

CAPÍTULO

# 8

# COMPUESTOS ORGÁNICOS HALOGENADOS

Hemos visto en capítulos anteriores (secciones 2.6.D, 3.5, 4.4, 5.3, 6.3 y Conexiones 6.1 y 6.3) la estructura, nomenclatura y usos varios de compuestos orgánicos halogenados. Los halogenuros de alquilo, en particular, son importantes como materiales de partida para muchas síntesis orgánicas.

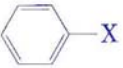
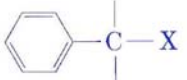
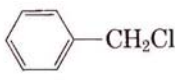
## 8.1 Estructura, nomenclatura y propiedades físicas

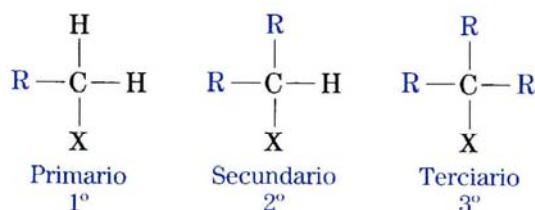
### A. Estructura y propiedades

**halogenuro de alquilo**  
molécula de alcano en la cual un halógeno ha reemplazado a un hidrógeno

Los halogenuros de alquilo son *compuestos orgánicos halogenados* en los cuales uno o más hidrógenos de un hidrocarburo han sido reemplazados por un halógeno. Estos compuestos se pueden clasificar en grupos que muestran propiedades químicas similares, como se resume en la tabla 8.1. Los **halogenuros de alquilo** se describen también como primarios, secundarios o terciarios, según el número de grupos alquilo conectados al carbono halogenado. Si hay un carbono conectado directamente al carbono unido al halógeno, el halogenuro de alquilo es primario; si hay dos, es secundario, y si hay tres, es terciario.

**TABLA 8.1** ♦ Clases de compuestos orgánicos halogenados

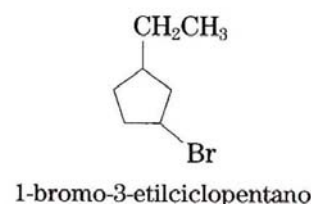
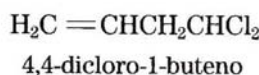
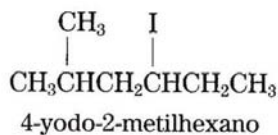
| Clase                  | Estructura general                                                                  | Ejemplos                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Halogenuros de alquilo | $R-X$                                                                               | $CH_3Cl, CH_3CH_2Br$                                                                                                                                                                     |
| Halogenuros de arilo   |  |  -Br, $CH_3-$  |
| Halogenuros de vinilo  | $\begin{array}{c}   \quad   \\ -C=C-X \end{array}$                                  | $CH_2=CHCl, CH_3CH=CHBr$                                                                                                                                                                 |
| Halogenuros alílicos   | $\begin{array}{c}   \quad   \quad   \\ -C=C-C-X \\   \end{array}$                   | $CH_2=CHCH_2Br$                                                                                                                                                                          |
| Halogenuros bencílicos |  |                                                                                                     |



Como casi todas las clases de compuestos orgánicos, los halogenuros de alquilo tienen puntos de ebullición que aumentan con el peso molecular. Así, el cloropropano hierve a una temperatura más alta que el cloroetano, el cual, a su vez, tiene un punto de ebullición más elevado que el clorometano. Puesto que los pesos atómicos de los halógenos aumentan en el orden  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ , los puntos de ebullición de halogenuros de alquilo específicos aumentan como sigue:  $\text{R}-\text{Cl} < \text{R}-\text{Br} < \text{R}-\text{I}$ . En términos generales, los halogenuros orgánicos tienen densidad mayor que el agua y son insolubles en ella. La tabla 8.2 muestra el punto de ebullición y la densidad de algunos compuestos representativos.

## B. Nomenclatura IUPAC

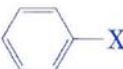
En la nomenclatura IUPAC, los halógenos se designan con los prefijos *fluoro-*, *cloro-*, *bromo-* y *yodo-*.  $\text{CH}_3\text{Cl}$  es clorometano y  $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_2\text{CH}_3$  es 2-bromobutano. La nomenclatura de estos compuestos se explicó en la sección 2.6.D.



## C. Nomenclatura común

Se suele usar una nomenclatura “tipo sal” con los halogenuros de alquilo, en la cual el nombre del grupo alquilo va después del nombre del halogenuro; así,  $\text{CH}_3\text{Cl}$  es clorometano (IUPAC) o cloruro de metilo (común).

**TABLA 8.2** ♦ Propiedades físicas de algunos compuestos orgánicos halogenados

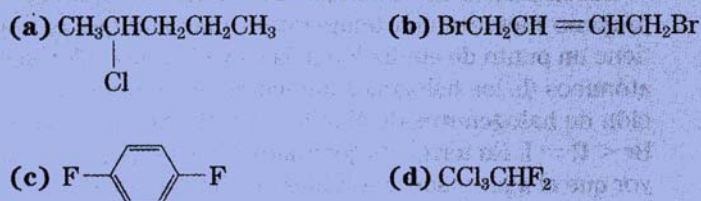
| Compuesto orgánico halogenado                                                          | Cloruro    |                 | Bromuro    |                 | Yoduro     |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
|                                                                                        | p. eb., °C | Densidad ~20 °C | p. eb., °C | Densidad ~20 °C | p. eb., °C | Densidad ~20 °C |
| $\text{CH}_3-\text{X}$                                                                 | -24        | Gas             | 5          | Gas             | 43         | 2.28            |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{X}$                                                      | 12.5       | Gas             | 38         | 1.44            | 72         | 1.93            |
| $\text{CH}_2\text{X}_2$                                                                | 40         | 1.34            | 99         | 2.49            | 180        | 3.33            |
| $\text{CHX}_3$                                                                         | 61         | 1.49            | 151        | 2.89            | Sublima    | 4.01            |
| $\text{CX}_4$                                                                          | 77         | 1.60            | 189.5      | 3.42            | Sublima    | 4.32            |
| $\text{CH}_2=\text{CHX}$                                                               | -14        | Gas             | 16         | Gas             | 56         |                 |
|  -X | 131        | 1.11            | 156        | 1.50            | 188        | 1.84            |

Adicionalmente, los derivados halogenados del metano tienen nombres no sistemáticos de uso frecuente.

|                        |                          |                 |                         |
|------------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|
| $\text{CH}_3\text{Cl}$ | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CHCl}_3$ | $\text{CCl}_4$          |
| Cloruro de metilo      | Cloruro de metileno      | Cloroformo      | Tetracloruro de carbono |

**Problema 8.1**

Dé nombre a los compuestos siguientes de acuerdo con el sistema IUPAC:

**Problema 8.2**

Dibuje los compuestos siguientes:

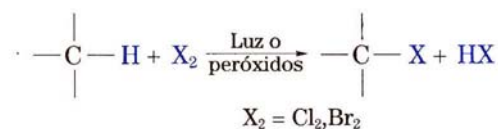
- |                                       |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|
| (a) tetrabromuro de carbono           | (b) bromuro de metileno  |
| (c) yodoformo                         | (d) bromuro de vinilo    |
| (e) cloruro de <i>p</i> -nitrobencilo | (f) yoduro de isopropilo |



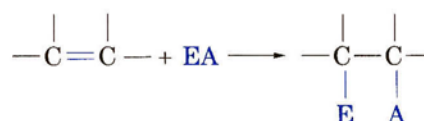
## 8.2 Métodos de preparación de compuestos orgánicos halogenados

En capítulos anteriores hemos visto varios métodos para preparar compuestos orgánicos halogenados, los cuales se resumen en esta sección. Los alcanos halogenados se preparan comúnmente a partir de alcoholes, en una reacción que analizaremos en el próximo capítulo.

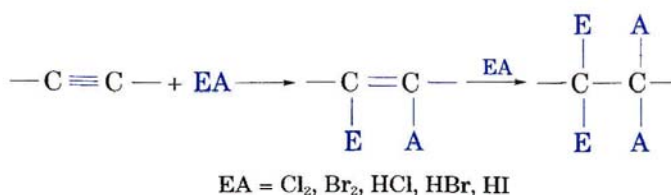
### A. Halogenación de alcanos por radicales libres (sección 4.4)



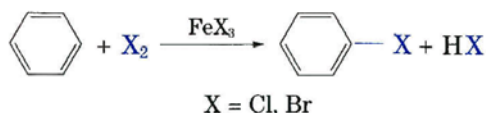
### B. Adición de alquenos y alquinos (sección 5.1.A.1–2)



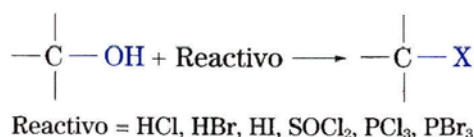




### C. Sustitución electrofílica aromática (sección 6.4)



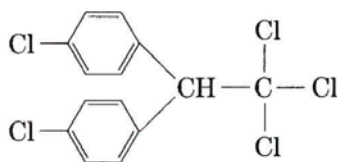
### D. Conversión de alcoholes a halogenuros de alquilo (sección 9.7.A-B)



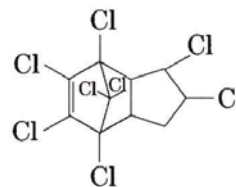
## 8.3 Usos de compuestos orgánicos halogenados

Aunque los compuestos orgánicos halogenados se encuentran rara vez en la naturaleza, tienen diversas aplicaciones comerciales. Sin embargo, muchos hidrocarburos halogenados están bajo sospecha de ser carcinógenos y otros productos están tomando su lugar para usos como lavado en seco, insecticidas y remoción de pintura.

Por ejemplo, en un tiempo más de 2000 productos comerciales contenían cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ), el anestésico que se aplicaba con pañuelos en muchas películas antiguas. Más del 80% de su uso era como expectorante y saborizante en medicamentos para la tos. El 8 de julio de 1978, la Food and Drug Administration (Administración para Alimentos y Fármacos) de EUA prohibió el uso de cloroformo en productos medicinales a causa de pruebas de que era carcinógeno en ratones y ratas. Los insecticidas organoclorados DDT, dieldrín, aldrín, clordano y heptaclor fueron prohibidos por la Dependencia para la Protección del Ambiente (EPA: Environmental Protection Agency) de EUA por razones similares a principios de la década de 1970, excepto para unos pocos usos especiales.



Diclorodifeniltricloroetano (DDT)



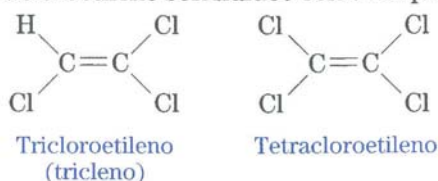
Clordano

El DDT se usó con éxito durante la Segunda Guerra Mundial para combatir epidemias de tifo en Europa y epidemias de malaria en el Pacífico Sur. Paul Mueller, quien descubrió el uso del DDT como insecticida, se hizo acreedor al premio Nobel en 1948. El DDT se usó ampliamente en la agricultura, pero se encontró que tenía efectos perjudiciales sobre el ambiente; es una sustancia relativamente estable que persiste en el entorno. Puesto que el DDT es soluble en grasas, se absorbe en el tejido graso de los



organismos vivos y se concentra conforme se alcanzan niveles más altos en la cadena alimenticia. Esta concentración causa que ciertas aves produzcan huevos muy frágiles, un efecto que ha puesto en peligro la capacidad de reproducción de algunas especies.

Los hidrocarburos clorados son buenos disolventes de lípidos, aceites y grasas y, por consiguiente, se usan en forma intensiva en la industria de lavado en seco. El tricloroetileno y el tetracloroetileno son fluidos comunes para limpieza en seco.



