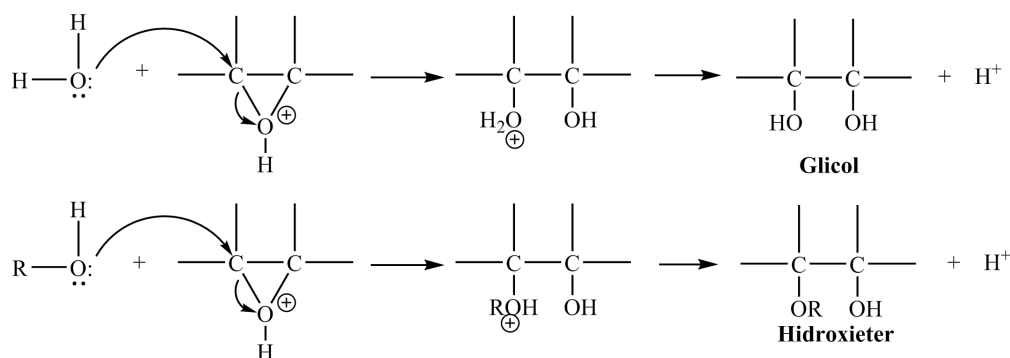
Los enlaces son más débiles que en un éter ordinario, y la molécula es menos estable.

La apertura de epóxidos puede estar catalizadas por ácidos, y por bases. Algunas de las reacciones más importantes son:

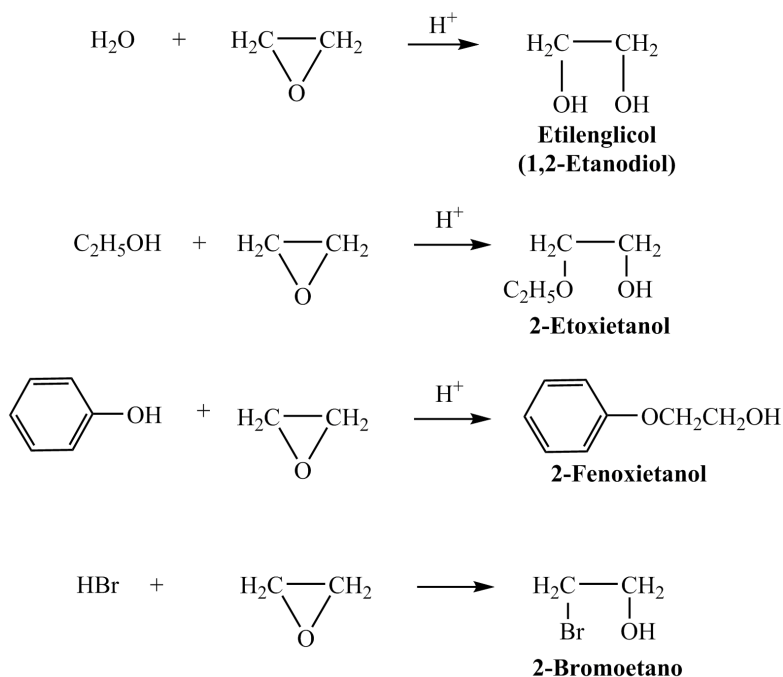
#### Apertura de epóxidos por catálisis ácida



Como los otros éteres, un epóxido puede convertirse por acción de un ácido en un epóxido protonado, que puede ser atacado por cualquier agente nucleófilo.

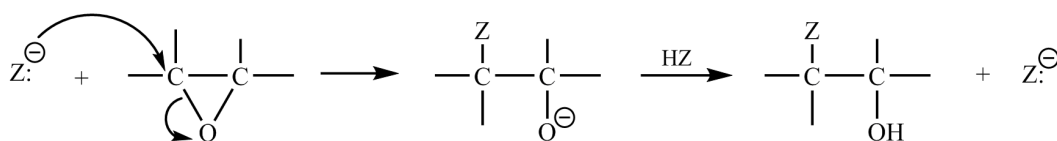


Una característica importante de las reacciones de epóxidos es la formación de compuestos que contienen dos grupos funcionales. Así la reacción con agua da lugar a un glicol; la reacción con un alcohol da lugar a un compuesto que es a la vez éter y alcohol.

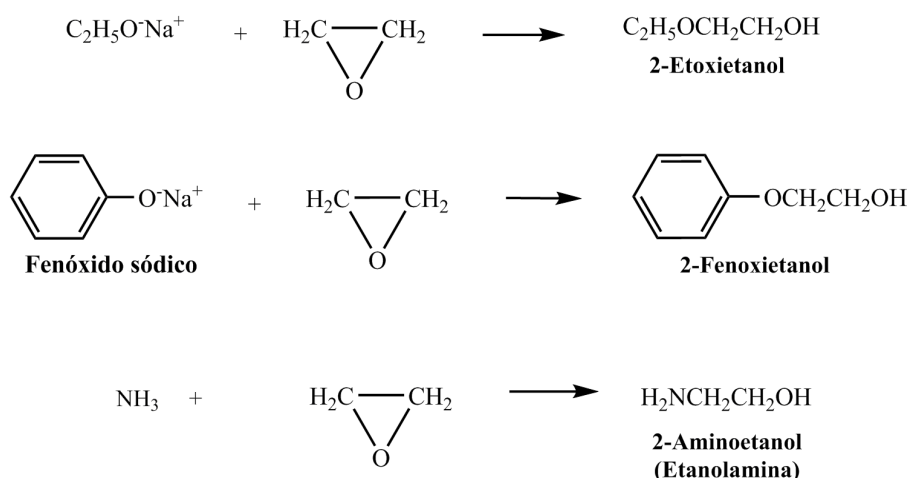


### Ruptura de epóxidos por catálisis básica

A diferencia de los éteres ordinarios, los epóxidos pueden ser rotos bajo condiciones alcalinas.

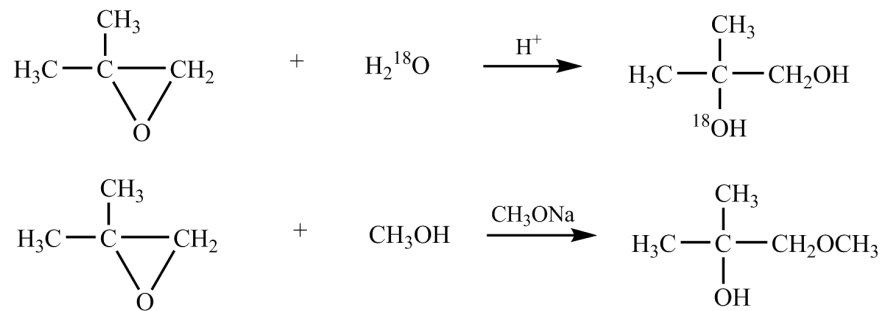


Aquí es el epóxido en sí mismo, no el epóxido protonado el que sufre el ataque del nucleófilo. La menor reactividad del epóxido no protonado es compensada con la mayor basicidad y la mayor fortaleza del agente nucleófilo: alcóxido, fenóxido....



### **Orientación de la apertura de los epóxidos**

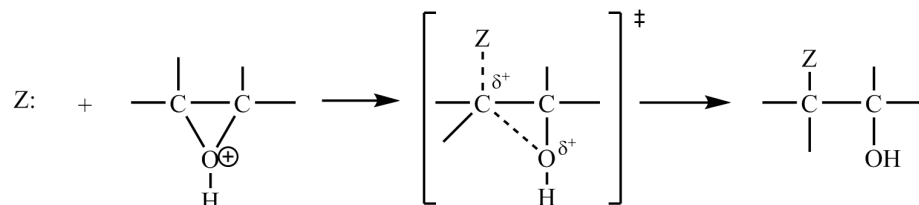
Hay dos átomos de carbono en un anillo de epóxido y, en principio, cada uno de esos carbonos puede sufrir un ataque nucleofílico. En un epóxido simétrico, como el óxido de etileno, los dos carbonos son equivalentes, y el ataque se produce al azar. Pero en un epóxido asimétrico los carbonos no son equivalentes, y el producto que se obtiene depende de cual tenga más preferencia por ser atacado. El carbono que será atacado depende principalmente de si la reacción es catálisis ácida o básica. Consideremos, dos reacciones del óxido de isobutileno:



El nucleófilo ataca al carbono más sustituido en la ruptura de catálisis ácida, y al menos sustituido en la ruptura de catálisis básica. El tipo de mecanismo involucrado en ambas reacciones es el S<sub>N</sub>2. La ruptura del enlace C-O y el ataque del nucleófilo se producen en un solo paso. En una reacción S<sub>N</sub>2 el carbono pierde electrones que se lleva el grupo saliente, y gana electrones procedentes del nucleófilo, y como resultado no se convierte en un apreciable estado de transición positivo o negativo; los factores electrónicos no son importantes, y los factores estéricos controlan la reactividad. Pero en la ruptura por catálisis ácida de un epóxido, el enlace C-O es débil debido a la tensión angular del anillo, y se ve aún más debilitado por la protonación: el grupo saliente es un hidroxilo alcoholico débilmente básico. El nucleófilo, por otra parte, es débil (agua, alcohol, fenol). Aunque en el estado de transición hay tanto ruptura como formación de enlaces, la ruptura de enlaces ha avanzado más que la formación; el grupo saliente se ha llevado los electrones en un grado mucho mayor con el que el nucleófilo los ha traído al carbono, con lo cual el carbono ha adquirido una carga positiva considerable.

El impedimento estereo, por otra parte, es relativamente poco importante, porque tanto el grupo saliente como el nucleófilo están lejos. La estabilidad del estado de transición está determinada principalmente por factores electrónicos, no por factores estéricos. Se puede decir que estas reacciones tienen un considerable carácter S<sub>N</sub>1. El ataque no se produce en el carbono menos sustituido, pero sí en el carbono que mejor puede estabilizar la carga positiva.

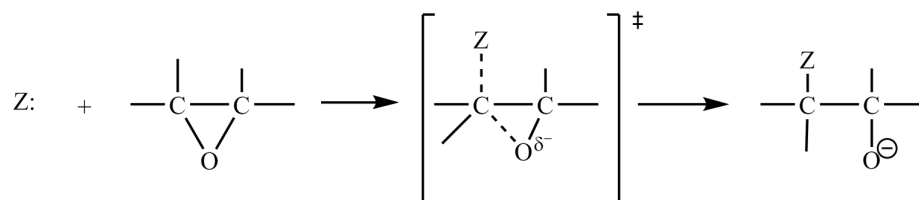
#### Ruptura S<sub>N</sub>2 catalizada por ácidos



el enlace se rompe en una extensión mayor de la que se forma lo que origina una carga parcial positiva sobre el carbono

En la ruptura por catálisis básica el grupo saliente es más débil, un oxígeno alcóxido fuertemente básico, y el nucleófilo es un nucleófilo bueno (hidróxido, alcóxido, fenóxido). La ruptura y formación de enlaces está casi equilibrada, y la reactividad está controlada un una forma más usual, por los factores estéricos. El ataque se produce sobre el carbono menos sustituido.

#### Ruptura S<sub>N</sub>2 catalizada por bases



La ruptura y formación de enlaces está equilibrada: no se desarrolla ninguna carga sobre el carbono

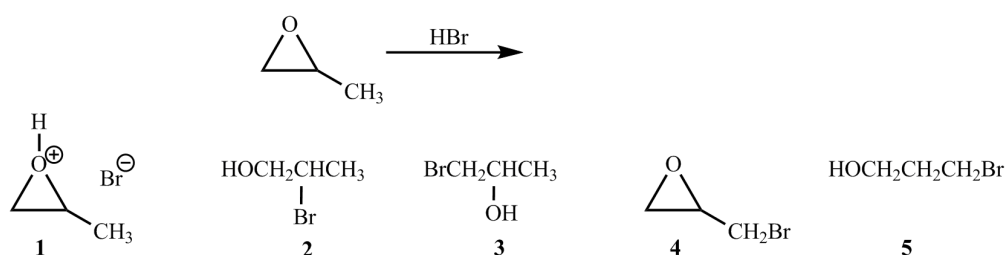


### Pregunta de Elección Múltiple

En la apertura de un epóxido asimétricamente sustituido en medio ácido, el ataque del nucleófilo se produce en

- el carbono menos sustituido
- el carbono mas sustituido
- los dos carbonos con la misma probabilidad

¿Cuál es el producto mayoritario en la siguiente reacción?