Estos compuestos son relativamente poco inflamables, tienen poco o ningún efecto estructural sobre las telas y, debido a su volatilidad, se eliminan con facilidad. Sin embargo, esta volatilidad plantea un problema para el ambiente. Los etilenos clorados han sido clasificados como peligrosos y contaminantes por la EPA y son objeto de intentos por reducir las emisiones a la atmósfera; también son tóxicos y pueden causar la contaminación de los mantos freáticos.

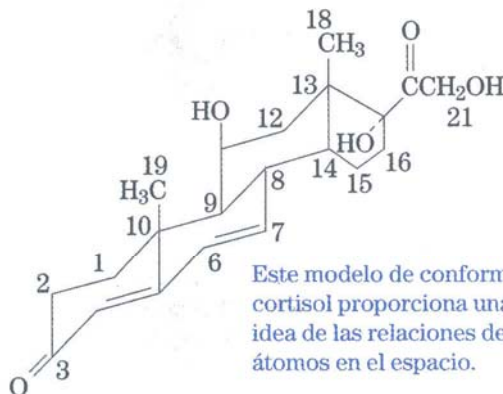
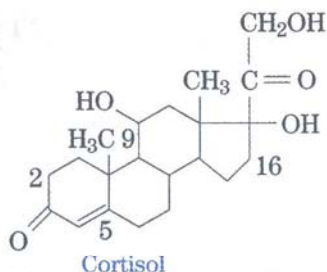
Se usan compuestos orgánicos halogenados para producir plásticos importantes como cloruro de polivinilo, sarán®, teflón® y hule de neopreno® (secciones 5.3 y 5.6). Los clorofluorocarbonos (CFC, freones) se usan como propelentes, agentes espumantes, refrigerantes, disolventes y agentes para limpieza en seco, aunque su uso está restringido y va en descenso a causa de su efecto perjudicial sobre el ambiente (Conexiones 4.2).

## CONEXIONES 8.1

### Diseño de fármacos

Con excepción de las hormonas tiroideas (véase Conexiones 8.2), es raro encontrar compuestos halogenados en los mamíferos. Sin embargo, existen muchos fármacos con características útiles que se deben al menos en parte a sustituyentes halogenados. La comprensión de los efectos de la halogenación ha sido de utilidad en la importante área del diseño de fármacos.

Para ser eficaz, un fármaco se debe planear de modo que alcance su sitio de reacción. En muchos casos, esto implica la penetración de una o más barreras de membrana entre el lugar de aplicación y la ubicación del receptor. Puesto que la membrana celular es una bicapa lipídica con un interior no polar, tiende a resistir la penetración de moléculas que no sean solubles en grasas; cuanto



## CONEXIONES 8.1 (CONT.)

| Sustituyente                              | Posición | Potencia antiinflamatoria relativa | Potencia de retención de sal | Duración de la acción (vida media) |
|-------------------------------------------|----------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Ninguno                                   |          | 1                                  | 1                            | 8–12 horas                         |
| F                                         | 9        | 10                                 | 125                          | 8–12 horas                         |
| doble enlace 1,2<br>F<br>—CH <sub>3</sub> | 6<br>16  | 10                                 | 0                            | 12–36 horas                        |
| doble enlace 1,2<br>F<br>—CH <sub>3</sub> | 9<br>16  | 25                                 | 0                            | 36–72 horas                        |

más soluble en lípidos es una molécula, mejor se difunde a través de la membrana. Esta solubilidad en lípidos se puede aumentar a veces con sustituyentes halogenados.

La molécula cortisol es una hormona corticosteroide que secreta la corteza suprarrenal. Sus funciones biológicas son ayudar a regular el metabolismo de carbohidratos y proteínas y el equilibrio salino, además de inhibir la inflamación. Las modificaciones a la estructura alteran las acciones biológicas del fármaco resultante; pueden mejorar su capacidad de absorción, retardar su descomposición y afectar su potencia. Una alteración de este tipo, la sustitución por un flúor en C9, mejora la actividad de corticosteroide. Una potencia mayor implica que es necesario recetar una cantidad menor del fármaco para un efecto dado.

Otros tipos de alteraciones de la estructura molecular pueden dar por resultado fármacos que tienen accio-

nes muy específicas con menos reacciones colaterales. Se pueden hacer ciertas predicciones de estructura y actividad relativa usando información sobre fármacos ya existentes, y también utilizando el análisis de fármacos auxiliado por computadora. Puesto que casi todos los fármacos se tienen que unir a biomoléculas que se conocen como receptores, debe existir una correlación entre la naturaleza química y estructural del fármaco y la de su receptor. Además, se tienen restricciones en cuanto al tamaño y orientación estereoquímica de la molécula de un fármaco para que pueda encajar eficazmente en el sitio de unión del receptor. Los gráficos y el diseño por computadora están demostrando tener un valor inapreciable para utilizar esta información en la búsqueda de mejores tratamientos farmacológicos.

## 8.4 Sustitución nucleofílica

**sustitución nucleofílica**  
reacción de sustitución en la cual un nucleófilo reemplaza a un grupo saliente, como un halógeno

**nucleófilo**  
especie con disponibilidad de electrones, los cuales dona a electrófilos en una reacción química.

Los nucleófilos son bases de Lewis

Los halogenuros de alquilo son reactivos importantes en una amplia variedad de reacciones orgánicas sintéticas. El átomo de halógeno es más electronegativo que el carbono y retira electrones del mismo en un enlace carbono-halógeno. En condiciones apropiadas, el halógeno se puede reemplazar en una reacción de **sustitución nucleofílica**. Ésta es una de las reacciones más sencillas y más exhaustivamente estudiadas en química orgánica. La reacción se presta muy bien a estudios de mecanismos y, como se podrá ver en la próxima sección, tiene enorme utilidad en la síntesis. (Conviene repasar la nucleofilicidad y las bases de Lewis en la sección 4.2.C.)

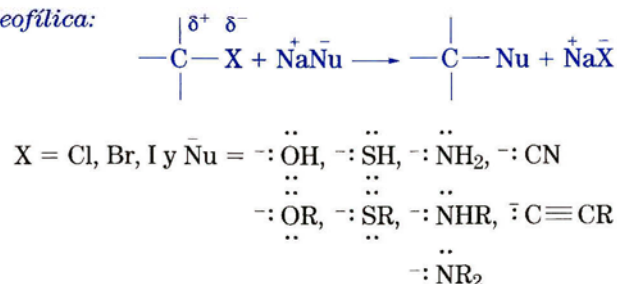
### A. Reacción general

La sustitución nucleofílica está muy extendida y es muy variada. Un ejemplo común es la reacción entre un halogenuro de alquilo y un **nucleófilo** negativo (que se



muestra como sal de sodio). Puesto que el carbono del enlace polar carbono-halógeno es parcialmente positivo, el nucleófilo negativo es atraído hacia él. El nucleófilo reemplaza el halogenuro y el resultado es la sustitución. La que sigue es la ecuación general de reacción para la sustitución nucleofílica. La reacción se resume también en la tabla 8.3.

*Sustitución nucleofílica:*



**TABLA 8.3** ♦ Reacciones de sustitución nucleofílica

| Halogenuro de alquilo                                                        | Nucleófilo                          | Producto orgánico                                                            | Grupo funcional |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Nucleófilos de oxígeno                                                       |                                     |                                                                              |                 |
| $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{X} \\   \end{array}$<br>X = Cl, Br, I | $\text{:}\ddot{\text{O}}\text{H}$   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{H} \\   \end{array}$   | Alcohol         |
|                                                                              | $\text{:}\ddot{\text{O}}\text{R}$   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{R} \\   \end{array}$   | Éter            |
| Nucleófilos de azufre                                                        |                                     |                                                                              |                 |
| $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{X} \\   \end{array}$<br>X = Cl, Br, I | $\text{:}\ddot{\text{S}}\text{H}$   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{S}}\text{H} \\   \end{array}$   | Tiol            |
|                                                                              | $\text{:}\ddot{\text{S}}\text{R}$   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{S}}\text{R} \\   \end{array}$   | Tioéter         |
| Nucleófilos de nitrógeno                                                     |                                     |                                                                              |                 |
| $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{X} \\   \end{array}$<br>X = Cl, Br, I | $\text{:}\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2 \\   \end{array}$ | Amina 1ª        |
|                                                                              | $\text{:}\ddot{\text{N}}\text{HR}$  | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{N}}\text{HR} \\   \end{array}$  | Amina 2ª        |
|                                                                              | $\text{:}\ddot{\text{N}}\text{R}_2$ | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\ddot{\text{N}}\text{R}_2 \\   \end{array}$ | Amina 3ª        |
| R = grupo alquilo                                                            | Nucleófilos de carbono              |                                                                              |                 |
|                                                                              | $\text{:}\text{C}\equiv\text{N:}$   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{N:} \\   \end{array}$   | Nitrilo         |
|                                                                              | $\text{:}\text{C}\equiv\text{CR}$   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CR} \\   \end{array}$   | Alquino         |



Examinemos la reacción más de cerca. El nucleófilo, una base de Lewis, tiene un par no compartido de electrones que se usa para formar el nuevo enlace carbono-nucleófilo. Cuando el halogenuro sale, conserva el par de electrones que constituía el enlace carbono-halógeno. El halogenuro se describe como el *grupo saliente*. En reacciones de sustitución nucleofílica, el grupo saliente es menos nucleofílico que el nucleófilo y, por tanto, la reacción no se invierte de inmediato.

La sustitución nucleofílica es una reacción sintética útil, como ilustra la síntesis de éteres de Williamson. En el ejemplo siguiente, el anestésico general éter dietílico se prepara por una reacción de sustitución nucleofílica en la cual un ion etóxido es el nucleófilo ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ ) y un cloruro es el grupo saliente.



Se emplea un proceso similar para preparar alquinos; en este caso, la sal de un alquino terminal (sección 5.8) se usa como nucleófilo:



### Ejemplo 8.1

Escriba ecuaciones para las reacciones de sustitución nucleofílica entre (a) 1-bromopropano y sulfuro ácido de sodio para formar uno de los compuestos causantes del olor de la cebolla y (b) dimetilamida de litio y yoduro de metilo para formar uno de los compuestos del olor del pescado.

#### Solución

- (a) Escriba las estructuras de los dos reactivos. El nucleófilo negativo ( $^-\text{SH}$ ) está asociado a un catión y se puede identificar de esta forma. Ahora, busque un enlace carbono-halógeno, el enlace carbono-bromo. El grupo saliente es el bromuro. Reemplace el bromuro por SH; el subproducto inorgánico es bromuro de sodio.



- (b) Reemplace el ion yoduro por el ion dimetilamida. El subproducto inorgánico es yoduro de litio.



### Problema 8.3

Ponga a prueba su comprensión de la reacción de sustitución nucleofílica escribiendo ecuaciones químicas que ilustren la reacción de yoduro de metilo ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) con cada uno de los siguientes compuestos:

- (a) NaOH    (b)  $\text{NaOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$     (c) NaSH    (d)  $\text{NaSCH}_3$   
 (e)  $\text{NaNH}_2$     (f)  $\text{NaNHCH}_2\text{CH}_3$     (g)  $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$     (h) NaCN  
 (i)  $\text{NaC}\equiv\text{CCH}_3$

### Ejemplo 8.2

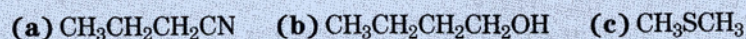
Escriba una ecuación de reacción que ilustre la preparación de 1-metoxipropano a partir de un halogenuro de alquilo y un nucleófilo.

**Solución**

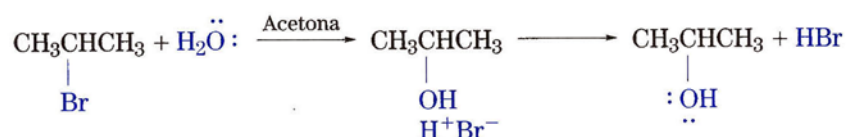
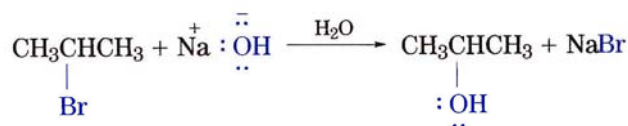
Separe la molécula en dos partes, un halogenuro de alquilo y un nucleófilo, en el oxígeno (el nucleófilo). En este caso hay tres posibilidades; el halogenuro de alquilo o el nucleófilo puede ser el fragmento de un carbono o de tres carbonos.

**Problema 8.4**

Escriba reacciones de sustitución nucleofílica para la preparación de los compuestos siguientes:

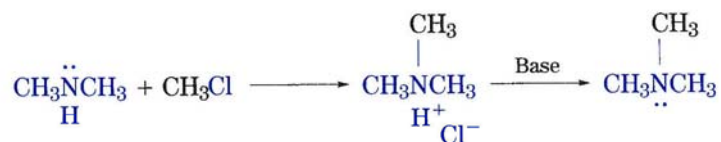
**B. Sustitución nucleofílica con nucleófilos neutros**

Así como los nucleófilos negativos pueden reemplazar el halógeno de un halogenuro de alquilo, lo mismo pueden hacer sus contrapartes neutras. Por ejemplo, se puede obtener alcohol isopropílico de la reacción de 2-bromopropano ya sea con  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ , donde  $\text{OH}^-$  es el nucleófilo, o calentando con agua/acetona, donde el agua es el nucleófilo neutro.



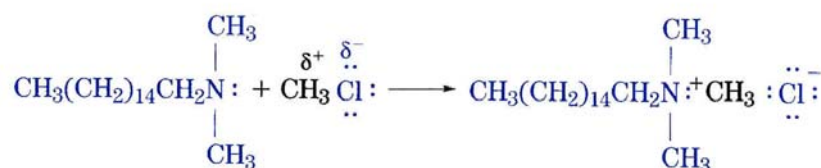
Cuando se usa un nucleófilo neutro, se forma un intermediario con carga (el oxígeno tiene tres enlaces) que pierde con facilidad un ion hidrógeno para dar un producto neutro.

Son posibles reacciones similares con amoníaco y sus derivados, las aminas. Por ejemplo, la dimetilamina reacciona con cloruro de metilo para producir cloruro de trimetilamonio, que se convierte en trimetilamina en presencia de una base [véase el ejemplo 8.1(b) para comparar].

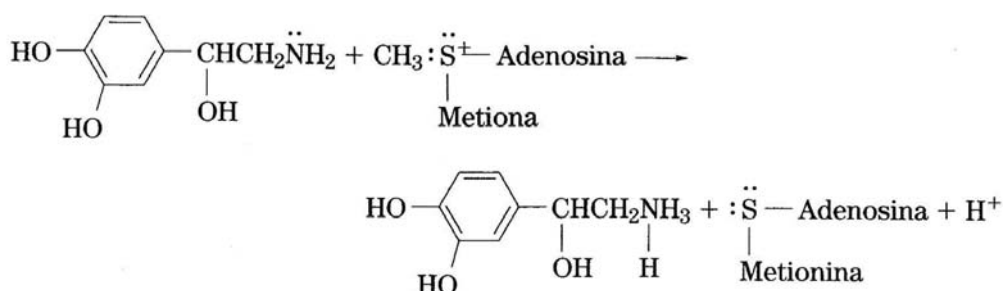


Si el derivado de amoníaco carece de un hidrógeno que se pueda reemplazar, el resultado es una sal de amonio, como en la preparación de la molécula siguiente, que es un ejemplo de un detergente catiónico que se usa en champús.





Las reacciones de sustitución nucleofílica son comunes en química biológica, en especial en reacciones que se conocen como metilaciones. Por ejemplo, la adrenalina se forma por la metilación del nitrógeno (seguida de pérdida de un ion hidrógeno) por parte de *S*-adenosilmetionina (una molécula biológica compuesta de un aminoácido, metiona y un nucleósido):



### Problema 8.5

Escriba el producto que resulta de la reacción de sustitución nucleofílica de 2-bromobutano con: (a)  $\text{H}_2\text{O}$ ; (b)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; (c)  $\text{CH}_3\text{NHCH}_3$ .

## C. Introducción a los mecanismos de sustitución nucleofílica

¿Cómo ocurre la sustitución nucleofílica desde el punto de vista del mecanismo? Básicamente, la reacción es muy simple —un nucleófilo reemplaza a un ion halogenuro—. Si se considera el proceso en forma lógica, surgen tres ideas.

1. El nucleófilo podría entrar y enlazarse y el ion halogenuro saldría después.
2. El nucleófilo podría atacar y enlazarse exactamente al mismo tiempo que el halogenuro está saliendo.
3. El ion halogenuro podría salir y el nucleófilo entraría y se enlazaría después.

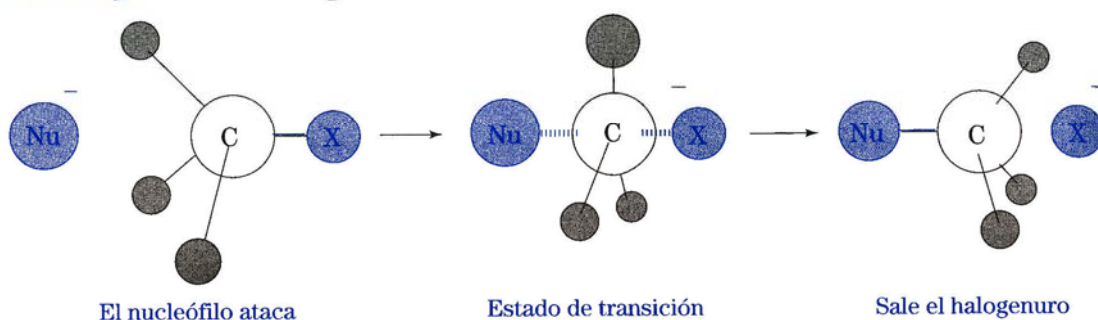
El primer camino requiere que el carbono dé cabida a cinco enlaces y, por tanto, no es una posibilidad realista. Sin embargo, las otras dos ideas son razonables y ambas son mecanismos comunes de sustitución nucleofílica. La segunda posibilidad se conoce como mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  y la tercera como mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Consideraremos en primer término el mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

**S<sub>N</sub>2**  
sustitución nucleofílica  
bimolecular; el  
mecanismo de  
sustitución nucleofílica  
en un paso  
**bimolecular**  
término que describe  
una velocidad de  
reacción que depende  
de la concentración  
de dos especies

### D. El mecanismo S<sub>N</sub>2

**S<sub>N</sub>2** significa *sustitución nucleofílica bimolecular*. Este mecanismo de sustitución es un proceso en un paso en el cual intervienen simultáneamente el halogenuro de alquilo y el nucleófilo; de ahí el término bimolecular. En este mecanismo, la formación del enlace carbono-nucleófilo y la ruptura del enlace carbono-halógeno ocurren de manera simultánea. El nucleófilo entra mientras el halogenuro sale. Esto es estéricamente favorable en cuanto a que el nucleófilo y el halogenuro no dificultan uno el movimiento del otro.

*El mecanismo S<sub>N</sub>2: Proceso en un paso*



Nucleófilo S<sub>N</sub>2 sin par de electrones no enlazantes ataca parcialmente al carbono positivo por la parte posterior. El enlace carbono-nucleófilo se forma simultáneamente con la ruptura de enlace carbono-halógeno en esta reacción de un paso que involucra a un estado de transición de cinco centros.

Aunque esto parece ocurrir en dos pasos tal como se ha escrito, el mecanismo es en realidad un proceso concertado en un paso. El dibujo del estado de transición es simplemente una ilustración para conceptualizar lo que está ocurriendo. Un estado de transición es un proceso de cambio dinámico. Los enlaces están en camino de romperse y de formarse. Por esta razón, no se puede pensar en un estado de transición como en un intermediario susceptible de aislamiento.

#### Problema 8.6

Escriba el mecanismo S<sub>N</sub>2 para la reacción entre bromoetano e hidróxido de sodio, usando ilustraciones como se ha mostrado.

Examinemos algunas de las características observadas de un mecanismo S<sub>N</sub>2, las cuales ofrecen indicios de lo que ocurre.

1. *Velocidades de reacción.* La rapidez o velocidad con la que ocurre una reacción química depende de la concentración de los reactivos que toman parte en el paso determinante de la velocidad. Una reacción S<sub>N</sub>2 es un proceso en un paso en el cual intervienen los dos reactivos. Por tanto, la velocidad de una reacción S<sub>N</sub>2 deberá depender de la concentración tanto del halogenuro de alquilo como del nucleófilo. Esto se observa efectivamente y se expresa en la ecuación de velocidad de reacción siguiente, donde *k* es



una constante de velocidad (una constante de proporcionalidad específica de una reacción dada) y los paréntesis rectangulares representan la concentración de los reactivos en moles por litro.

$$\text{Velocidad } S_N2 = k[\text{RX}][\text{Nu}^-] \quad \text{Ecuación general de velocidad para } S_N2$$

Consideremos, por ejemplo, la reacción entre bromometano y el nucleófilo hidróxido.



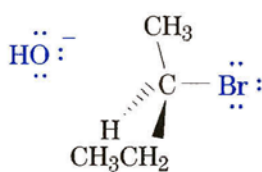
Si se duplica la concentración del hidróxido, se duplica la velocidad de reacción. Con dos veces la concentración de hidróxido, se tiene el doble de probabilidad de que el ion hidróxido ataque al bromometano. De igual manera, si se duplica la concentración de bromometano se duplica la velocidad de reacción. Si se duplican *ambos* reactivos, se observa que la velocidad de reacción se cuadruplica. Si ambas concentraciones se triplican, la velocidad de reacción aumenta nueve veces.

### Problema 8.7

¿Cuáles serían las velocidades relativas de reacción si: (a) se triplica la concentración de bromometano? (b) se cuadruplica la concentración de hidróxido? (c) se duplica la concentración de bromometano y se triplica la de hidróxido?

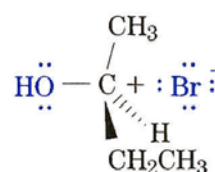
2. *Estereoquímica.* La reacción  $S_N2$  es un proceso en un paso en el cual el nucleófilo entra y se enlaza mientras el halogenuro está saliendo. En consecuencia, el nucleófilo ataca desde atrás para evitar interferencia con el trayecto del halogenuro que sale. Si el halogenuro de alquilo es ópticamente activo, ocurre inversión de configuración; esto se observa en efecto determinando las rotaciones específicas con un polarímetro (sección 7.3). Esto significa que la actividad óptica se conserva, pero con una configuración opuesta a la del reactivo. Consideremos la reacción  $S_N2$  siguiente del 2-bromobutano ópticamente activo:

(R)-2-bromobutano



Enantiómero puro;  
ópticamente activo

(S)-2-butanol



Enantiómero puro;  
ópticamente activo;  
configuración de imagen  
especular invertida

Estado de transición  
que muestra al nucleófilo  
atacando desde el lado  
opuesto al bromuro saliente

Conforme el ion hidróxido se enlaza y el ion bromuro sale, los otros tres grupos se mueven de un lado al otro, de forma muy parecida a una sombrilla que un viento fuerte vuelve al revés. El producto tiene la configuración de “imagen en el espejo” del material de partida.

**Problema 8.8**

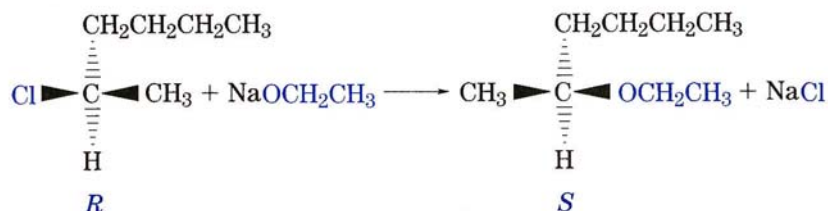
Usando dibujos tridimensionales como se muestra en esta sección, ilustre el mecanismo  $S_N2$  de la reacción entre 2-cloropentano ópticamente activo y  $\text{NaSCH}_3$ .