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

En la apertura en medio básico de epóxidos asimétricamente sustituidos el nucleófilo ataca en

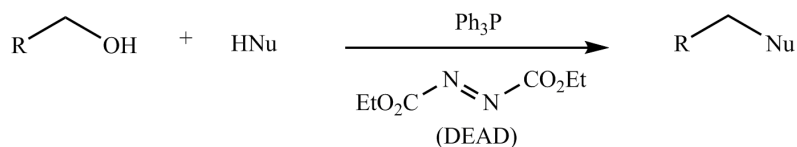
- el carbono más sustituido
- en cualquiera de los dos carbonos del epóxido
- el carbono menos sustituido

### BIBLIOGRAFÍA

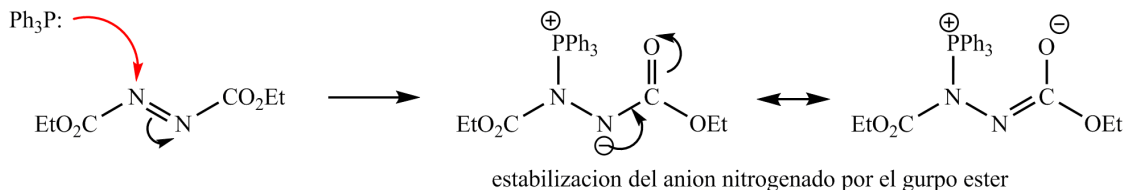
- Organic Chemistry, **J. McMurry**, 5ª ed., Brooks/Cole, 2000, tema 18: “Éteres y epóxidos, tioles y sulfuros”, pag. 708, -18.5 Reacciones de los éteres: ruptura ácida- pag 714.
- Organic Chemistry, **R.T. Morrison and R.N. Boyd**, 6ª ed., Prentice-Hall International, 1992, tema 13: “Cyclic Aliphatic Compounds”, -apertura de epóxidos-, pag 482.

### A.3.- REACCIÓN DE MITSUNOBU

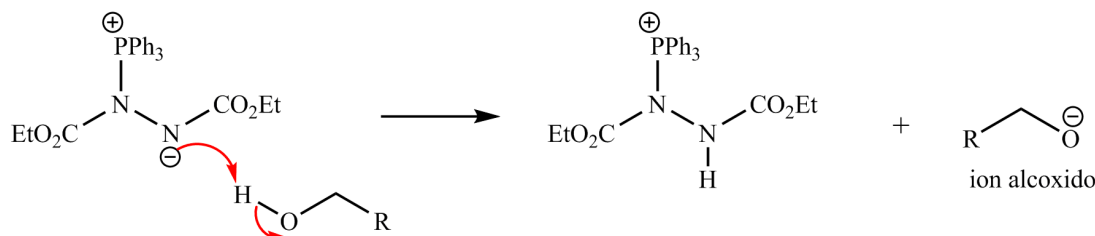
La reacción de Mitsunobu nos permite utilizar un alcohol directamente, sin necesidad de transformar el -OH en un buen grupo saliente, y llevar a cabo una reacción S<sub>N</sub>2. En esta reacción el alcohol es el electrofilo, y el nucleófilo puede ser cualquiera que elijamos. Además intervienen otros dos reactivos: la trifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P) y el azobisdicarbóxilato de dietilo (DEAD).



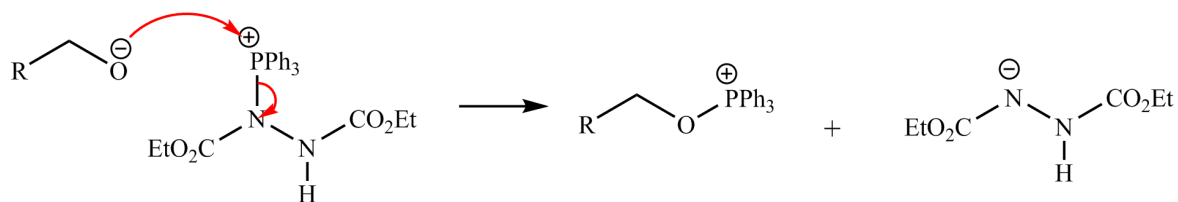
La fosfina se adiciona al débil enlace pi N=N para dar un anión estabilizado por uno de los grupos éster.



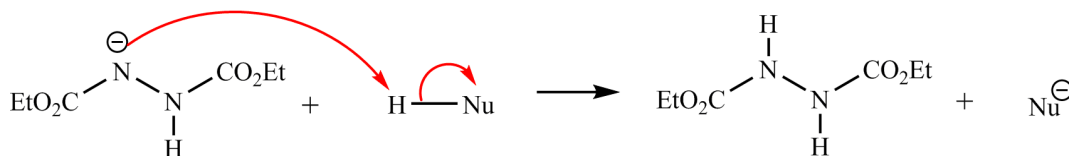
Este anión es suficientemente básico para arrancar un protón del alcohol y formar un alcóxido.



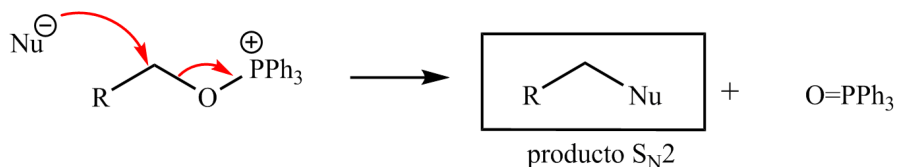
El alcóxido que se ha formado ataca al átomo de fósforo cargado positivamente y desplaza a un anión nitrogenado estabilizado con el grupo éster.



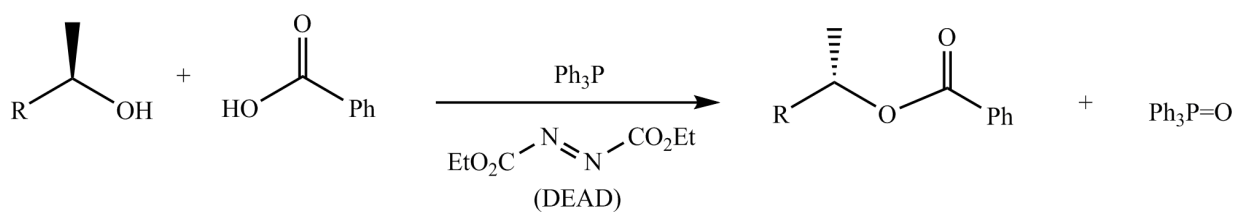
Este anión arranca un protón del nucleófilo.



Finalmente, este anión del nucleófilo ataca al derivado de fósforo del alcohol en un proceso S<sub>N</sub>2 con desplazamiento del óxido de fósforo como grupo saliente



La gran ventaja de la reacción de Mitsunobu es que permite sustituir un -OH por un nucleófilo con inversión de la configuración.



## BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **J. Clayden, N. Greeves, S. Warren and P. Wothers**, Oxford University Press, 2001, tema 17 "*Nucleophilic substitution at saturated carbon*", pag 407, -The leaving group (The Mitsunobu reaction is a modern SN<sub>2</sub> reaction using phosphorus chemistry)-, pag 431.



## A.4.- TRANSFORMACIONES HALUROS DE ALQUILO-TIOLES Y SULFUROS

### A.4.1.- Síntesis de tioles

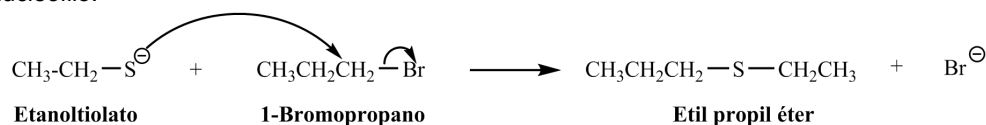
Los tioles pueden ser preparados vía reacción S<sub>N</sub>2 entre hidrosulfuro de sodio (NaSH) y un haluro de alquilo apropiado.



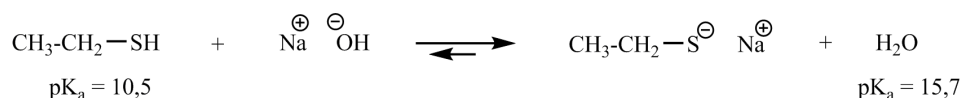
Esta reacción puede ocurrir incluso en sustratos secundarios sin competición de reacciones E2 porque el ion hidrosulfuro (HS<sup>-</sup>) es un excelente nucleófilo y una base débil.

### A.4.2.- Síntesis de sulfuros (tioéteres)

Los sulfuros o tioéteres, que son los análogos con azufre de los éteres, pueden obtenerse a partir de los tioles en reacciones de sustitución nucleófila análogas a la síntesis de Williamson de éteres, siguiendo un proceso S<sub>N</sub>2 utilizando ion tiolato como nucleófilo.

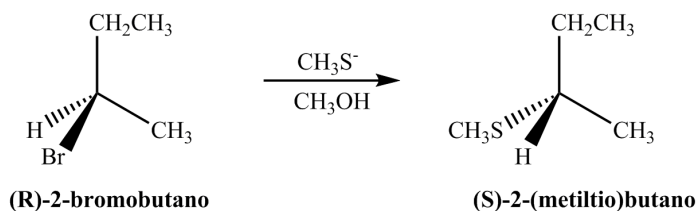


Los tioles son más ácidos que el agua, por lo tanto, los iones tiolato se generan fácilmente mediante la reacción de un tiol con hidróxido sódico acuoso.

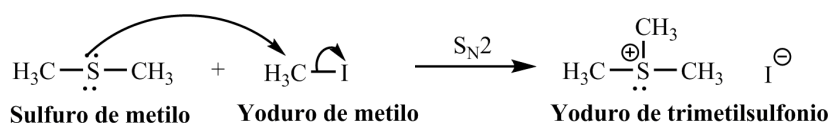


Al ser el azufre más voluminoso y más polarizable que el oxígeno sus electrones de valencia están retenidos con menos fuerza por el núcleo, ya que se encuentran en orbitales más distantes del mismo, por lo que los iones tiolato son incluso mejores nucleófilos que los iones alcóxido.

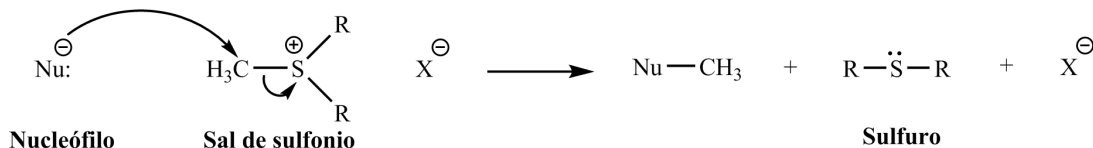
La reacción funciona bien con haluro de metilo y haluros de alquilo primarios. Los tiolatos son nucleófilos tan efectivos que los haluros de alquilo secundarios con frecuencia reaccionan para dar lugar a productos de sustitución S<sub>N</sub>2 con buenos rendimientos. Cuando el tiolato ataca a un centro quiral se produce inversión de la configuración.



Los sulfuros son nucleófilos relativamente fuertes y atacan a los haluros de alquilo no impedidos para dar lugar a sales de sulfonio.



Las sales de sulfonio son buenos agentes alquilantes debido a que el grupo saliente es un sulfuro neutro.