**Ejemplo 8.3**

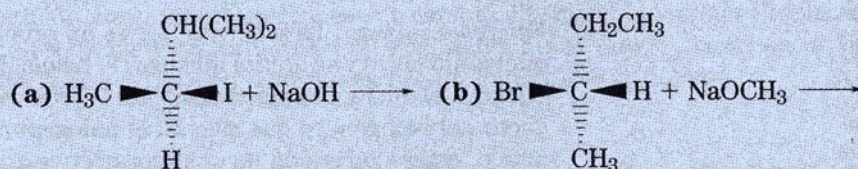
Escriba una ecuación que ilustre la reacción de (*R*)-2-clorohexano con etóxido de sodio por un mecanismo  $S_N2$ .

**Solución**

Dibuje el (*R*)-2-clorohexano usando estructuras de cuñas y guiones. Reemplace el cloro por etoxi, pero del lado opuesto para mostrar la inversión de la configuración.

**Problema 8.9**

Dibuje los productos de las reacciones  $S_N2$  siguientes usando proyecciones de cuñas y guiones como se ilustró en el capítulo anterior. Recuerde que los productos sufren inversión de configuración.

**Problema 8.10**

Asigne configuraciones *R* y *S* a los reactivos y productos del problema 8.9.

**E. El mecanismo  $S_N1$** 

**$S_N1$**   
sustitución nucleofílica  
unimolecular; el  
mecanismo de  
sustitución nucleofílica  
en dos pasos

**$S_N1$**  significa *sustitución nucleofílica unimolecular*. En un mecanismo de reacción  $S_N2$ , el nucleófilo ataca el enlace carbono-halógeno y desplaza al halógeno en un paso. La reacción  $S_N1$ , por otra parte, es un proceso en dos pasos. En el primero, el grupo saliente, el ion halogenuro negativo, sale con el par de electrones enlazante y deja atrás un carbono positivo, un carbocatión. En el segundo paso,



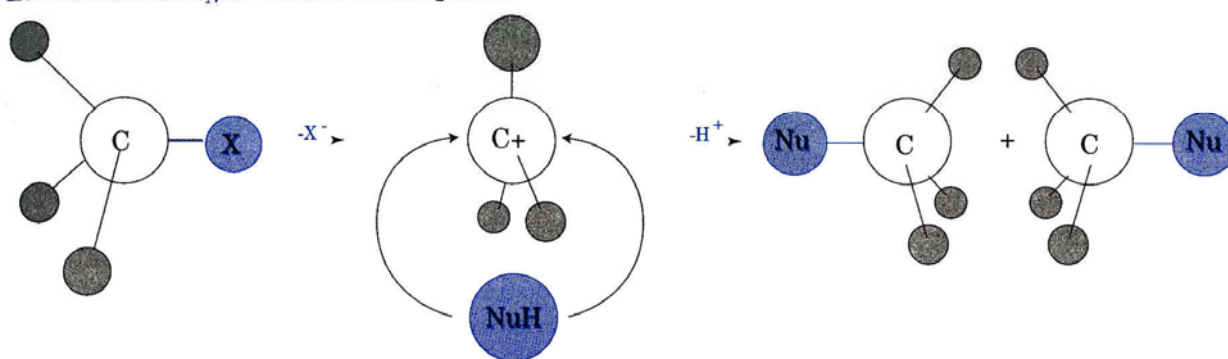
**unimolecular**  
término que describe  
una velocidad de  
reacción que depende  
de la concentración  
de una especie

el nucleófilo entra con su par de electrones no enlazante y se enlaza al carbono positivo.

En el primer paso, que es el que determina la velocidad, sólo participa una de las especies reaccionantes, el halogenuro de alquilo; de ahí el término *unimolecular*. En el segundo paso, puesto que el ion halogenuro ya ha salido y ningún trayecto de aproximación está restringido, el nucleófilo se puede enlazar a un lado u otro del carbocatión (en contraste con el mecanismo  $S_N2$ ).

Las reacciones  $S_N1$  ocurren por lo común en condiciones neutras o ácidas con nucleófilos neutros como agua, alcoholes o aminas (sección 8.4.B). En el mecanismo general siguiente, un nucleófilo neutro se enlaza al carbocatión intermedio con pérdida posterior del ion hidrógeno para formar productos neutros.

*El mecanismo  $S_N1$ : Proceso en dos pasos*



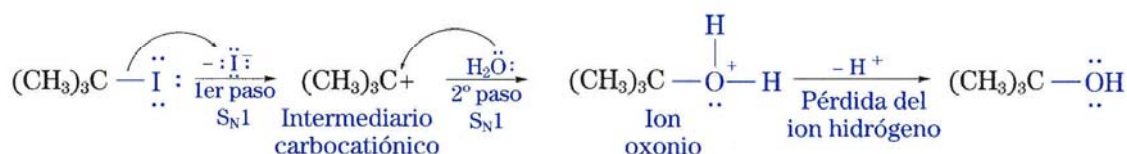
Paso 1: El ion halogenuro sale con su par de electrones y deja un intermediario carbocatiónico

Intermediario carbocatiónico

Paso 2: El nucleófilo puede atacar el carbocatión plano desde uno u otro lado; usa su par de electrones no enlazante para la ligadura y neutraliza el carbocatión

Asegúrese de entender la diferencia entre un intermediario y un estado de transición. Un intermediario es el resultado de una transición, pero es una entidad que en teoría se puede aislar. En el primer paso del mecanismo  $S_N1$ , el enlace carbono halógeno comienza a romperse y termina por partirse totalmente. El proceso de ruptura es el estado de transición; el resultado es el intermediario carbocatiónico. En el segundo paso se forma el enlace carbono-nucleófilo, ocurre una transición, y el resultado es el producto final.

El mecanismo  $S_N1$  de sustitución nucleofílica con un nucleófilo neutro va seguido de un tercer paso en el cual se pierde un ion hidrógeno. Por ejemplo, en la reacción de 2-yodo-2-metilpropano con agua se forma un carbocatión que es neutralizado por el agua para formar un ion oxonio como el que hemos visto en los mecanismos de hidratación y deshidratación (secciones 4.5.C y 5.1.B). La pérdida de un ion hidrógeno conduce al producto final. Los dos primeros pasos caracterizan el mecanismo  $S_N1$ .



**Problema 8.11**

Escriba la ecuación correspondiente a la reacción entre 2-cloro-2-metilbutano y etanol para producir 2-etoxi-2-metilbutano y HCl.

**Problema 8.12**

Escriba ahora el mecanismo  $S_N1$  para la reacción que se describe en el problema 8.11.

Examinaremos ahora las velocidades de reacción y la estereoquímica del mecanismo  $S_N1$ , como lo hicimos para el proceso  $S_N2$ .

1. *Velocidades de reacción.* La velocidad de una reacción química de varios pasos depende de la rapidez del paso más lento. Este concepto es análogo a la caída de miles de granos de arena en un reloj de arena. La rapidez depende por completo del tiempo que le toma a los granos individuales de arena alcanzar y atravesar el orificio; es independiente del tiempo que requieren para caer del orificio a la cámara siguiente (el paso más rápido). Mientras una partícula de arena está cayendo a la cámara siguiente, otras van camino al orificio; ambos procesos están ocurriendo al mismo tiempo y no son aditivos.

En un mecanismo  $S_N1$ , la formación del carbocatión es el paso lento y determinante de la velocidad. El carbocatión se neutraliza rápidamente en el segundo paso. Por tanto, la velocidad de reacción depende sólo de la concentración del halogenuro de alquilo, puesto que sólo él participa en el paso determinante de la velocidad; el nucleófilo no entra en escena sino hasta el segundo paso.

$$\text{Velocidad } S_N1 = k[RX]$$

Si se duplica o triplica la concentración del halogenuro de alquilo se duplica o triplica la velocidad de reacción. Hacer lo mismo con el nucleófilo no tiene efecto alguno.

**Problema 8.13**

¿Qué efecto tendrá lo siguiente sobre la velocidad de una reacción  $S_N1$ ? (a) Duplicar la concentración del nucleófilo; (b) duplicar la concentración tanto del halogenuro de alquilo como del nucleófilo; (c) cuadruplicar la concentración del halogenuro de alquilo; (d) triplicar la concentración del halogenuro de alquilo y duplicar la concentración del nucleófilo.

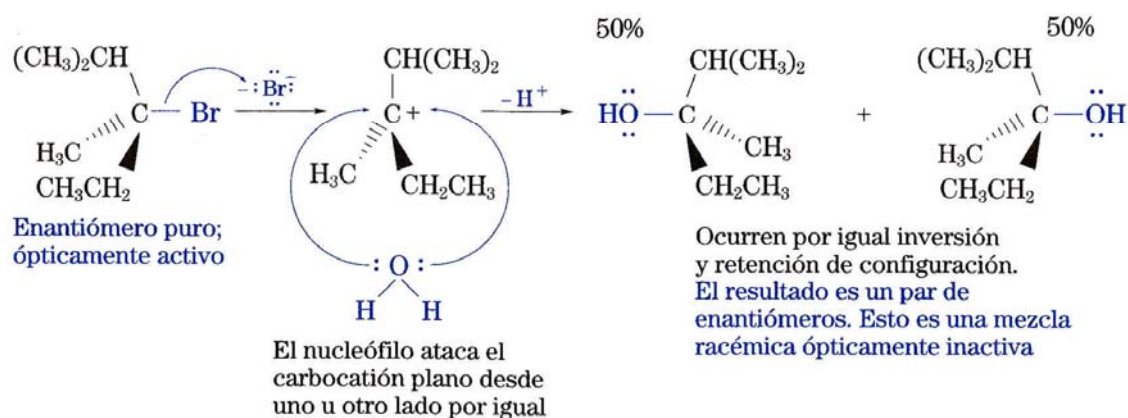
2. *Estereoquímica.* En el primer paso de un mecanismo  $S_N1$ , el ion halogenuro sale y deja atrás un carbocatión plano que puede ser atacado por uno u otro lado. La reacción de un halogenuro de alquilo ópticamente activo da por resultado la formación de un par de enantiómeros, una mezcla racémica ópticamente inactiva, como se muestra en la hidrólisis de *S*-3-bromo-2,3-dimetilpentano. El ejemplo 8.4 compara la estereoquímica de las reacciones  $S_N2$  y  $S_N1$ .



(S) 3-bromo-2,3-dimetilbutano

(R) 2,3-dimetil-3-hexanol

(S) 2,3-dimetil-3-hexanol

**Ejemplo 8.4**

Usando 2-bromobutano ópticamente activo, escriba (a) un mecanismo  $\text{S}_\text{N}2$  para la reacción con  $\text{NaOCH}_3$  y (b) un mecanismo  $\text{S}_\text{N}1$  para la reacción con  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Muestre la esteoquímica en cada caso.

**Solución**(a) Mecanismo  $\text{S}_\text{N}2$ 

(R) 2-bromobutano

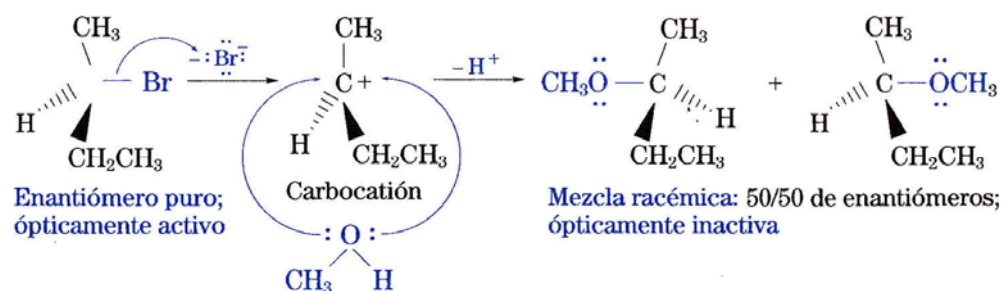
(S) 2-metoxibutano

(b) Mecanismo  $\text{S}_\text{N}1$ 

(R) 2-bromobutano

(S) 2-metoxibutano

(R) 2-metoxibutano

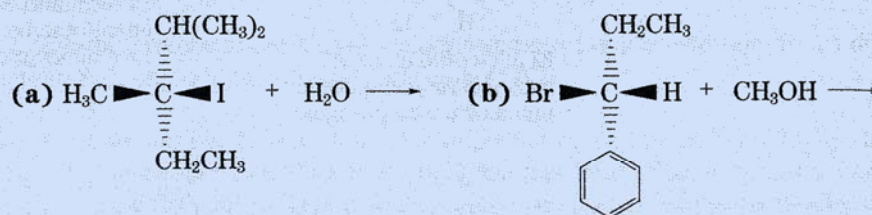


**Problema 8.14**

(a) Escriba un mecanismo  $S_N1$  para la reacción de 3-metil-3-clorohexano ópticamente activo con  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ . Muestre con claridad la estereoquímica como en el ejemplo anterior. (b) Escriba un mecanismo  $S_N2$  para la reacción entre 2-clorohexano ópticamente activo y  $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ , mostrando la estereoquímica.

**Problema 8.15**

Escriba los productos de las reacciones  $S_N1$  siguientes. Recuerde que en este mecanismo el resultado es un par enantiomérico.

**Problema 8.16**

Asigne configuraciones *R* y *S* a los reactivos y productos del problema 8.15.

### F. Factores que influyen en el mecanismo de reacción — $S_N2$ contra $S_N1$

Hemos visto que son posibles dos mecanismos de sustitución nucleofílica. ¿Qué es lo que determina cuál mecanismo operará en condiciones específicas? Los siguientes son algunos de los factores que se deben tomar en cuenta.

1. *Estabilidad de carbocationes.* En una reacción  $S_N1$  interviene un carbocatión intermediario, no así en una reacción  $S_N2$ . Los halogenuros de alquilo que forman carbocationes estables tienen más probabilidades de reaccionar por un mecanismo  $S_N1$ , en tanto que los que no lo hacen reaccionan por un mecanismo  $S_N2$ , para el cual la formación de carbocationes es innecesaria. Ya hemos explicado el orden siguiente de estabilidad de carbocationes (sección 5.1.C.1):

*Estabilidad de carbocationes:*  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{CH}_3^+$

Sería de esperar entonces que la tendencia a que ocurra un mecanismo  $S_N1$  aumente conforme el reactivo cambia de halogenuro primario a secundario y a terciario, puesto que los halogenuros terciarios forman carbocationes muy estables.

|                                |                       |                          |                        |                       |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                | $\text{R}_3\text{CX}$ | $\text{R}_2\text{CHX}$   | $\text{RCH}_2\text{X}$ | $\text{CH}_3\text{X}$ |
|                                | $3^\circ$             | $2^\circ$                | $1^\circ$              |                       |
| <i>Halogenuros de alquilo:</i> | $S_N1$                | Mixto<br>$S_N1$ y $S_N2$ | $S_N2$                 | $S_N2$                |



**Ejemplo 8.5**

Prediga si los isómeros 1-bromobutano y 2-bromo-2-metilpropano sufrirían sustitución nucleofílica por mecanismo  $S_N2$  o  $S_N1$ .

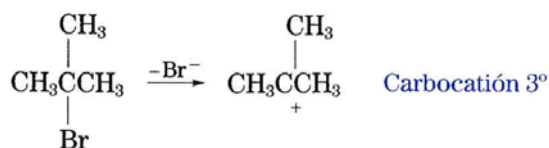
**Solución:**

El 1-bromobutano forma un carbocatión  $1^\circ$  inestable.



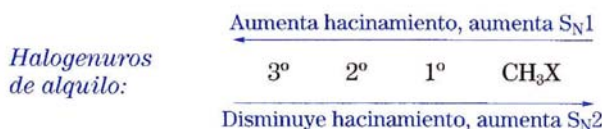
Por consiguiente, la reacción sigue un mecanismo  $S_N2$ , puesto que éste no implica intermediarios carbocatiónicos.

El 2-bromo-2-metilpropano forma un carbocatión  $3^\circ$  estable y, por tanto, reacciona por un mecanismo  $S_N1$ , en el cual participa un intermediario carbocatiónico.

**Problema 8.17**

Existen cuatro derivados bromados del 2-metilbutano que son isómeros de posición unos de otros. Dibújelos y prediga si cada uno reaccionaría por un mecanismo  $S_N2$  o  $S_N1$  con base en la estabilidad de los carbocationes.

2. *Efectos estéricos.* En una reacción  $S_N2$ , un nucleófilo ataca un carbono saturado y empuja un ion halogenuro hacia afuera. Durante un periodo breve, hay cinco grupos coordinados alrededor de un solo carbono, una situación relativamente hacinada. Cuanto más grandes son los grupos en torno al enlace carbono-halógeno, mayor es la dificultad que tiene el nucleófilo para alcanzar el carbono y desplazar el halógeno. En una reacción  $S_N1$ , en cambio, un carbono tetravalente pierde un ion halogenuro y forma un carbocatión trivalente, un entorno menos apiñado. Se deduce que se prefiere una reacción  $S_N1$ , donde el hacinamiento estérico se reduce al mínimo. Puesto que los grupos alquilo son más grandes que los átomos de hidrógeno, el hacinamiento estérico aumenta en el sentido de halogenuros primarios a terciarios, y también crece la probabilidad de que ocurra una reacción  $S_N1$ .



Este concepto se ilustra en la figura 8.1.

**Problema 8.18**

¿Qué compuesto predeciría usted que reaccionaría más rápidamente por un mecanismo  $S_N2$ : el 1-bromobutano o el 2-bromobutano? ¿Por qué?



FIGURA 8.1

Un nucleófilo  $\text{Nu}^-$  puede atacar fácilmente al cloruro de metilo; en cambio, el cloruro de butilo terciario está muy hacinado estéricamente y ello dificulta el ataque nucleofílico por un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

3. *Fuerza del nucleófilo.* En una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$ , el nucleófilo desplaza físicamente al halógeno y la velocidad de reacción depende de su concentración. La velocidad de una reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$ , en contraste, es independiente del nucleófilo. En consecuencia, los nucleófilos fuertes favorecen los procesos  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Los nucleófilos con carga son más fuertes que sus contrapartes neutras. Por ejemplo,  $\text{OH}^-$  es más fuerte que  $\text{HOH}$ , y  $\text{RO}^-$  es más fuerte que  $\text{ROH}$ .

Los elementos más electronegativos sujetan con más fuerza a sus electrones y no son tan buenos nucleófilos como los átomos menos electronegativos. Por consiguiente,  $\text{HS}^-$  es más fuerte que  $\text{OH}^-$ , y  $\text{H}_3\text{N}$  es más fuerte que  $\text{H}_2\text{O}$ .

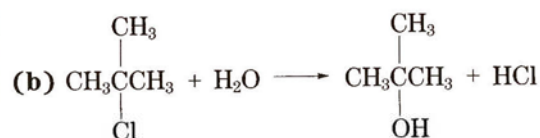
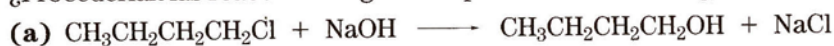
**Problema 8.19**

Seleccione el nucleófilo más fuerte de cada uno de los siguientes pares: (a)  $\text{CH}_3\text{O}^-$  o  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; (b)  $\text{H}_2\text{N}^-$  o  $\text{HO}^-$ ; (c)  $\text{CH}_3\text{OH}$  o  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ; (d)  $\text{HS}^-$  o  $\text{H}_2\text{O}$ ; (e)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  o  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$ .

4. *Disolvente.* Los disolventes polares con pares de electrones no compartidos como el agua y los alcoholes pueden usar dichos electrones para solvatar carbocationes y fomentar así su formación y estabilización. De esta forma, favorecen el proceso  $\text{S}_{\text{N}}1$  que implica un intermediario carbocatiónico.

**Ejemplo 8.6**

¿Procederían las reacciones siguientes por un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$  o  $\text{S}_{\text{N}}2$ ?

**Solución**

- (a) El grupo alquilo es primario y no forma un carbocatión estable, como se requeriría en un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Además, los halógenos primarios muestran relativamente poco



impedimento estérico ante el ataque por un nucleófilo. El hidróxido es un nucleófilo fuerte. Todos los factores favorecen el mecanismo  $S_N2$ .

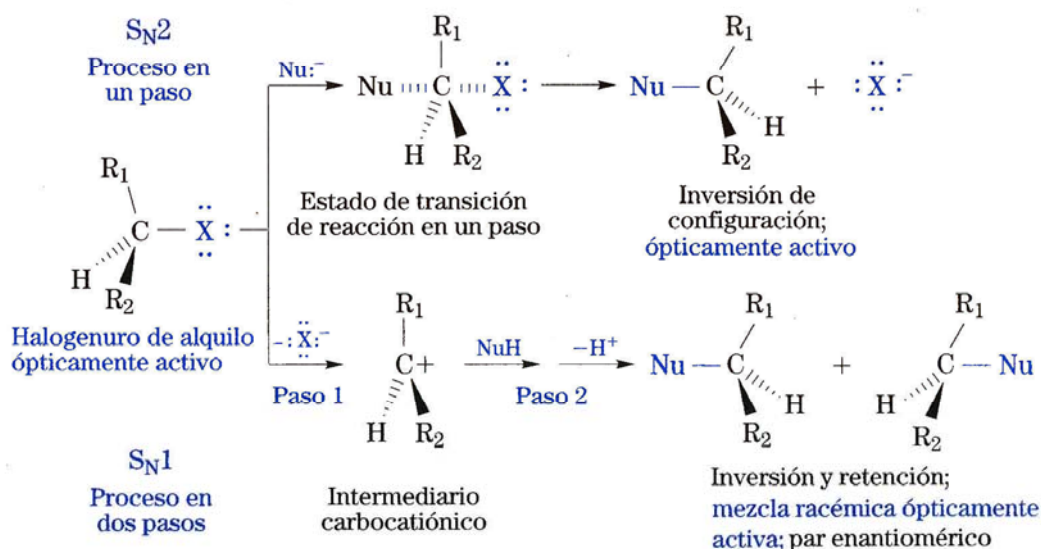
- (b) Los halogenuros terciarios forman carbocationes terciarios estables, el intermediario del mecanismo  $S_N1$ . Los halogenuros terciarios también están relativamente impedidos, lo que dificulta el ataque por nucleófilos. El nucleófilo es neutro y no muy fuerte. Todos los factores favorecen el mecanismo  $S_N1$ .

### Problema 8.20

Prediga si las reacciones siguientes ocurrirían por mecanismos  $S_N2$  o  $S_N1$ : (a) 1-bromo-3-metilbutano y  $\text{NaOCH}_3$ ; (b) 3-bromo-3-metilbutano y  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Explique su predicción.