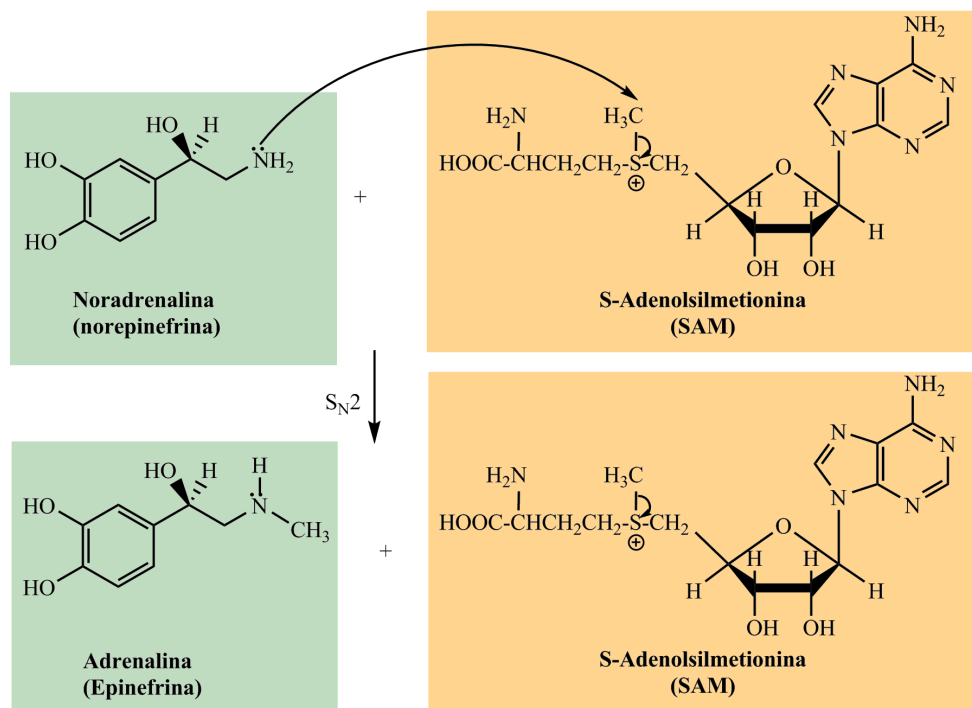


Las sales de sulfonio son agentes alquilantes comunes en los sistemas biológicos, por ejemplo, la activación de la metionina por parte del ATP transcurre a través de la sal de sulfonio S-adenosilmetionina (SAM), un agente metilante biológico.

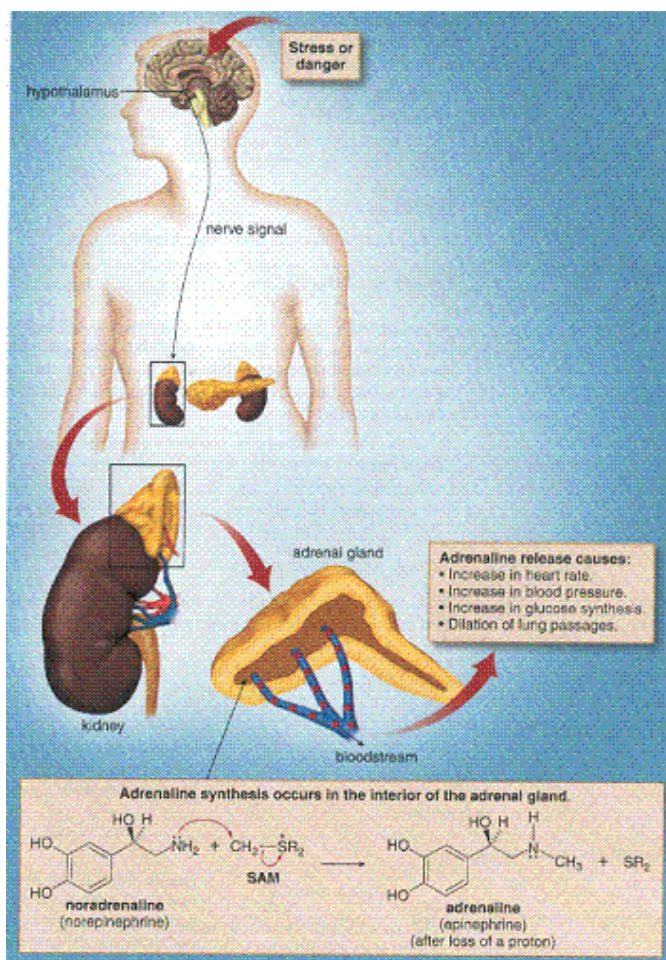
### Reacciones biológicas de sustitución

Quizás la sustitución biológica más común sea la metilación, que es la transferencia de un grupo -CH<sub>3</sub> de un dador a un nucleófilo. Un químico en su laboratorio escogería el CH<sub>3</sub>I para llevarla a cabo, pero los organismos vivos usan S-adenosilmetionina (SAM), una molécula compleja, como el dador biológico del grupo metilo. Puesto que el átomo de azufre de la S-adenosilmetionina tiene carga positiva (un ion sulfonio), es un excelente grupo saliente para los desplazamientos S<sub>N</sub>2 en el carbono del metilo.

Un ejemplo de esta metilación biológica es la síntesis biológica de la adrenalina a partir de norepinefrina, que se efectúa en la médula adrenal.



Desde el punto de vista químico, el  $\text{CH}_3\text{I}$  y la S-adenosilmetionina hacen lo mismo: transfieren un grupo metilo por una reacción  $S_N2$ .



Síntesis de adrenalina a partir de noradrenalina como respuesta al stress  
 Imagen tomada de *Organic Chemistry*, 3rd ed., Janice Gorzynski Smith, McGraw-Hill, 2011

**BIBLIOGRAFÍA**

- Organic Chemistry, **L. G. Wade, Jr**, 5<sup>a</sup> ed., Pearson Prentice Hall, 2004, tema 14: "*Éteres, epóxidos y sulfuros*", pag 600, -14.10 Sulfuros (tioéteres)- pag 616.
- Organic Chemistry, **Janice Gorzynski Smith**, 3<sup>o</sup> ed., McGraw-Hill, 2011, tema 7 "*Alkyl halides and Nucleophilic Substitution*", pag 228, -Applications: Useful S<sub>N</sub>2 Reactions- pag 250.
- Química Orgánica, **J. McMurry**, 5<sup>a</sup> ed., International Thomson Editores, 2001, tema 11: "*Reacciones de halogenuros de alquilo*", pag. 385, -11.16 Reacciones de sustitución en síntesis orgánica (Reacciones biológicas de sustitución)-, pag 426.



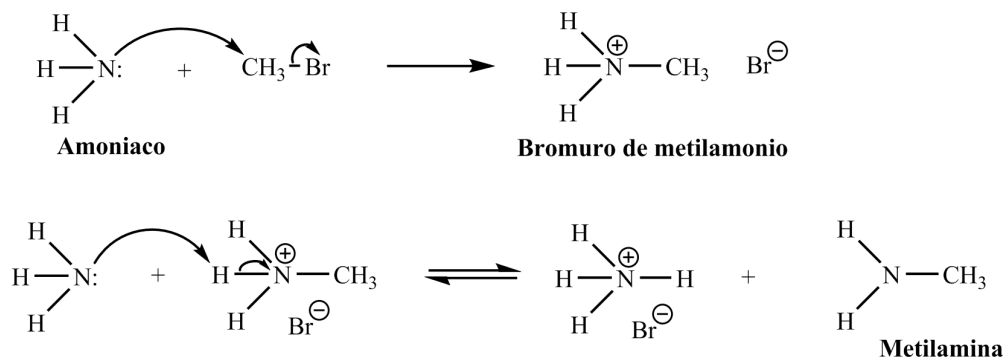
## A.6.- SÍNTESIS DE AMINAS

### A.6.1.- Por reacción de amoníaco, aminas o aniones nitrogenados

El nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, por eso las alquilaminas son más nucleófilas que los alcoholes. Existen diferencias entre los nucleófilos del nitrógeno y los del oxígeno:

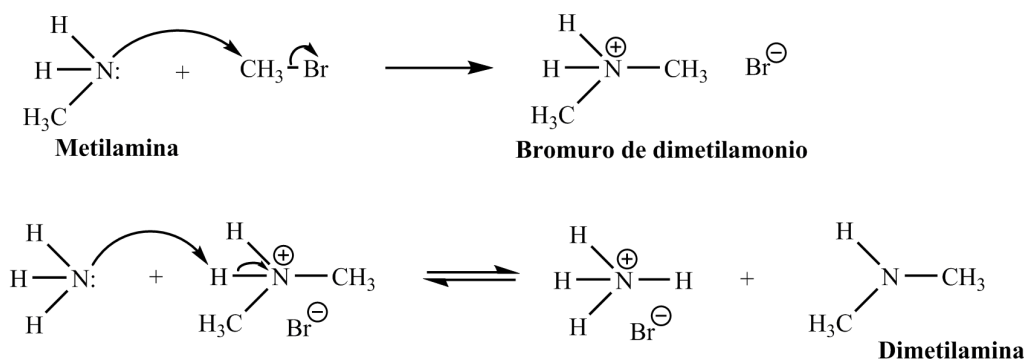
**El NH<sub>3</sub> y la alquilamina reaccionan fácilmente como moléculas neutras con los halogenuros de alquilo** en una reacción por un proceso S<sub>N</sub>2, mientras los nucleófilos del oxígeno han de convertirse en alcóxidos primero.

Al reaccionar un alquilo primario o secundario con amoníaco se produce una amina primaria, difícil de aislar ya que reacciona de nuevo con el halogenuro de alquilo.

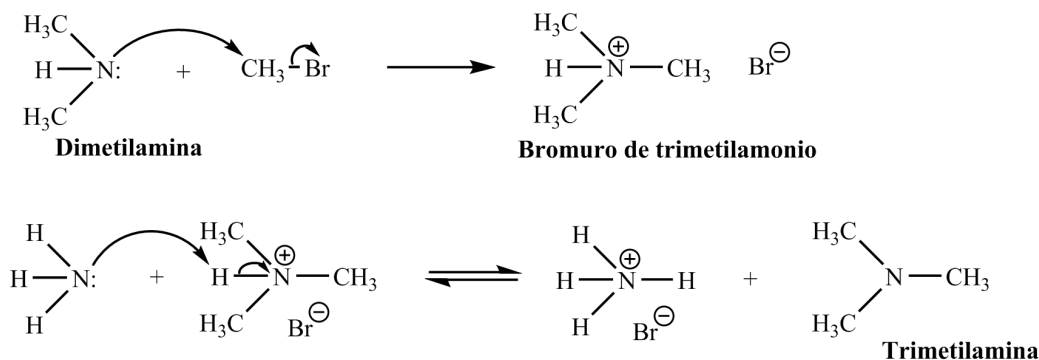


El producto inicial, la sal de amonio, no es nucleófila (carece de pares no electrónicos sobre el nitrógeno). Sin embargo, el intercambio de protones entre la sal y el amoníaco produce la metilamina, la cual ya posee un par de electrones solitario.

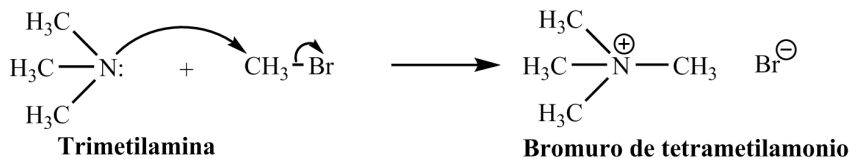
Dicha metilamina es un nucleófilo (tiene pares electrónicos) y reacciona con el CH<sub>3</sub>Br para formar bromuro de dimetilamonio.



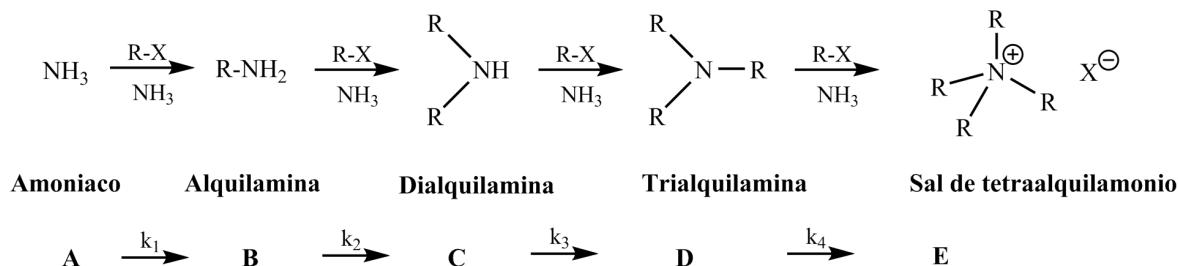
De modo que este mecanismo se repite hasta que se reemplazan todos los hidrógenos por metilos, para formar la trimetilamina.