### G. $S_N1$ y $S_N2$ : sinopsis

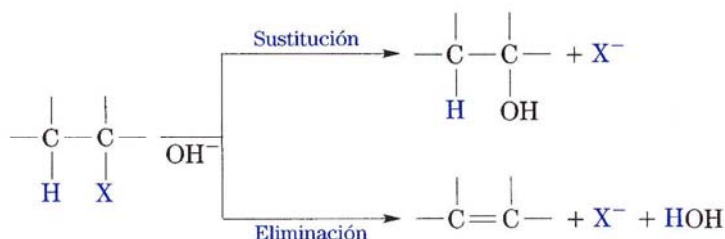
Los que siguen son los mecanismos  $S_N2$  y  $S_N1$  generalizados para un halogenuro de alquilo ópticamente activo, con un resumen de las características importantes. Al repasar la sustitución nucleofílica, puede ser de ayuda relacionar los mecanismos con una sencilla analogía. Imagine que está en un salón de clases lleno con una puerta delantera y una trasera, y es tiempo del cambio de clases. ¿Cómo pueden salir los estudiantes presentes y entrar el nuevo grupo? El nuevo grupo podría entrar y sentarse y el otro grupo podría levantarse entonces y salir. Esto es imposible desde el punto de vista operativo, puesto que los asientos disponibles sólo pueden dar cabida a un grupo de estudiantes. Por una razón similar, ya antes descartamos la primera idea de un mecanismo de sustitución nucleofílica —aquella donde el nucleófilo entraba y se enlazaba y luego salía el ion halogenuro—; el carbono no puede dar cabida a cinco enlaces. Sin embargo, si el nuevo grupo entrara por una puerta al tiempo que el grupo anterior sale por la otra puerta, habría una transición sin tropiezos. Esto es análogo al mecanismo  $S_N2$ , en el cual el nucleófilo entra al mismo tiempo que el ion halogenuro está saliendo, pero desde el lado opuesto. Por último, si el grupo presente abandonara primero el salón, entonces el segundo grupo podría entrar fácilmente usando cualquiera de las puertas. De forma similar, en un mecanismo  $S_N1$ , puesto que el ion halogenuro sale por completo en el primer paso, el nucleófilo que llega puede atacar libremente el carbocatión desde un lado u otro.



1. *Reacción.* Las reacciones tanto  $S_N2$  como  $S_N1$  son reacciones de sustitución simples donde un grupo saliente, con frecuencia un halógeno, es reemplazado por un nucleófilo.
2. *Mecanismo.* Una reacción  $S_N2$  tiene un mecanismo de un paso que procede a través de un estado de transición; un mecanismo  $S_N1$  se compone de dos pasos, con un intermediario carbocatiónico.
3. *Velocidades de reacción.* Las reacciones  $S_N2$  son bimoleculares; la velocidad depende de la concentración tanto del halogenuro de alquilo como del nucleófilo. Las reacciones  $S_N1$  son unimoleculares; la velocidad depende sólo de la concentración del halogenuro de alquilo.
4. *Estereoquímica.* Las reacciones  $S_N2$  en las que participa un halogenuro de alquilo ópticamente activo dan un producto ópticamente activo pero con una configuración invertida. Las reacciones  $S_N1$  proceden por racemización y dan una mezcla aproximadamente 50/50 de enantiómeros; la mezcla de productos es ópticamente inactiva.
5. *Estructura y reactividad.* Los procesos  $S_N1$  se favorecen en el caso de halogenuros de alquilo voluminosos que forman carbocationes estables; los procesos  $S_N2$  se favorecen en condiciones opuestas. Por consiguiente, los halogenuros  $3^\circ$  suelen reaccionar por un mecanismo  $S_N1$ , los  $1^\circ$  por un mecanismo  $S_N2$  y los  $2^\circ$  por uno u otro, en función de factores específicos.
6. *Nucleófilos.* Los nucleófilos fuertes favorecen las reacciones  $S_N2$ .

## 8.5 Reacciones de eliminación de halogenuros de alquilo

Acabamos de estudiar las reacciones de halogenuros de alquilo con nucleófilos para generar productos de sustitución. Pero antes, en la sección 4.5, vimos que los halogenuros de alquilo sufren reacciones de eliminación en presencia de una base (nucleófilo) como el hidróxido de potasio. El hidróxido como nucleófilo puede desplazar un ion halogenuro para formar un alcohol, o bien efectuar una eliminación para formar un alqueno.



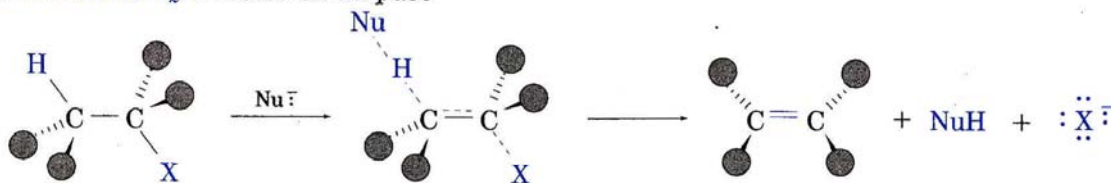
La competencia entre eliminación y sustitución es posible cuando cualquier halogenuro de alquilo capaz de sufrir eliminación se trata con un nucleófilo. No sólo compite la eliminación con la sustitución nucleofílica; además, los mecanismos de eliminación,  $E_2$  y  $E_1$ , tienen una estrecha relación con los mecanismos de sustitución.

### A. Los mecanismos de reacción $E_2$ y $E_1$

**$E_2$**   
eliminación bimolecular;  
mecanismo de  
eliminación en un paso

El mecanismo  $E_2$  es un proceso concertado en un paso como el mecanismo  $S_N2$ . En vez de atacar el carbono al cual está unido el halógeno, como en la sustitución, el nucleófilo extrae un ion hidrógeno de un carbono adyacente. El halogenuro sale simultáneamente y genera un doble enlace.

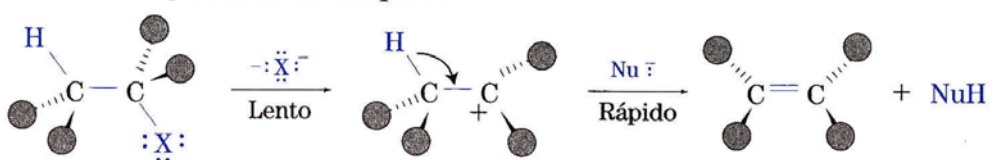


**Mecanismo  $E_2$ : Proceso en un paso**

Estado de transición de la reacción en un paso. Los enlaces C-H y C-X se están rompiendo. Los enlaces Nu-H y C = C se están formando

**$E_1$**   
eliminación  
unimolecular;  
mecanismo de  
eliminación en dos  
pasos

La reacción  $E_1$  procede por un mecanismo en dos pasos. En el primer paso, el enlace carbono-halógeno se rompe y el halogenuro sale con el par de electrones enlazante; el resultado es un carbocatión. En el segundo paso, el nucleófilo extrae un ion hidrógeno de un carbono adyacente. Los electrones de este enlace carbono-hidrógeno se mueven hacia el carbono cargado positivamente y forman el doble enlace carbono-carbono.

**Mecanismo  $E_1$ : Proceso en dos pasos**

Paso 1: El ion halogenuro sale con un par de electrones y deja un intermediario carbocatiónico

Intermediario carbocatiónico

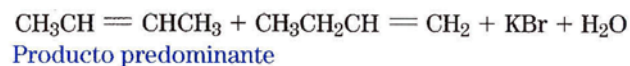
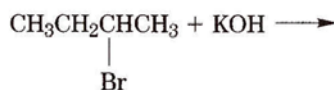
Paso 2: El nucleófilo extrae un ion hidrógeno. El par de electrones enlazante forma un doble enlace

**Ejemplo 8.7**

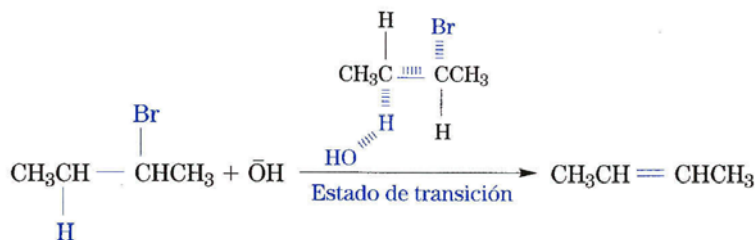
Escriba mecanismos  $E_2$  y  $E_1$  para la reacción entre 2-bromobutano e hidróxido de potasio.

**Solución**

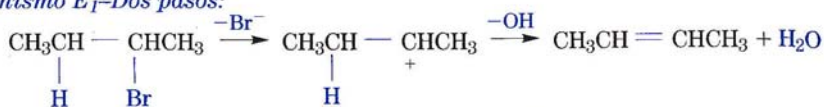
La reacción puede dar dos productos, de los cuales predomina el más altamente sustituido (sección 4.5.A-B).



**Mecanismo  $E_2$ —Un paso:**



Mecanismo  $E_1$ —Dos pasos:



Intermediario carbocatiónico

Véanse los procesos  $S_N2$  y  $S_N1$  en competencia en el ejemplo 8.4.

### Problema 8.21

Escriba la reacción del 2-bromopropano con hidróxido de potasio por un mecanismo  $E_1$  y  $E_2$ .

## B. Comparación de las reacciones $E_2$ y $E_1$

Los distintos mecanismos de las reacciones  $E_2$  y  $E_1$  dan por resultado diferencias en cuanto a sus velocidades de reacción y estereoquímica.

1. *Velocidades de reacción.* La reacción  $E_2$  es un proceso en un paso en el cual participan tanto el halogenuro de alquilo como el nucleófilo. Por tanto, la velocidad depende de ambos y la ecuación de velocidad es idéntica a la de una reacción  $S_N2$  (sección 8.4.D.1).

Eliminación Bimolecular

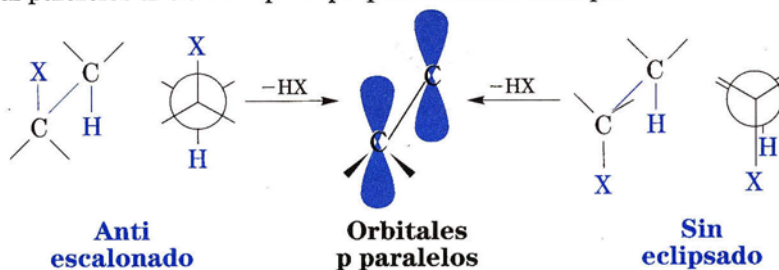
$$\text{Reacción } E_2 = k[\text{RX}][\text{Nu}^-]$$

La reacción  $E_1$  ocurre en dos pasos y el primero es el paso lento, determinante de la velocidad de reacción. Sólo el halogenuro de alquilo participa en el primer paso y, por tanto, la velocidad de reacción depende únicamente de esta especie. El nucleófilo no interviene sino hasta el segundo paso, y no influye en la velocidad de reacción.

Eliminación Unimolecular

$$\text{Reacción } E_1 = k[\text{RX}]$$

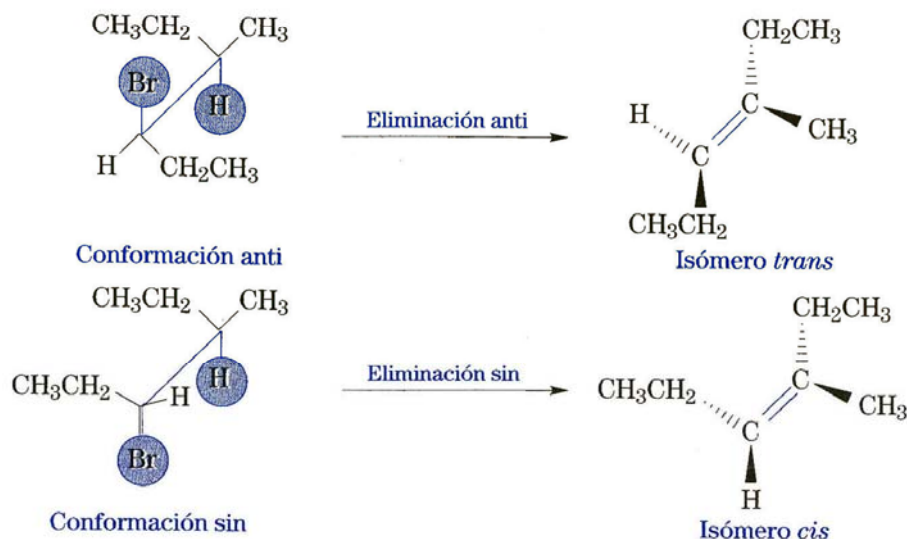
2. *Estereoquímica.* En las reacciones de eliminación, los grupos que se eliminan deben estar en una relación anti o sin uno respecto al otro, como se ilustra con las proyecciones de caballete y de Newman siguientes. Esto es necesario porque los orbitales p en desarrollo que van a integrar el nuevo enlace  $\pi$  deben estar paralelos uno al otro para que pueda ocurrir traslape.



La reacción  $E_2$  ocurre desde la configuración anti. Esto permite una distancia máxima entre el nucleófilo que ataca y el ion halogenuro que sale y, por tanto, se favorece estéricamente. La situación es análoga a la de un mecanismo  $S_N2$  (sección 8.4.C.2). Esta estereoespecificidad es muy importante, puesto que las conformaciones anti y sin pueden dar origen a dos



isómeros geométricos distintos en compuestos donde los carbonos que reaccionan son ambos quirales. Consideremos, por ejemplo, la deshidrobromación de 3*R*, 4*R* 3-bromo-4-metilhexano tanto desde una conformación anti como sin.

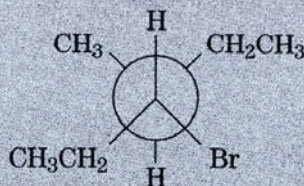


Como ya se ha explicado, las reacciones  $E_2$  proceden por eliminación anti y, en consecuencia, dan sólo el isómero *trans* en el ejemplo específico que se describe. Sin embargo, las reacciones  $E_1$  ocurren a través de un intermediario carbocatiónico. El carbocatión se puede formar desde una conformación ya sea sin o anti y, una vez formado, muestra libre rotación de enlaces, por lo que no conserva una conformación específica. Por consiguiente, las reacciones  $E_1$  dan productos de eliminación tanto sin como anti, en este caso, los dos isómeros *cis* y *trans*.



### Problema 8.22

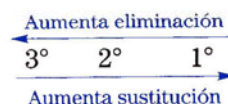
Escriba los isómeros geométricos producto de las reacciones de eliminación  $E_2$  y  $E_1$  del halogenuro de alquilo siguiente, el cual se muestra en la proyección de Newman. En la misma, los grupos que se eliminan (H y Br) no están en la conformación sin ni anti. Para visualizar los productos finales es necesario hacer girar el doble enlace carbono-carbono para obtener estas conformaciones.



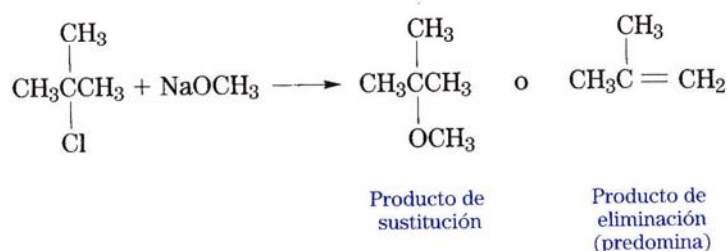
## 8.6 Sustitución contra eliminación

Cuando los halogenuros de alquilo se tratan con un nucleófilo, pueden sufrir ya sea sustitución o eliminación. Los mecanismos de reacción son notablemente similares y se resumen en la figura 8.2. Son muchos los factores que influyen en la competencia entre sustitución y eliminación: disolvente, naturaleza del nucleófilo, estructura del halogenuro de alquilo y condiciones de reacción. El factor más importante para determinar qué va a ocurrir suele ser la estabilidad del alqueno que se podría formar por eliminación en caso de que ésta predomine. La estabilidad de los alquenos aumenta con el número de sustituyentes alquilo (sección 4.5.B). Debido a que un halogenuro terciario está más altamente sustituido que uno primario, ordinariamente forma un alqueno más altamente sustituido. Por consiguiente, los halogenuros terciarios tienen una tendencia mayor hacia la eliminación, puesto que forman alquenos muy estables.

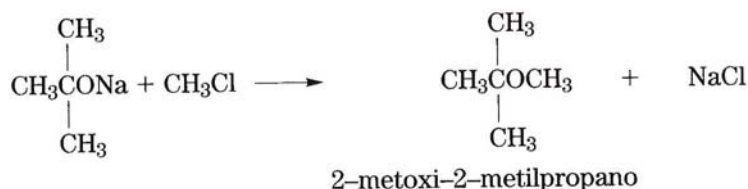
Halogenuros de alquilo:



Para ilustrar este concepto en forma práctica, consideremos la preparación de 2-metoxi-2-metilpropano por la síntesis de éteres de Williamson. Existen dos enfoques. Uno consiste en combinar un cloruro de butilo terciario con metóxido de sodio.



Puesto que el cloruro de *t*-butilo es un halogenuro terciario, ocurrirá preferentemente eliminación y se formará poca cantidad del producto deseado. Sin embargo, si se combina la sal de sodio del alcohol *t*-butílico con cloruro de metilo, que tiene un solo carbono, la eliminación es imposible y el producto de sustitución deseado se forma de manera casi exclusiva.



### Problema 8.23

Escriba una ecuación que muestre la mejor manera de preparar  $(\text{CH}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$  por la síntesis de Williamson.



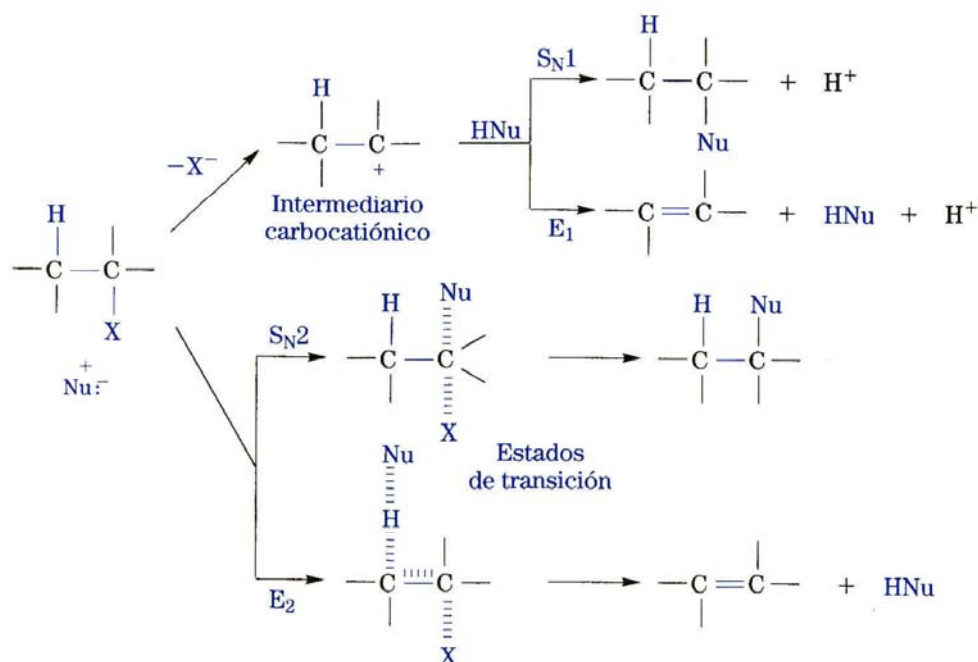


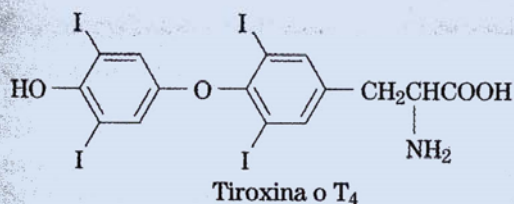
FIGURA 8.2

Competencia entre reacciones  $S_N1$ ,  $S_N2$ ,  $E_1$  y  $E_2$  de halogenuros de alquilo con nucleófilos.

## CONEXIONES 8.2

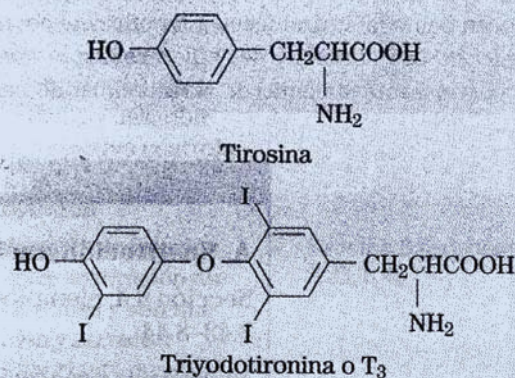
### Hormona tiroidea

Casi ningún organismo contiene hidrocarburos halogenados como moléculas funcionales. De hecho, la introducción de esta clase de compuestos puede ser muy tóxica. Sin embargo, existe una molécula muy rica en átomos de halógeno que es indispensable para el funcio-



namiento de nuestro cuerpo. Esa sustancia es la tiroxina u hormona tiroidea, así como un material relacionado, la triyodotironina.

Estas dos hormonas se producen en la glándula tiroidea, un órgano endocrino ubicado en la parte delantera del cuello. Sus precursores son yodo y tirosina, uno de los aminoácidos que componen las proteínas del cuerpo. El yoduro de la dieta se transporta a la glándula tiroidea y es absorbido por ella. Las secreciones del área del



cerebro que se conoce como hipotálamo estimulan a la tiroides a yodar los anillos fenólicos de la tirosina de una gran molécula de proteína que contiene carbohidratos y que se llama *tiroglobulina*. La reacción es catalizada por una enzima, la yodoperoxidasa. Mientras permanece unido a la tiroglobulina, un residuo de diyodotirosilo se acopla enzimáticamente a otra especie de diyodotirosilo o monoyodotirosilo. El enlace de éter es una característica fuera de lo común, porque, en general,

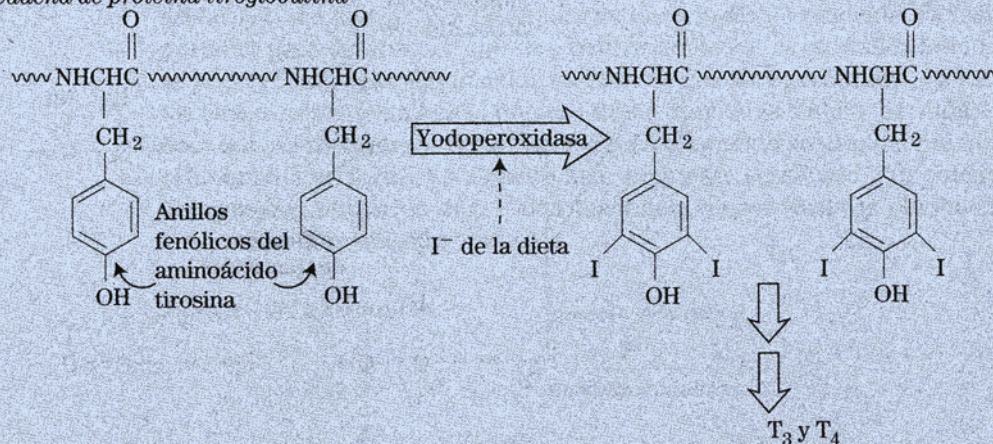


## CONEXIONES 8.2 (CONT.)

las ligaduras a aminoácidos son de naturaleza peptídica (amídica).

La tiroglobulina se descompone entonces en los aminoácidos que la componen y libera de dos a cinco moléculas de tiroxina por molécula de tiroglobulina. La tiroides

Cadena de proteína tiroglobulina



libera T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> hacia el torrente sanguíneo y otros portadores de proteínas las llevan a los órganos objetivo, los cuales son responsables del metabolismo. Las hormonas entran entonces en esos órganos y afectan directamente la síntesis de enzimas que controlan reacciones metabólicas clave. (Aunque la tiroides libera pequeñas cantidades de triyodotironina, la hormona más potente, la mayor parte se sintetiza en el hígado a partir de tiroxina.)