La cual puede sufrir una reacción de sustitución al reaccionar con el bromuro de metilo y dar bromuro de tetrametilamonio; el cual no tiene hidrógenos, con lo que no se puede crear una amina nucleófila por desprotonación. En estas reacciones las transferencias de protones son muy rápidas.



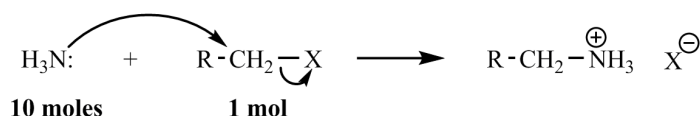
Un esquema general de lo anterior sería:



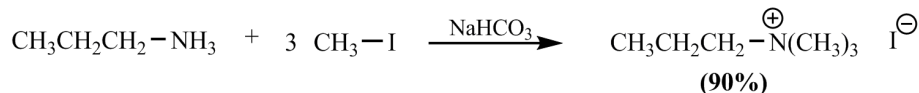
La conversión global se compone de cuatro etapas, cada una con su propia velocidad de reacción. La velocidad de estas reacciones de alquilación disminuye a medida que aumenta el grado de sustitución en el nitrógeno. Sin embargo, es difícil controlar la alquilación del nitrógeno para obtener sólo la amina primaria, secundaria o terciaria.

Algunas aplicaciones sintéticas de este método:

- Para conseguir la formación selectiva de un producto se han de controlar las condiciones de reacción. Por ejemplo, **para preparar aminas primarias** (RNH<sub>2</sub>) se podría emplear un exceso de amoníaco, ya que la concentración de éste permanece más alta que la del producto a lo largo de la reacción. Además la velocidad de alquilación del NH<sub>3</sub> es mucho mayor que la de la metilamina.



- **Para sales de tetraalquilamonio:** fuerte exceso de haluro de alquilo. Por ejemplo:



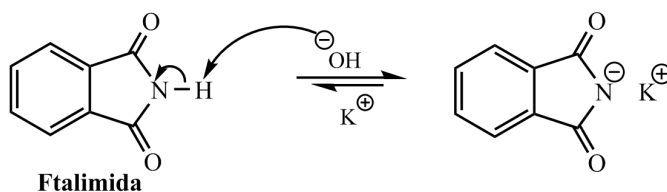
### Pregunta de Elección Múltiple

Al reaccionar un alquilo primario o secundario con amoníaco se produce una amina primaria que es difícil de aislar

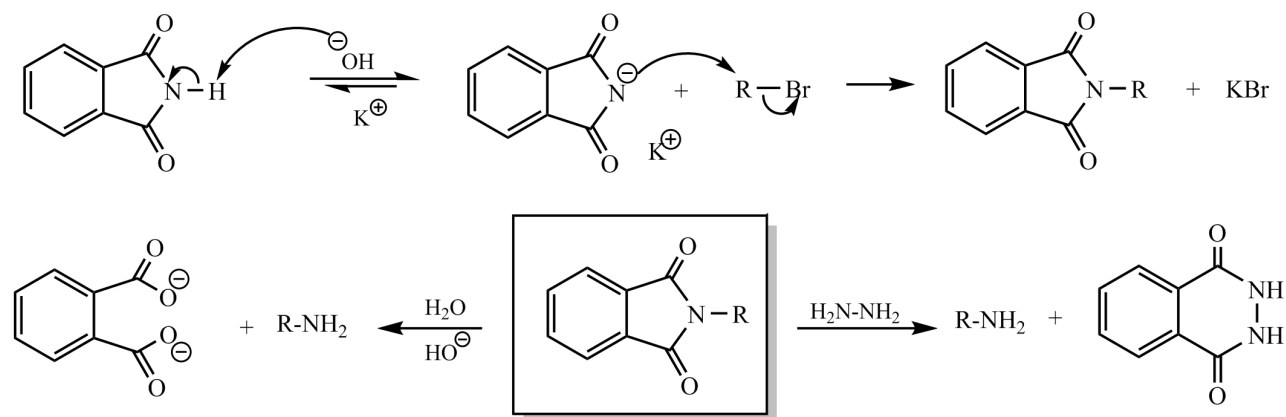
- porque reacciona de nuevo con el halogenuro de alquilo
- porque el amoníaco es muy buen nucleófilo
- porque hay un exceso de haluro de alquilo

#### A.6.2.- Síntesis de Gabriel

En la síntesis de Gabriel se emplea ftalimida en vez de NH<sub>3</sub>. El anión formado por desprotonación de ftalimida reacciona como nucleófilo en un desplazamiento S<sub>N</sub>2. En la ftalimida el N no es nucleofílico porque su par solitario está deslocalizado por el sistema de enlaces π. No obstante, su protón es ácido y por eso la ftalimida se desprotona con KOH para crear el anión.

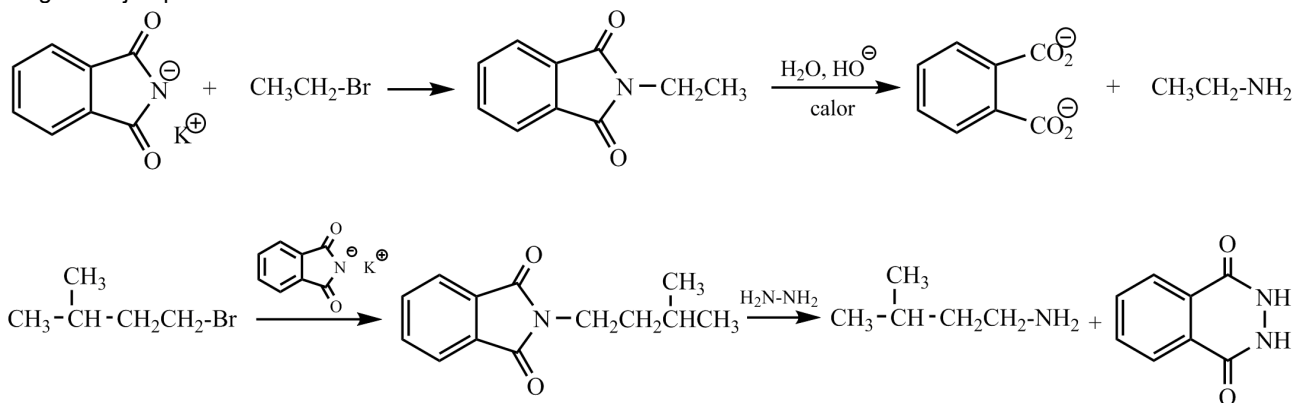


El anión ftalimida se comporta como nucleófilo cuando ataca a un halogenuro de alquilo (RX) o a un tosilato (ROTs) primario o secundario, con terciario daría fundamentalmente el producto de eliminación.



La reacción de la N-alquilftalimida con hidrazina ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ ), libera la amina primaria. La dificultad para controlar la alquilación de una amina sencilla se evita en la síntesis de Gabriel con la construcción de un sistema en el cual el producto no sufre con facilidad la reacción que le dio origen.

Algunos ejemplos son:



### Pregunta de Elección Múltiple

La síntesis de Gabriel permite la obtención

- Aminas terciarias
- Aminas primarias
- Aminas secundarias

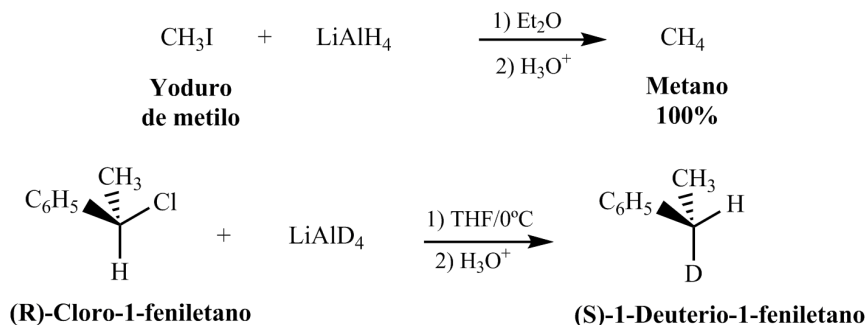
### BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at  $\text{sp}^3$ -Hybridized Carbon", pag. 385.

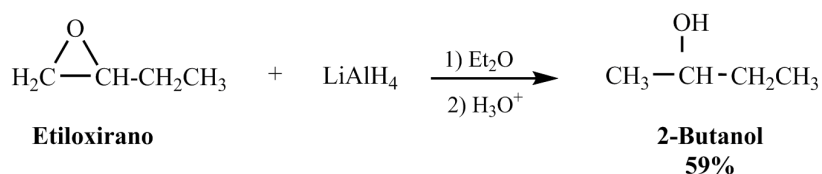
**A.7.- PROCESOS DE REDUCCIÓN MEDIANTE REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA****A.7.1.- Reacciones de hidrogenolisis por acción de iones hidruro**

Permite convertir un grupo funcional en un hidrocarburo.

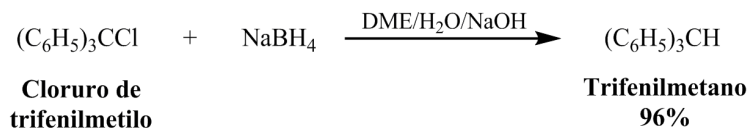
El proceso sigue un mecanismo S<sub>N</sub>2 y transcurre normalmente con una inversión de configuración.



Los epóxidos, se abren produciendo alcoholes. En esta reacción S<sub>N</sub>2, el hidruro ataca sobre el átomo de carbono menos impedido.



La utilidad del hidruro de litio y aluminio queda limitada cuando existen en la molécula otros grupos que también podrían reducirse. El borohidruro sódico es una fuente de hidruro menos reactiva que resulta de utilidad con halogenuros bencílicos y terciarios y con tosilatos.

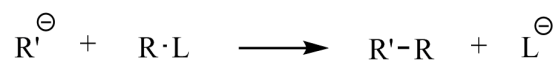
**BIBLIOGRAFÍA**

- Química Orgánica, **Stanley H. Pine, J.B. Hendrickson, D. J. Cram and G. S. Hammond**, 4<sup>a</sup> ed (2<sup>a</sup> ed en español), MacGraw-Hill, 1982, tema 9: "Sustituciones Nucleófilas sobre Carbono Saturado", pag. 389, -9.9 Hidruro como nucleófilo-, pag 454.



## B.- Procesos que implican modificación del esqueleto carbonado

Las reacciones que forman enlaces C-C son de gran importancia en síntesis orgánica porque son capaces de convertir compuestos orgánicos en otros de mayor tamaño. La formación de un nuevo enlace C-C mediante una reacción S<sub>N</sub>2 requiere un carbanión como nucleófilo.



Los carbaniones son nucleófilos fuertes y bases fuertes y reaccionan por un mecanismo S<sub>N</sub>2. Se obtienen buenos rendimientos de productos de sustitución sólo con haluros o tosilatos primarios. Con sustratos secundarios y terciarios dan fundamentalmente productos de eliminación.

Uno de los métodos más comúnmente usado para preparar carbaniones consiste en la abstracción de un protón a partir de un carbono por una base fuerte en una reacción de tipo ácido-base.



### Pregunta de Elección Múltiple

Los carbaniones son

- Nucleófilos fuertes y bases fuertes
- Nucleófilos fuertes y bases débiles
- Nucleófilos débiles y bases débiles
- Nucleófilos débiles y bases fuertes

Los carbaniones intervienen en procesos

- S<sub>N</sub>1
- S<sub>N</sub>1 y S<sub>N</sub>2
- S<sub>N</sub>2

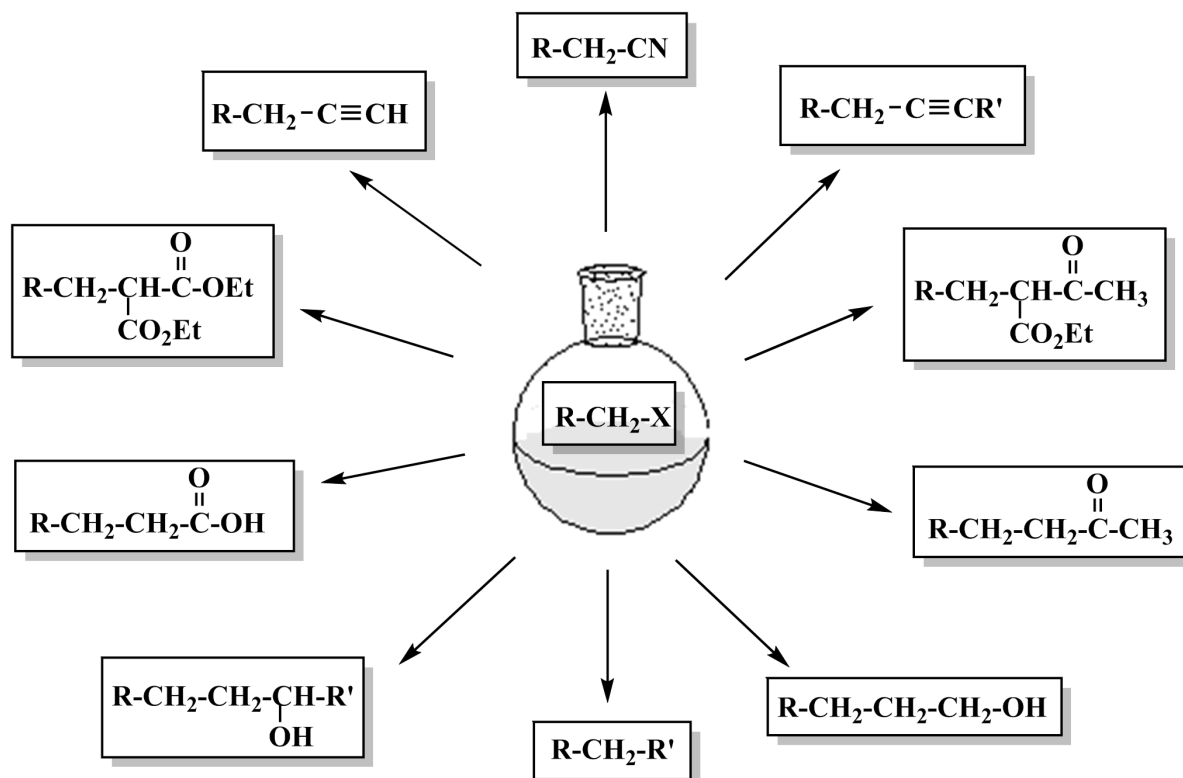
Vamos a centrarnos en las siguientes reacciones de sustitución nucleófila que dan lugar a nuevos enlaces C-C:

B.1.- Síntesis de nitrilos

B.2.- Reacciones con acetiluros metálicos

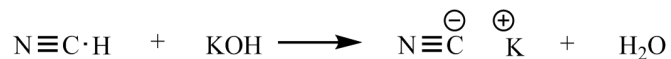
B.3.- Reacciones de sustitución nucleófila con carbaniones

B.4.- Reacciones de sustitución nucleófila con compuestos organometálicos

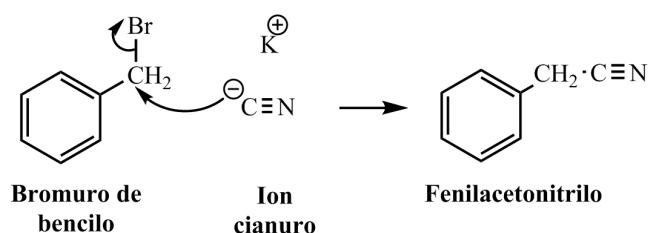


## B.1.- SÍNTESIS DE NITRILOS

El HCN es tóxico, soluble en H<sub>2</sub>O y gaseoso a temperatura ambiente. Por esto es preferible usar sales estables, como el cianuro de potasio o sodio, las cuales aunque tóxicas, son sólidos no volátiles. De este modo:



Los aniones cianuro son buenos nucleófilos, y reaccionan con halogenuros de alquilo y ésteres sulfónicos con formación de enlaces C-C.



Es un método para alargar la cadena carbonada en un átomo de carbono; además de introducir un grupo nitrilo que se puede transformar en otros grupos funcionales.



### Pregunta de Elección Múltiple

La reacción con ion cianuro es un método que permite alargar la cadena carbonada en

- 1 átomo de carbono
- 2 átomos de carbono
- 3 átomos de carbono

### BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at sp<sup>3</sup>-Hybridized Carbon", pag. 385.



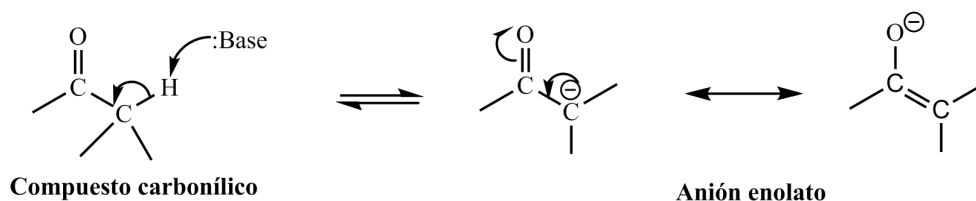
### B.3.- REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA CON CARBANIONES

El aumento de acidez de los compuestos β-dicarbonílicos es debido a que el anión enolato resultante está estabilizado por deslocalización de la carga negativa sobre dos grupos carbonilo.

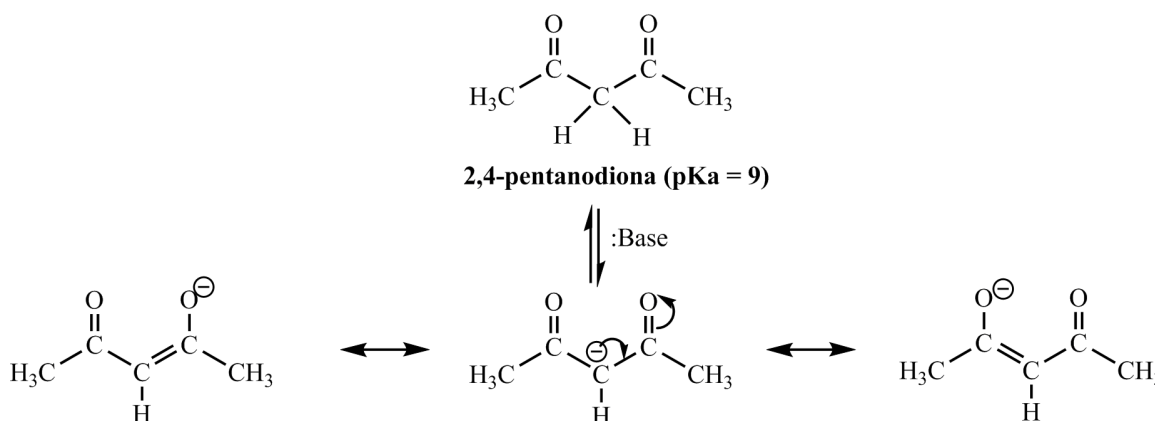
Como ya se ha indicado la sustitución mediante un nucleófilo del carbono es uno de los métodos principales para la construcción de nuevos esqueletos carbonados.

También hemos visto que una de las maneras de obtener carbaniones era por abstracción de un protón unido a un carbono por acción de una base. Tanto la velocidad de desprotonación como la estabilidad del carbanión resultante están favorecida por la presencia de sustituyentes que puedan estabilizar la carga negativa.

Los aldehídos, cetonas y derivados de ácido carboxílico (ésteres, amidas, etc.) que tiene protones en el carbono en α respecto al grupo carbonilo pueden ser desprotonados para formar aniones que reciben el nombre de aniones enolato.



La formación de aniones enolato es relativamente simple cuando dos grupos adyacentes pueden estabilizar la carga negativa. Estos compuestos se dice que tiene metilenos activos.



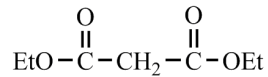
En la siguiente tabla se indica las constantes de acidez para algunos compuestos β-dicarbonílicos.

Sustrato	Nombre	pK <sub>a</sub>
CH <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Malonato de dietilo (éster malónico)	13
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Acetoacetato de etilo (éster acetoacético)	11
(CN) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Malononitrilo (dicianometano)	11
(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-Pentanodiona (acetilacetona)	9
NCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cianoacetato de etilo	9
(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Dinitrometano	4



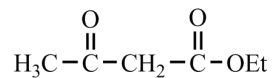
## Pregunta de Elección Múltiple

¿Cuál es el nombre del compuesto que se indica?



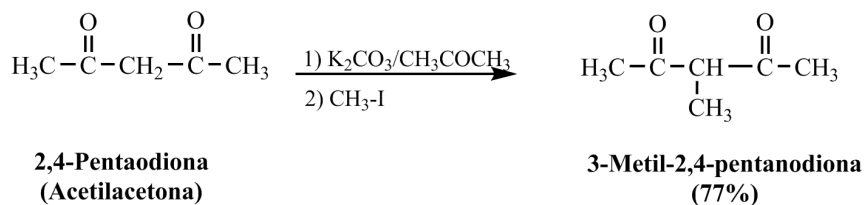
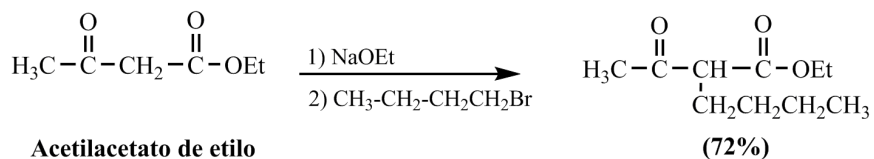
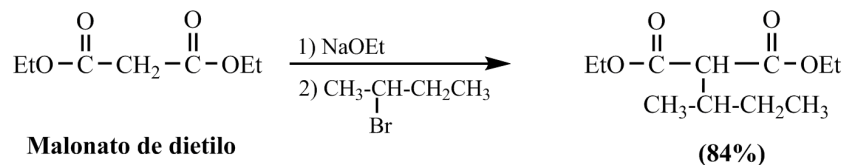
- Acetoacetato de etilo
- Cianoacetato de etilo
- Malonato de dietilo

¿Cuál es el nombre del compuesto que se indica?



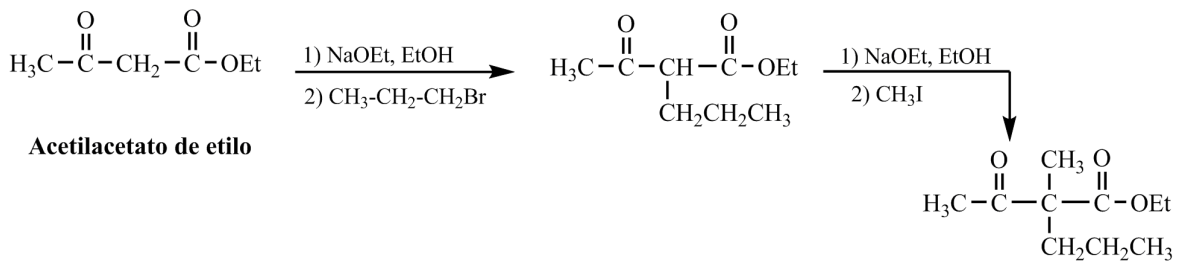
- Acetilacetona
- Acetoacetato de etilo
- Malonato de dietilo
- Cianoacetato de etilo

Cuando el sustrato es un éster se utiliza para la formación del enolato el alcóxido correspondiente a la porción alcohólica del éster



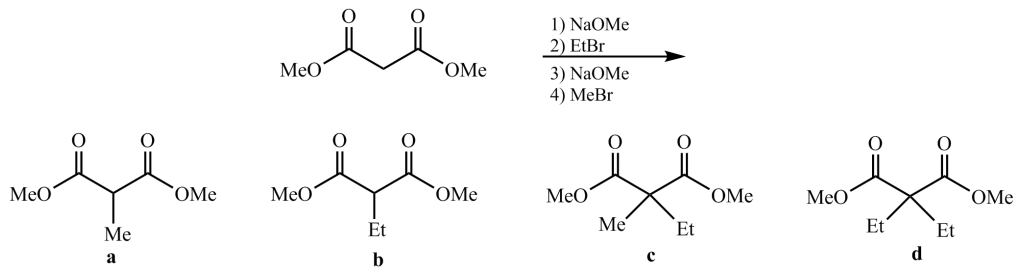
Cuando existen dos átomos de hidrógeno ácidos sobre el mismo carbono son posibles la mono- y la dialquilación. El control de las cantidades de reactivos permite llevar a cabo la dialquilación con el mismo reactivo o dos monoalquilaciones sucesivas con dos agentes alquilantes diferentes.





### Pregunta de Elección Múltiple

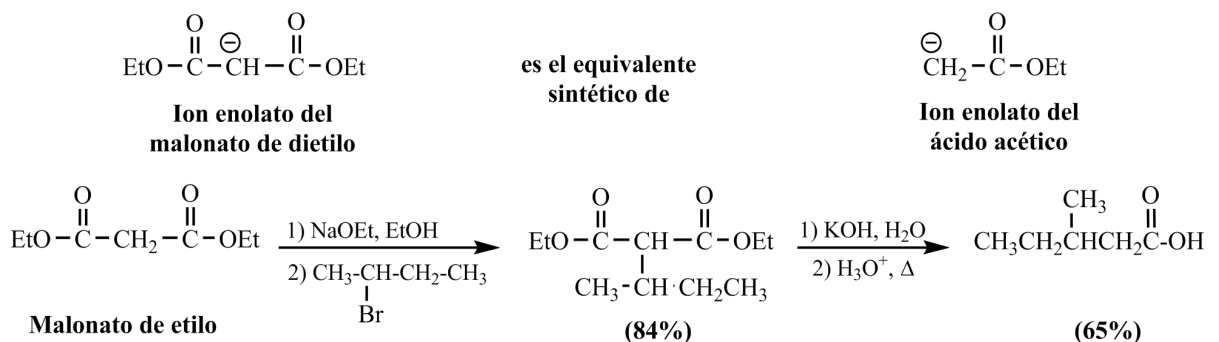
¿Qué producto se obtiene en la reacción que se indica?



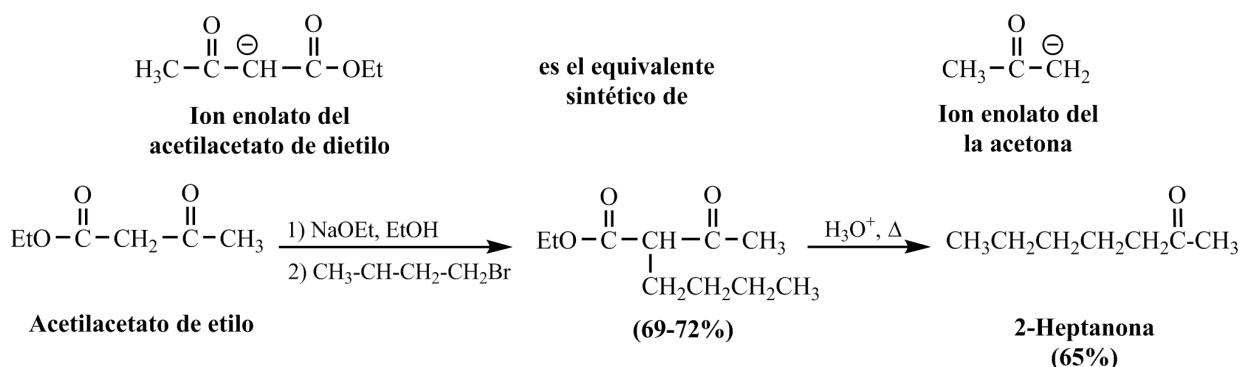
- a  
 b  
 c  
 d

La descarboxilación del producto alquilado amplía las posibilidades sintéticas de las reacciones de alquilación de enolatos.

La descarboxilación de ésteres malónicos da ácidos acéticos sustituidos, se dice que el malonato de dietilo es el equivalente sintético del ácido acético:



La descarboxilación de ésteres acetilacéticos da metilcetonas sustituidas, se dice que el acetilacetato de etilo es el equivalente sintético de la acetona:





### Pregunta de Elección Múltiple

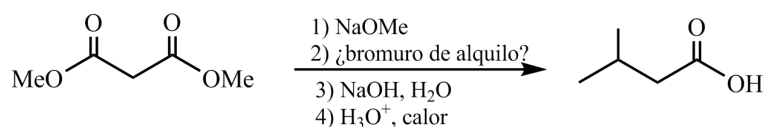
El acetilacetato de etilo se dice que es el equivalente sintético de

- la acetona
- el ácido acético
- el acetato de etilo
- la 2-butanona

El malonato de dietilo se dice que es el equivalente sintético de

- la acetona
- el acetato de etilo
- el ácido acético
- la 2-butanona

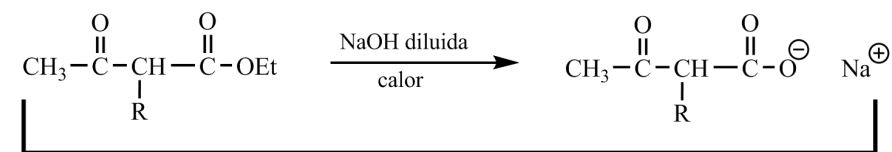
¿Qué haluro de alquilo de los que se indica será la elección adecuada para la siguiente síntesis ?



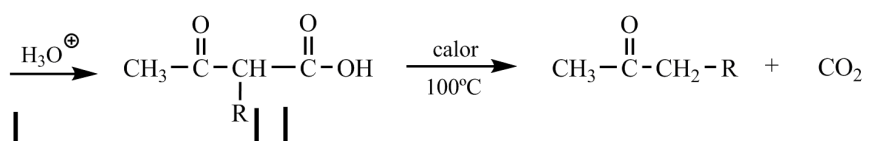
- Bromuro de isopropilo
- Bromuro de metilo
- Bromuro de isobutilo
- Bromuro de n-propilo
- Bromuro de etilo

Se utilizan dos métodos alternativos para efectuar la descarboxilación:

- Saponificación del éster seguida de calefacción en medio ácido



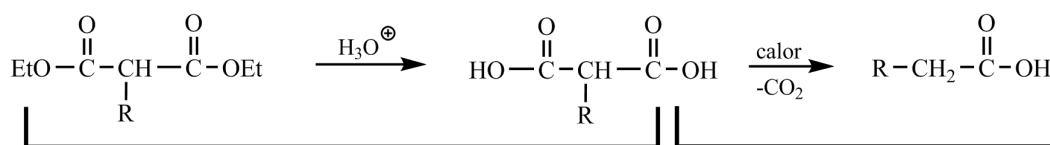
Hidrólisis básica del éster



Acidificación

Descarboxilación del β-cetoácido

- Calefacción del éster en ácido diluido



Hidrólisis ácida del éster

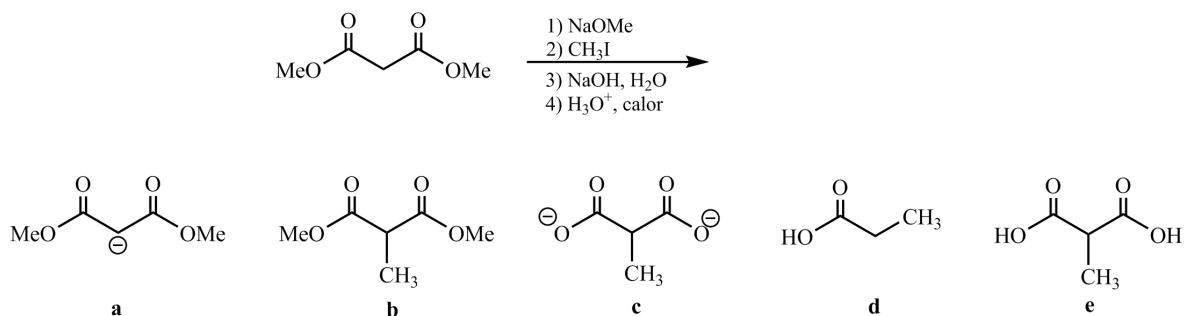
Descarboxilación del β-cetoácido





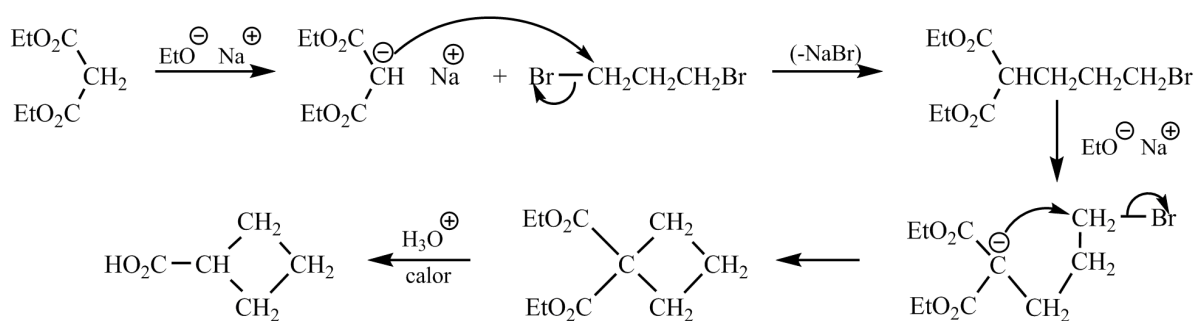
### Pregunta de Elección Múltiple

¿Qué producto esperarías obtener en la siguiente reacción?



- a
- b
- c
- d
- e

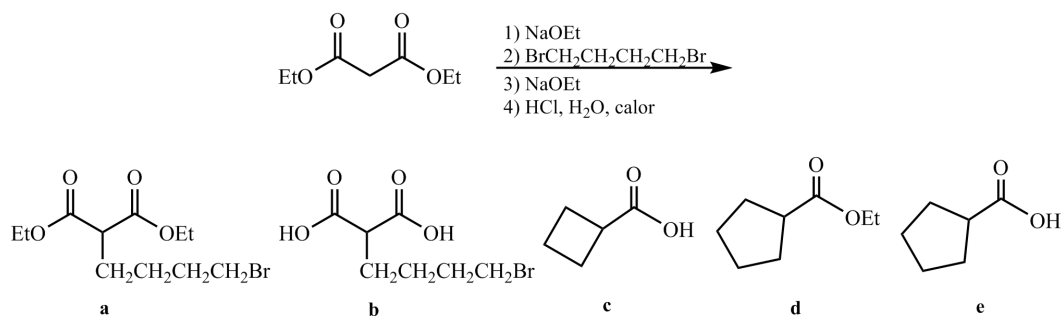
La dialquilación de un anión enolato mediante la utilización de un dihalogenoalcano constituye una excelente ruta hacia compuestos cíclicos. El segundo paso es una alquilación intramolecular y se encuentra favorecida respecto a la reacción con una segunda molécula de anión.





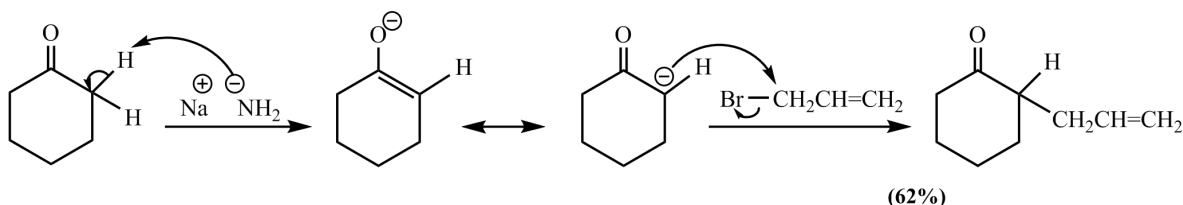
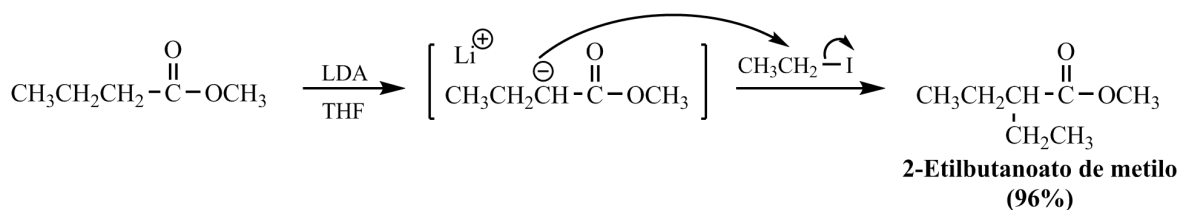
## Pregunta de Elección Múltiple

¿Cuál es el producto principal de la reacción que se indica?



- a  
 b  
 c  
 d  
 e

Incluso los compuestos que tienen un solo grupo promotor de acidez pueden también alquilarse. Es necesario utilizar una base suficientemente fuerte para convertir todo el sustrato en anión y añadir luego el agente alquilante. En estos casos se suele utilizar diisopropilamido de litio (LDA), que es una base muy fuerte e impedida estéricamente.

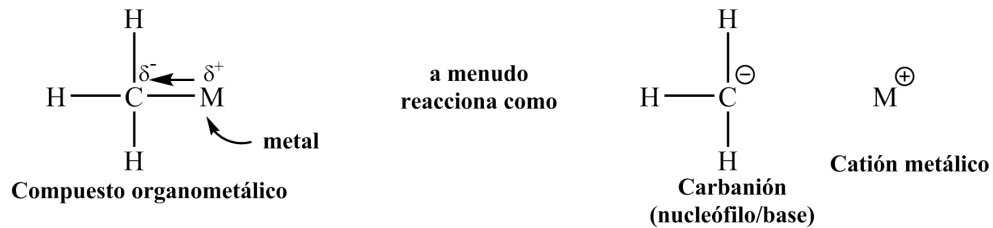


## BIBLIOGRAFÍA

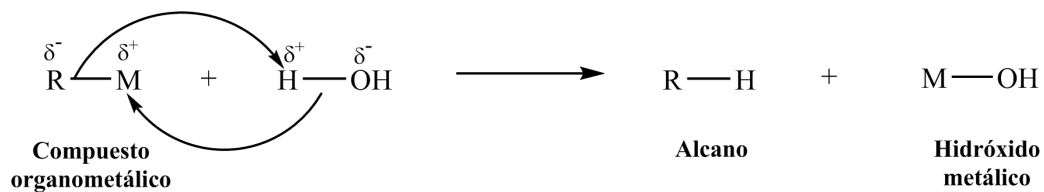
- Química Orgánica, **Stanley H. Pine, J.B. Hendrickson, D. J. Cram and G. S. Hammond**, 4<sup>a</sup> ed (2<sup>a</sup> ed en español), MacGraw-Hill, 1982, tema 9: "Sustituciones Nucleófilas sobre Carbono Saturado", pag. 389, -9.8 Carbono como nucleófilo-, pag 443.
- Organic Chemistry, **J.M. Hornback**, Brooks/Cole Publishing Company, 1998, tema 16: "Enolate and Other Carbon Nucleophiles" -(16.2 Enols and Enolate Anions, 16.3 Alkylation of Enolate Anions, 16.4 Alkylation of More Stabilize Anions)-, pag 752, 755, 759.

## B.4.- REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA CON COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

En los compuestos organometálicos debido a que el metal es menos electronegativo que el carbono, el enlace está polarizado en la dirección opuesta a la de la mayoría de los compuestos orgánicos, es decir, el extremo negativo del dipolo está sobre el carbono y el extremo positivo sobre el metal. Aunque el enlace carbono-metal es covalente, muchos compuestos organometálicos reaccionan como si fueran carbaniones y son útiles como nucleófilos del carbono.



Los organometálicos más frecuentemente utilizados son los **organomagnésicos** o **reactivos de Grignard** y los **organolíticos**. Estos compuestos además de nucleófilos fuertes son también bases fuertes y reaccionan con cualquier compuesto que tenga un hidrógeno unido a un átomo electronegativo tales como oxígeno, nitrógeno, o azufre mediante reacciones ácido-base. En presencia de agua, sufren hidrólisis, a menudo violenta, por lo tanto deben ser utilizados en condiciones anhidras.

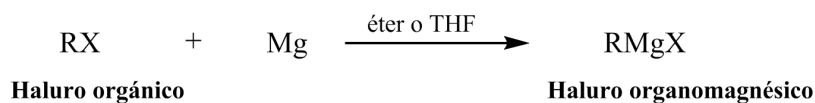


### Pregunta de Elección Múltiple

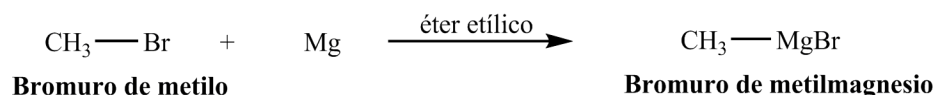
Los organomagnésicos y los organolíticos son:

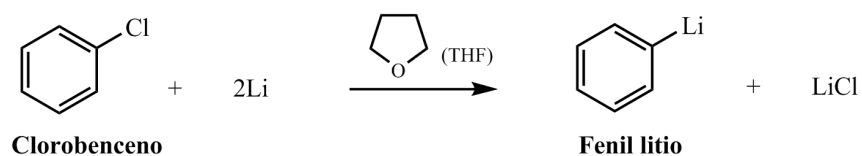
- Nucleófilos débiles y bases débiles
- Nucleófilos débiles y bases fuertes
- Nucleófilos fuertes y bases fuertes
- Nucleófilos fuertes y bases débiles

Los **organolíticos** y los **organomagnésicos** se forman por tratamiento de un halogenuro de alquilo con un metal en éter o THF como disolventes.



R = grupo metilo o alquilo 1°, 2° o 3°, grupo cicloalquilo, alquenilo o arilo





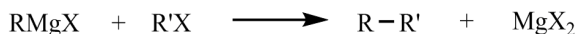
Los átomos metálicos de los compuestos de organomagnesio y organolitio se coordinan bien con los átomos de oxígeno de los éteres por lo que el tetrahidrofurano (THF) o el éter etílico son buenos disolventes para formar organometálicos y para sus reacciones posteriores.

### BIBLIOGRAFÍA

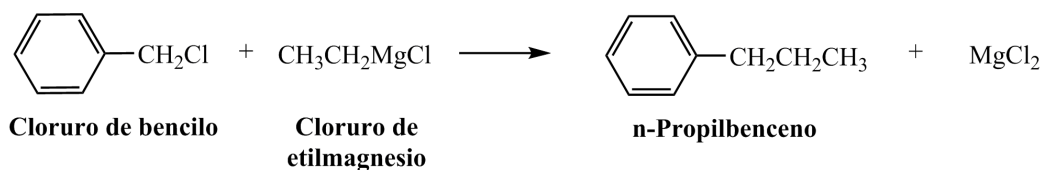
- Organic Chemistry, **T.W. G. Solomons and C.B. Fryhle**, 10<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, 2011, tema 12: "Alcohols from Carbonyl Compounds: Oxidation-Reduction and Organometallic Compounds", pag. 548, -12.6 Preparation of Organolithium and Organomagnesium Compounds-, pag 562.
- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at  $sp^3$ -Hybridized Carbon", pag. 385.
- Química Orgánica, **Francis A. Carey**, 3<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, 1999, tema 14: "Compuestos organometálicos", pag 501, -14.3 Preparation de los Compuestos Organolíticos-, pag 502, -14.4 Preparación de los compuestos Organomagnésicos: Reactivos de Grignard-, pag 504.

**B.4.1.- Aplicación a la síntesis de hidrocarburos****Reacción de Grignard:**

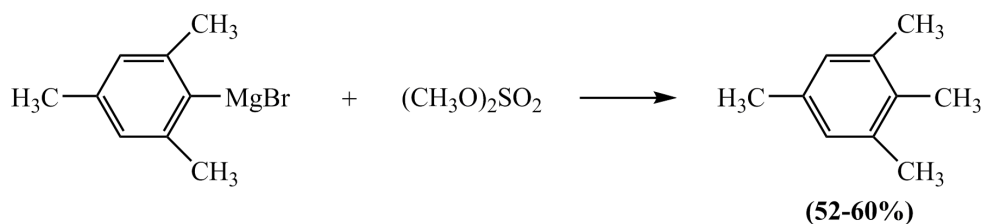
Estos reactivos son útiles para la prolongación de cadenas hidrocarbonadas.



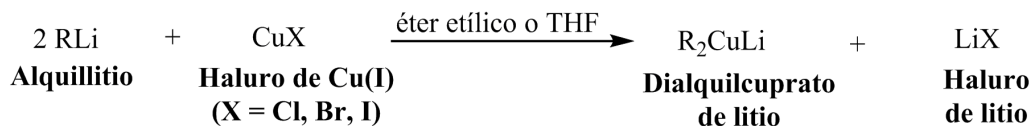
Un reactivo de Grignard tiene cierto carácter de carbanión y aunque no reacciona con la mayoría de los halogenuros de alquilo, sí lo hace con los más «activos» como los de metilo, alilo o de bencilo.



También se producen alquilaciones con reactivos de Grignard sintéticamente útiles con sulfatos y sulfonatos de alquilo.

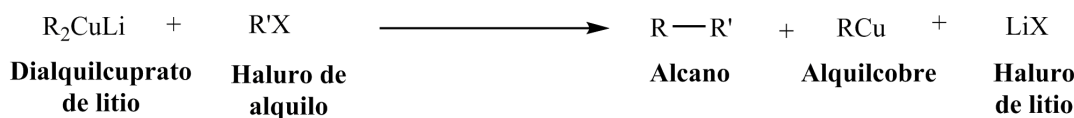
**Reacción con dialquilcupratos de litio:**

El reactivo organocúprico más utilizado es el dialquilcuprato de litio, que se obtiene por transmetalación, es decir, por reacción de un compuesto órganometálico con una sal inorgánica, en la cual el sustituyente carbonado se transfiere de un metal a otro.

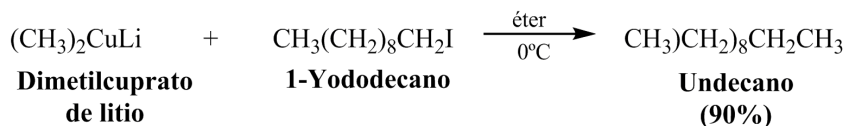


Los organocupratos más utilizados son aquellos en los que el grupo alquilo es primario.

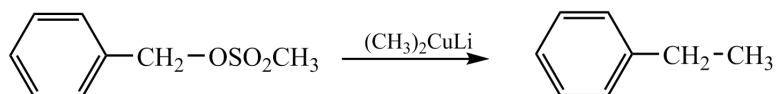
Los dialquilcupratos de litio reaccionan con los haluros de alquilo para dar alcanos.



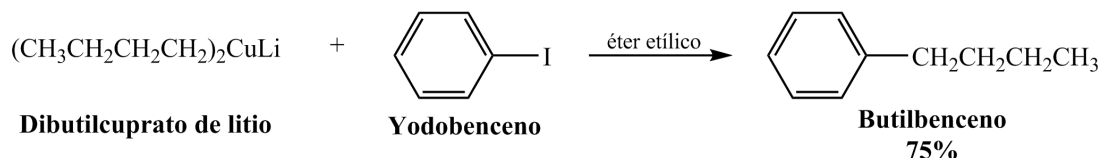
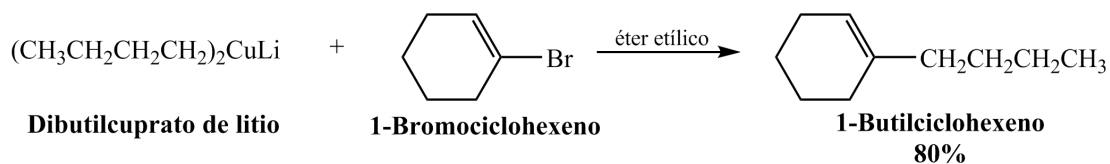
Los haluros de alquilo primarios, especialmente los yoduros, son los mejores sustratos.



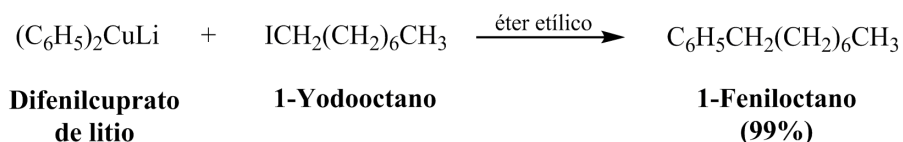
Los ésteres *p*-toluensulfonato son sustratos adecuados y son algo más reactivos que los haluros.



Estos organocupratos reaccionan también con haluros de vinilo y de arilo a pesar de que estos compuestos son muy poco reactivos frente al ataque nucleófilo.



Los diarilcupratos de litio se preparan de la misma forma que los dialquilcupratos de litio y sufren reacciones comparables con los haluros de alquilo primario:



### Pregunta de Elección Múltiple

La reacción de dialquilcupratos de litio con haluros de alquilo permiten la obtención de

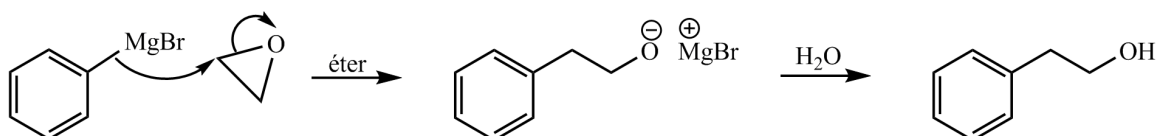
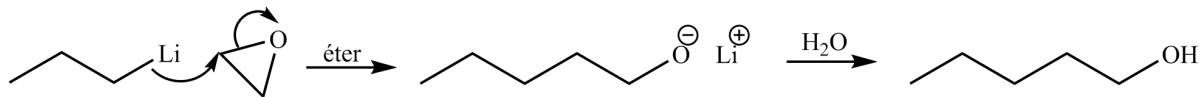
- Alcanos
- Alcoholes
- Alquenos
- Haluros de alquilo

### BIBLIOGRAFÍA

- Química Orgánica, **Francis A. Carey**, 3<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, 1999, tema 14: "Compuestos organometálicos", pag. 501, -Síntesis de alcanos que utilizan reactivos organocúpricos-, pag 515.

**B.4.2.- Aplicación a la síntesis de alcoholes**

Los compuestos organolíticos y organomagnésicos atacan nucleofílicamente a uno de los carbonos del epóxido y debido a que el anillo está altamente tensionado se rompe formando un nuevo enlace carbono-carbono y un alcóxido metálico. La posterior acidificación produce el alcohol.

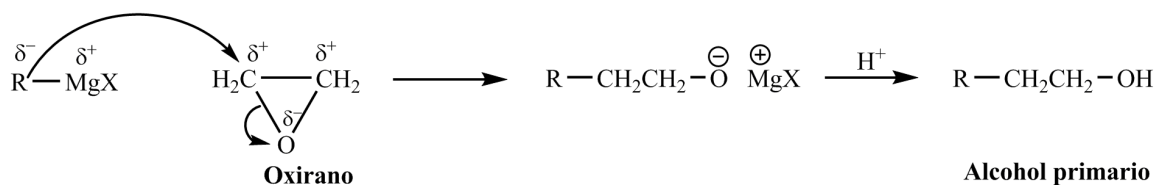


Permite la síntesis de un alcohol a partir un compuesto de organolitio o de Grignard y un epóxido.

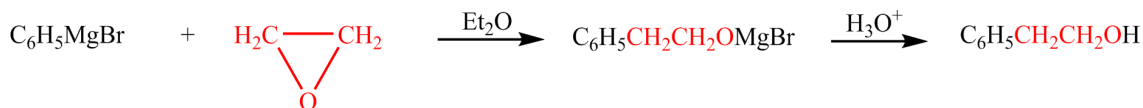
Y como el reactivo de Grignard se puede obtener de la siguiente manera:



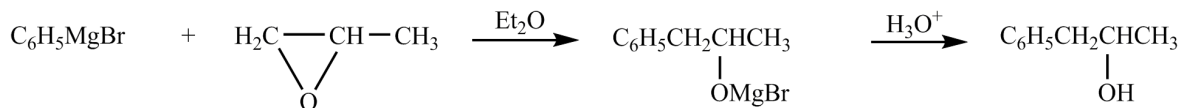
Este método nos permite extender la cadena en dos o más eslabones.



Por ejemplo:



Con epóxidos asimétricamente sustituidos el ataque del reactivo de Grignard se produce en el carbono menos sustituido, formándose el alcohol más sustituido.



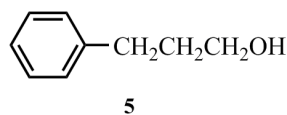
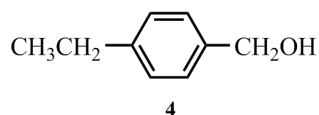
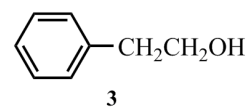
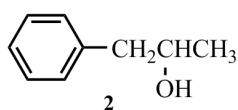
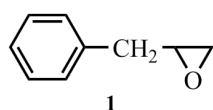
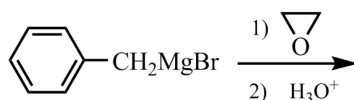


### Pregunta de Elección Múltiple

La reacción de compuestos organomagnésicos y organolíticos con epóxidos permite la obtención de

- Alquenos
- Alcanos
- Alcoholes
- Aldehidos

¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

### BIBLIOGRAFÍA

- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at  $sp^3$ -Hybridized Carbon", pag. 385.
- Organic Chemistry, **T.W. G. Solomons and C.B. Fryhle**, 10<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, 2011, tema 12: "Alcohols from Carbonyl Compounds: Oxidation-Reduction and Organometallic Compounds", pag. 548, -12.7 Reactions of Organolithium and Organomagnesium Compounds (Reactions of Grignard Reagents with Epoxides)-, pag 563, 565.



## Bibliografía

- Química Orgánica: Estructura y reactividad, vol. 1, **S. Ege**, Editorial Reverté, 1997, tomo 1, tema 7: "Reacciones de Sustitución Nucleófila y de Eliminación", pag 255, tomo 2, tema 16: "Enoles y Aniones Enolato como Nucleófilos I. Reacciones de Alquilación y Condensación" –(16.1 Enoles, 16.2 Reacciones de enoles y enolatos, 16.4 Reacciones de aniones enolato de cetonas y ésteres con haluros de alquilo como electrófilos, 16.5 Reacciones entre enolatos estabilizados y haluros de alquilo)- pag 687, 690, 699, 701.
- Organic Chemistry, **Brown and Note**, 6<sup>a</sup> ed., Brooks/Cole Cengage Learning, 2012, tema 9 "Nucleophilic substitution and  $\beta$ -Elimination", pag 331.
- Organic Chemistry, **R.T. Morrison and R.N. Boyd**, 6<sup>a</sup> ed., Prentice-Hall International, 1992, tema 13: "Cyclic Aliphatic Compounds", apertura de epóxidos, pag 482.
- Organic Chemistry, **J. McMurry**, 5<sup>a</sup> ed., Brooks/Cole, 2000, tema 11: "Reactions of Alkyl Halides: Nucleophilic Substitutions and Eliminations", pag. 385., tema 10: "Alkyl Halides", pag 369-372, tema 22: "Carbonyl Alpha-Substitution Reactions" –(22.5 Acidity of Alpha Hydrogen Atoms: Enolate Ion Formation, 22.6 Reactivity of Enolate Ions, 22.8 Alkylation of Enolate Ions)- pag 911, 915, 917.
- Organic Chemistry, **T.W. G. Solomons and C.B. Fryhle**, 10<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, 2011, tema 6: "Ionic Reactions –Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions of Alkyl Halides", pag. 230, tema 18: "Reactions at the  $\alpha$  carbon of carbonyl compounds: Enols and enolates" –(18.4 Lithium enolates, 18.5 Enolates of  $\beta$ -dicarbonyl compounds, 18.6 Synthesis of methyl ketones: the acetoacetic ester synthesis, 19.7 Synthesis of substituted acetic acids: the malonic ester synthesis, 18.8 Further reactions of active hydrogen compounds 19.6 Direct Alkylation of Esters and Nitriles)-, pag. 8831.
- Organic Chemistry, **M.A. Fox and J.K. Whitesell**, 2<sup>a</sup> ed., Jones and Bartlett Publishers, 1997, tema 8: "Substitution by Nucleophiles at  $sp^3$ -Hybridized Carbon", pag. 385, tema 13: "Substitution Alpha to Carbonyl Groups" –(13.5 Alkylation of  $\beta$ -Carbonyl Compounds)-, pag 684.
- Organic Chemistry, **J.M. Hornback**, Brooks/Cole Publishing Company, 1998, tema 7: "Nucleophilic Substitution Reactions", pag 257, tema 16: "Enolate and Other Carbon Nucleophiles" –(16.2 Enols and Enolate Anions, 16.3 Alkylation of Enolate Anions, 16.4 Alkylation of More Stabilize Anions)-, pag 752, 755, 759.
- Organic Chemistry, **L.G. Wade, Jr.** 5<sup>a</sup> ed., Pearson Prentice Hall, 2004, tema 6: "Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación", pag 212, tema 22: "Sustituciones en alfa y condensaciones de enoles y de iones enolato" –(22-2 Enoles e iones enolato, 22-5 Alquilación de iones enolato, 22-16 La síntesis malónica, 22-17 La síntesis acetilacética)- pag 1004, 1013, 1036, 1039.
- Organic Chemistry, **K.P. Vollhardt and N.E. Schore**, 6<sup>a</sup> ed., W.H.Freeman and Company, 2011, tema 6: "Properties and Reactions of Haloalkanes: Bimolecular Nucleophilic Substitution", pag 215, tema 7: "Further reactions of Haloalkanes: Unimolecular Substitution and Pathways of Elimination", pag 251, tema 23: "Ester Enolates and the Claisen Condensation: Synthesis of  $\beta$ -dicarbonyl Compounds; Acyl Anion Equivalents" –(23-2  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds as Synthetic Intermediates)- pag 1090.
- Organic Chemistry, **Maitland Jones, Jr.** and Steven A. Fleming, 4<sup>a</sup> ed., W.W. Norton & Company, 2010, tema 7: "Substitution and Elimination Reactions: The  $S_N2$ ,  $S_N1$ ,  $E2$  y  $E1$  Reactions", pag 261.
- Química Orgánica, **Francis A. Carey**, 3<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, 1999, tema 8: "Sustitución Nucleófila", pag. 274, tema 16; "Éteres, Epóxidos y Sulfuros", pag 569.
- Química Orgánica, **Stanley H. Pine, J.B. Hendrickson, D. J. Cram and G. S. Hammond**, 4<sup>a</sup> ed (2<sup>a</sup> ed en español), McGraw-Hill, 1982, tema 9: "Sustituciones Nucleófilas sobre Carbono Saturado", pag. 389.