Una persona puede tener una tiroides demasiado activa o insuficientemente activa, padecimientos que se conocen como hipertiroidismo e hipotiroidismo, respectivamente. Los síntomas del hipertiroidismo comprenden nerviosismo, aumento de actividad, latido cardíaco

rápido, piel caliente y húmeda e insomnio. Los signos de hipotiroidismo incluyen piel y pelo resacos y ásperos, mala memoria y temperatura corporal inferior al promedio. Un recién nacido o un bebé que carece de hormona tiroidea sufre deficiencias del desarrollo tanto

mental como físico, enfermedad que se describe como *cretinismo*. Las condiciones de hipertiroidismo e hipotiroidismo se pueden identificar por un agrandamiento de la glándula tiroides misma —la formación de un bocio.

La terapia para el exceso tiroideo puede incluir cirugía, medicamentos o tratamiento con yodo radiactivo, en tanto que una carencia de T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> se puede tratar con complementos tiroideos.

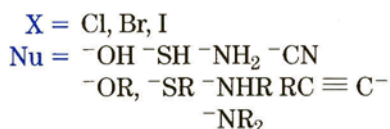
Son muchas las causas de mal funcionamiento de la tiroides; van desde problemas congénitos hasta deficiencias en el medio ambiente. El diagnóstico es importante para prescribir el tratamiento adecuado.

## RESUMEN DE REACCIONES

### A. Sustitución nucleofílica

Sección 8.4; ejemplos 8.1–8.6; tabla 8.3; problemas 8.3–8.20, 8.24–8.35, 8.37, 8.43–8.44.

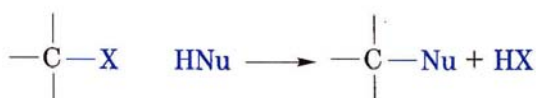
#### Nucleófilos negativos





## RESUMEN DE REACCIONES (CONT.)

### *Nucleófilos neutros*



$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

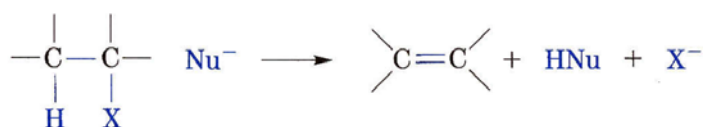
$\text{HNu} = \text{HOH}, \text{HSH}, \text{NH}_3$

$\text{HOR}, \text{HSR}, \text{RNH}_2$

$\text{R}_2\text{NH}$

### **B. Reacciones de eliminación: deshidrohalogenación**

Sección 8.5 y repaso 4.5; ejemplo 8.7; problemas 8.21–8.22, 8.35–8.36, 8.39.



**Nu** puede ser cualquiera de los nucleófilos negativos o neutros listados en el inciso A, pero utilizaremos principalmente el ion hidróxido (KOH en etanol).

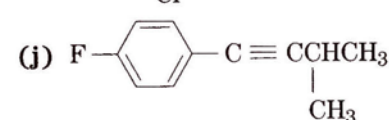
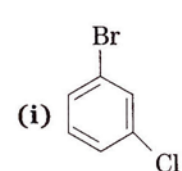
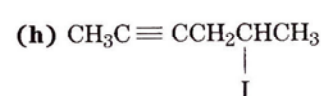
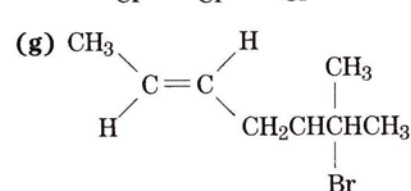
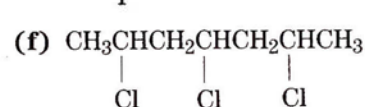
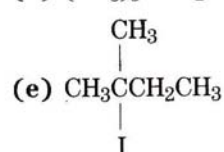
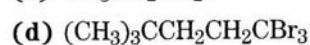
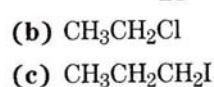
$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

## COMPROBACIÓN DE HABILIDADES

| Habilidades                                                                                                                                                                           | Referencias/Problemas                                                      | Habilidades                                                                                                                                           | Referencias/Problemas                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. dibujar y dar nombre a halogenuros de alquilo                                                                                                                                      | Sección 8.1; problemas 8.1–8.2, 8.24–8.26.                                 | 6. escribir ejemplos de reacciones de eliminación de halogenuros de alquilo                                                                           | Sección 8.5; repasar sección 4.5; problema 8.35.                                                                                   |
| 2. escribir los productos de reacciones de sustitución nucleofílica, usando nucleófilos tanto negativos como neutros                                                                  | Sección 8.4.A–B; ejemplos 8.1–8.2; tabla 8.3; problemas 8.3–8.5, 8.27–8.32 | 7. escribir mecanismos de reacción $\text{E}_2$ y $\text{E}_1$ mostrando estereoquímica y describir qué reactivo controla las velocidades de reacción | Sección 8.5.A; ejemplo 8.7; problemas 8.21–8.22, 8.36, 8.39.                                                                       |
| 3. escribir mecanismos $\text{S}_\text{N}2$ mostrando estereoquímica y describir qué reactivo controla las velocidades de reacción                                                    | Sección 8.4.D; ejemplo 8.3; problemas 8.6–8.9, 8.34, 8.37.                 | 8. describir la relación entre sustitución nucleofílica y eliminación y un factor importante que influye en la competencia entre ambas                | Sección 8.6; problemas 8.23, 8.45.                                                                                                 |
| 4. escribir mecanismos $\text{S}_\text{N}1$ mostrando estereoquímica y describir qué reactivo controla las velocidades de reacción                                                    | Sección 8.4.E; ejemplo 8.4; problemas 8.11–8.15, 8.34, 8.37.               | 9. exponer los conceptos y términos presentados en este capítulo                                                                                      | Use las definiciones de los márgenes y los títulos de sección como guías de estudio, y repase los ejemplos y problemas apropiados. |
| 5. describir los factores que caracterizan y controlan las reacciones $\text{S}_\text{N}1$ y $\text{S}_\text{N}2$ y predecir el mecanismo que predomina en circunstancias específicas | Sección 8.4.F–G; ejemplos 8.5–8.6; problemas 8.17–8.20, 8.33, 8.43–8.44.   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                    |

## PROBLEMAS DE FINAL DEL CAPÍTULO

**8.24 Nomenclatura IUPAC:** Dé nombre a los compuestos siguientes:



**8.25 Nomenclatura:** Los siguientes son algunos compuestos organohalogenados de los que se sospecha son peligrosos para la salud del ser humano. Sus nombres aparecen con cierta frecuencia en periódicos y revistas. Escriba la estructura de cada uno.

(a) triclorometano: cloroformo; antes se usaba en medicinas para la tos que no requerían receta médica

(b) 1,2-dibromo-3-cloropropano; DBCP; un fumigante agrícola que reducía la cuenta espermática en los trabajadores de plantas químicas

(c) 1,2-dicloroetano: dicloruro de etileno; se usa para hacer cloruro de vinilo, a partir del cual se fabrica el PVC; puede ser carcinógeno

(d) tetraclorometano; tetracloruro de carbono; la exposición prolongada puede causar daños o falla en hígado y riñón

(e) tetracloroetano y tricloroetileno; agentes para lavado en seco; pueden ser carcinógenos

(f) diclorodifluorometano: un freón que podría llevar a la destrucción del escudo de ozono

**8.26 Nomenclatura común:** Dibuje los compuestos siguientes:

(a) bromuro de metilo

(b) cloruro de metileno

(c) bromoformo

(d) tetrafluoruro de carbono

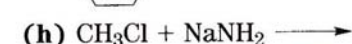
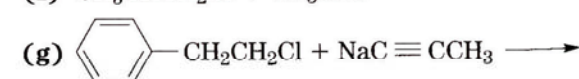
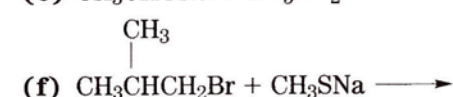
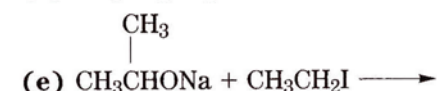
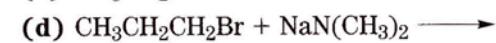
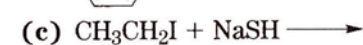
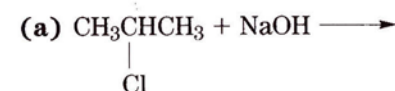
(e) yoduro de alilo

(f) cloruro de vinilo

(g) cloruro de butilo secundario

(h) bromuro de isopropilo

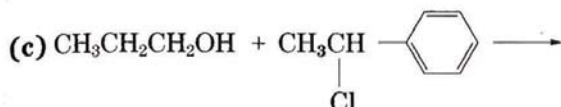
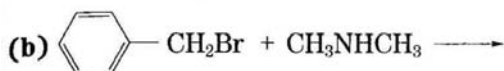
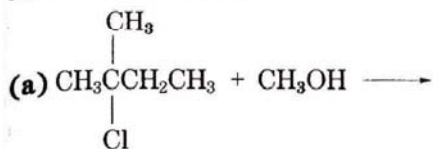
**8.27 Sustitución nucleofílica:** Complete las reacciones siguientes mostrando los productos de sustitución nucleofílica:





## PROBLEMAS DE FINAL DEL CAPÍTULO (CONT.)

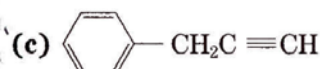
**8.28 Sustitución nucleofílica:** Complete las reacciones siguientes mostrando los productos de sustitución nucleofílica:



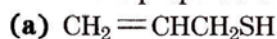
**8.29 Síntesis de éteres de Williamson:** Usando halogenuros de alquilo y alcóxidos de sodio como materiales de partida, prepare los éteres siguientes por la síntesis de Williamson



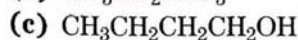
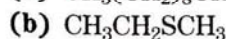
**8.30 Sustitución nucleofílica en la preparación de alquinos:** Prepare los alquinos siguientes usando etino (acetileno) y halogenuros de alquilo como materiales orgánicos de partida (véanse las secciones 5.8 y 8.4.A):



**8.31 Sustitución nucleofílica:** Los compuestos siguientes son la causa del olor y el sabor del ajo. Escriba una reacción de sustitución nucleofílica que muestre la preparación de cada uno.



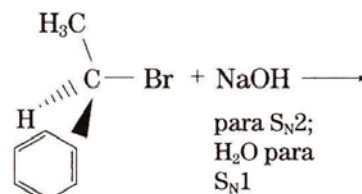
**8.32 Síntesis:** Sugiera un halogenuro de alquilo y un nucleófilo a partir de los cuales se pueden preparar los compuestos siguientes:



**8.33 Mecanismos  $\text{S}_\text{N}1$  y  $\text{S}_\text{N}2$ :** Haga un diagrama para comparar una reacción  $\text{S}_\text{N}1$  y una  $\text{S}_\text{N}2$  de un halogenuro de alquilo y un nucleófilo en cuanto a lo siguiente:

- expresión de la velocidad
- intermediarios de reacción
- estereoquímica
- velocidades relativas de reacción de halogenuros  $1^\circ$ ,  $2^\circ$  y  $3^\circ$
- efecto de un aumento de concentración del nucleófilo
- efecto de un aumento de concentración del halogenuro de alquilo
- efecto de un disolvente iónico o polar
- efecto de un disolvente no polar
- efecto de grupos voluminosos en torno al centro de reacción
- fuerza del nucleófilo

**8.34 Mecanismos de sustitución nucleofílica:** Escriba mecanismos  $\text{S}_\text{N}1$  y  $\text{S}_\text{N}2$  para la reacción siguiente. Muestre con claridad la estereoquímica.



**8.35 Reacciones de eliminación:** Complete las reacciones siguientes mostrando los productos principales de eliminación:

