Damascus University
Faculty of Pharmacy
Pharmaceutical Organic Chemistry I

6–نظرة عامة حول التفاعلات العضوية:
التفاعلات القطبية والتفاعلات الجذرية

Overview of Organic Reactions

(Chapter 6, McMurry)

By Prof.Dr. M.Ammar Al-Khayat

2016–2017

Why This Chapter?

- An overview to know not just *What* occurs but also *why* and *how* chemical reactions take place.
- Start with an overview of the fundamental kinds of organic reactions, why reactions occur, and how reactions can be described.
- Once this background is out of the way, we'll then be ready to begin studying the details of organic chemistry
- Living organisms often look more complex than laboratory reactions but the principles governing all reactions are the same.
- نظرة شاملة للتعرف ليس فقط على الذي يجري في التفاعلات الكيميائية وإنما أيضا لماذا وكيف تحصل هذه التفاعلات

Kinds of Organic Reactions

- There are four general types of organic reactions:
  - **Addition Reactions**
  - **Elimination Reactions**
  - **Substitution Reactions**
  - **Rearrangement Reactions**

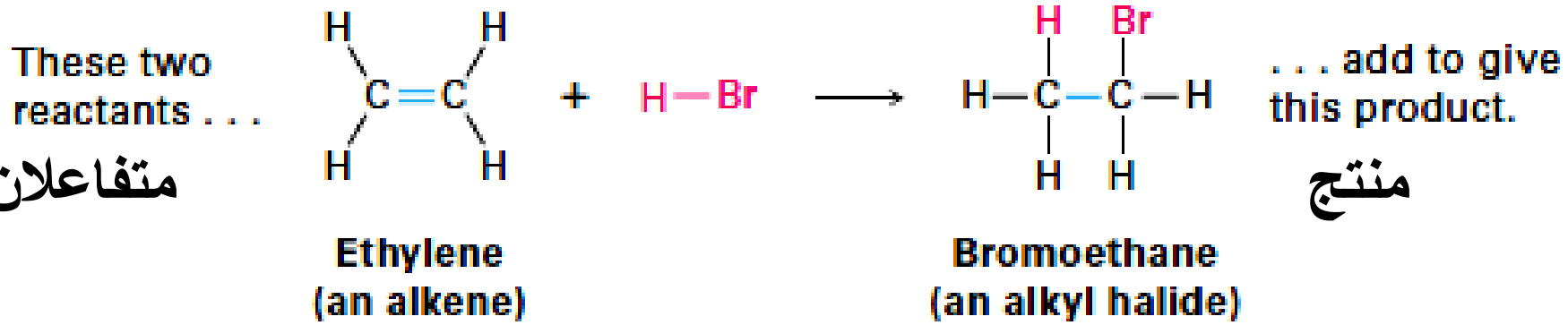
هناك أربعة أنماط من التفاعلات الكيميائية:

- **تفاعلات الإضافة (الضم)**
- **تفاعلات الحذف**
- **تفاعلات الاستبدال**
- **تفاعلات إعادة الترتيب**

Kinds of Organic Reactions
أنماط التفاعلات الكيميائية: تفاعلات الضم

Addition reactions occur when two reactants add together to form a single product with no atoms “left over

- An example is the reaction of an alkene, such as ethylene, with HBr to yield an alkyl bromide.
- تفاعلات الضم: تحصل عندما ينضم متفاعلان إلى بعضهما وتشكيل منتج وحيد



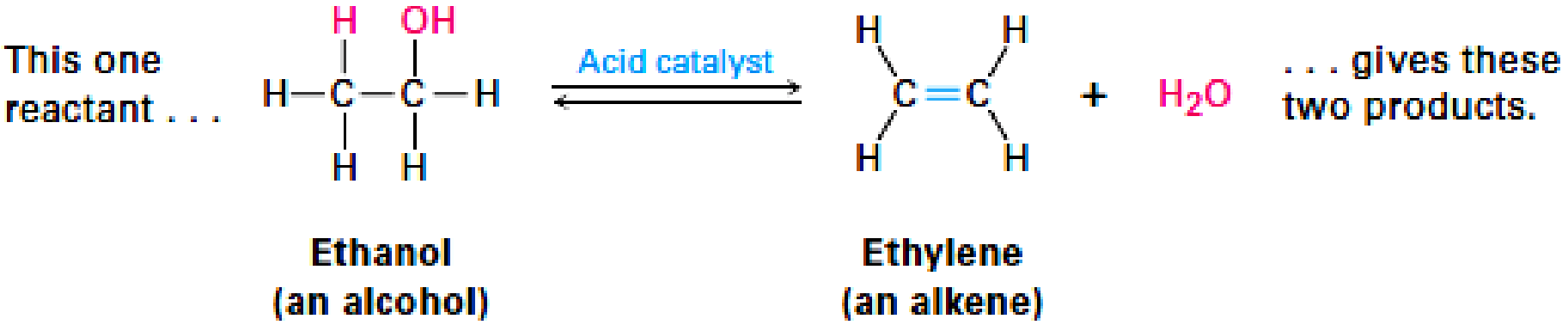
Kinds of Organic Reactions
أنماط التفاعلات الكيميائية: تفاعلات الحذف

Elimination reactions

- The opposite of addition reactions.
- A single reactant splits into two products, often with

formation of a small molecule such as water or HBr.

- An example is the acid-catalyzed reaction of an alcohol to yield water and an alkene
- تفاعلات الحذف: هي التفاعلات التي ينشطر فيها متفاعل وحيد إلى منتجبن، ويتشكل في معظم الأحيان جزيئة صغيرة مثل الماء أو HBr



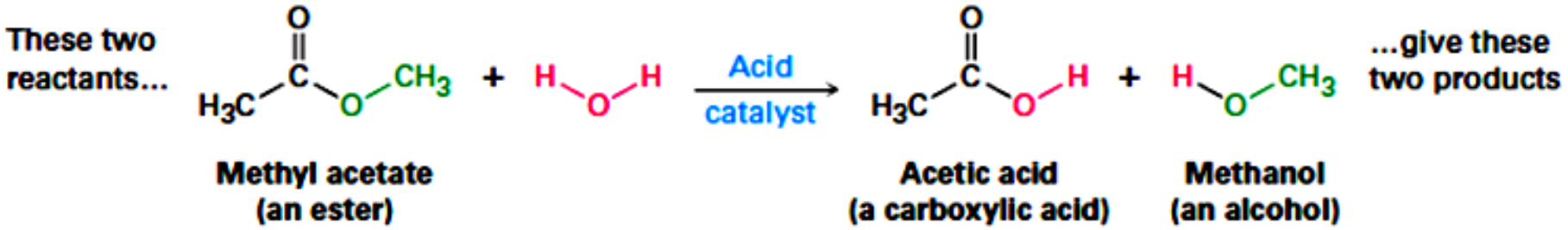
Kinds of Organic Reactions

أنماط التفاعلات الكيميائية: تفاعلات الاستبدال

Substitution reactions occur when two reactants exchange parts to give two new products.

- An example is the reaction of an ester such as methyl acetate with water to yield a carboxylic acid plus an alcohol.
- Similar reactions occur in many biological pathways, including the metabolism of dietary fats.

- تفاعلات الاستبدال: هي التفاعلات التي يتبادل فيها متفاعلان أجزاء فيما بينهما وإعطاء منتجين جديدين مثل تفاعل حلمهة إستر (مثل أسيتات الميتيل) لإعطاء حمض كربوكسيلي وغول.
- هناك تفاعلات مشابهة تحصل في كثير من المسالك الحيوية منها تفاعلات استقلاب الدهون الغذائية.



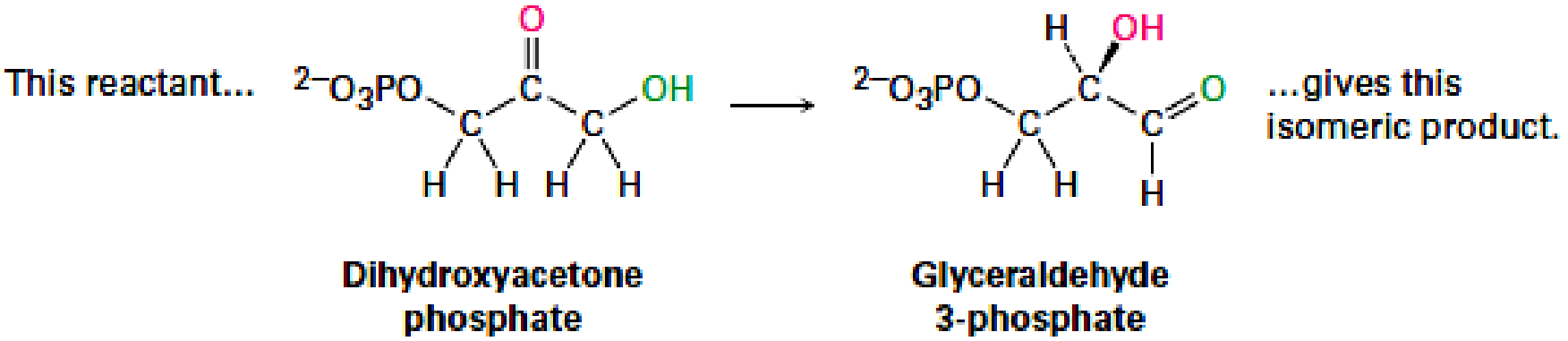
Kinds of Organic Reactions

أنماط التفاعلات الكيميائية: تفاعلات إعادة الترتيب

Rearrangement reactions occur when a single reactant undergoes a reorganization of bonds and atoms to yield an isomeric product.

- An example is the conversion of dihydroxyacetone phosphate into its constitutional isomer glyceraldehyde 3-phosphate, a step in the glycolysis تحلل السكر pathway by which carbohydrates are metabolized.

- تفاعلات إعادة الترتيب: تحصل عندما يعاني متفاعل وحيد إعادة ترتيب أو تنظيم الروابط والذرات وإعطاء منتج مصاوغ.
- مثال على ذلك تحول dihydroxyacetone phosphate إلى مصاوغه البنيوي glyceraldehyde 3-phosphate وهي مرحلة من مراحل تحلل السكر أثناء استقلاب الكربوهيدرات



Problem 6.1

Classify each of the following reactions as an addition, elimination, substitution, or rearrangement:

(a) $CH_3Br + KOH \longrightarrow CH_3OH + KBr$

(b) $CH_3CH_2Br \longrightarrow CH_2{=}CH_2 + HBr$

(c) $CH_2{=}CH_2 + H_2 \longrightarrow CH_3CH_3$

How Organic Reactions Occur: Mechanisms

كيف تحصل التفاعلات الكيميائية: آليات التفاعلات

- An overall description of how a reaction occurs is called a reaction mechanism: which bonds are broken, which bonds are formed and what the relative rates of the different steps are.
- There are **two ways** in which a covalent bond can break: Symmetrical متناظرway (homolytic متماثل cleavage) and unsymmetrical غير متناظر way (heterolytic متغاير cleavage).
- آلية تفاعل ما هي الوصف الشامل لكيفية حصول التفاعل، ماهي الروابط المنفصمة والروابط المتشكلة وماهي السرعات النسبية لمختلف المراحل.
- هناك طريقتان لفصم الروابط: الفصم المتناظر(المتماثل) والفصم غير المتناظر(المتغاير)

Half-headed, or "fishhook," curved arrow is used to indicate the movement of *one electron, and* a full-headed curved arrow indicates the movement of two electrons

يستخدم السهم المنحني بنصف رأس للإشارة إلى حركة إلكترون واحد (حالة التفاعل الجذري)، والسهم برأس كامل للإشارة إلى حركة إلكترونين (حالة التفاعل القطبي)

Bond breaking فصم الرابطة

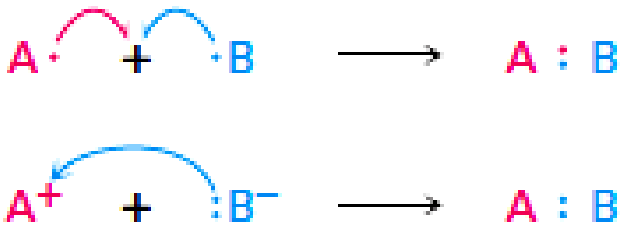
Symmetrical bond-breaking (radical):
one bonding electron stays with each product.

Unsymmetrical bond-breaking (polar):
two bonding electrons stay with one product.

How Organic Reactions Occur: Mechanisms

Bond-making تشكل الروابط

- Just as there are two ways in which a bond can break, there are two ways in which a covalent two-electron bond can form.
- هناك أيضا طريقتان لتشكل رابطة تساهمية، التشكل المتناظر(جذري) وغير المتناظر (قطبى)



Symmetrical bond-making (radical):
one bonding electron is donated by each reactant.

Unsymmetrical bond-making (polar):
two bonding electrons are donated by one reactant.

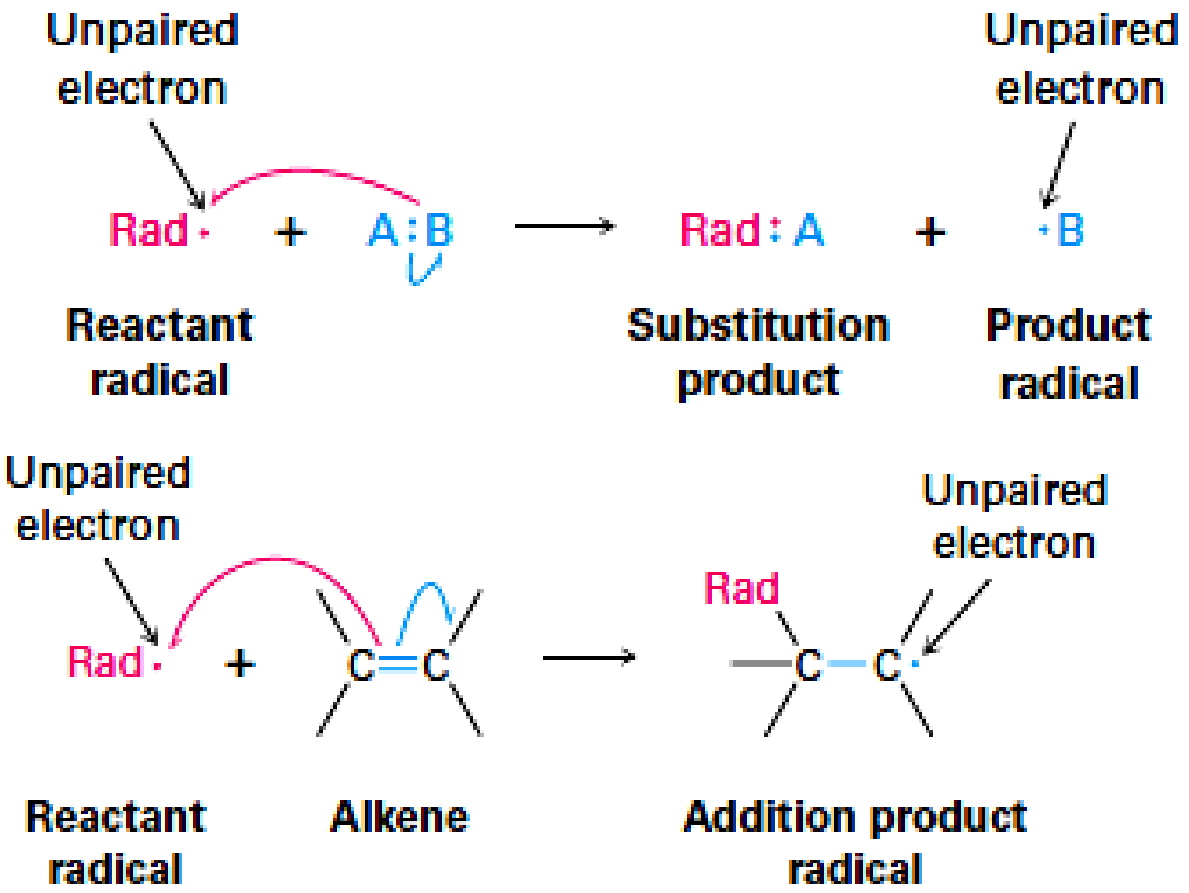
- Processes that involve symmetrical bond-breaking and bond-making are called **Radical reactions** تفاعل جذرية .
- Processes that involve unsymmetrical bond-breaking and bond-making are called **polar reactions** تفاعل قطبية **.**

تسمى التفاعلات التي تتضمن فصما وتشكلا متناظرا للروابط بالتفاعلات الجذرية
وتسمى التفاعلات التي يحصل فيها فصم وتشكل متغاير للروابط بالتفاعلات القطبية

Radical Reactions التفاعلات الجذرية

- A radical, or “free radical,” is a neutral chemical species but is highly reactive (has unpaired electron in one of its orbitals).
- A radical might attack a single bond in another reactant to give substitution product or might add to a double bond to give addition product.
- الجذر أو الجذر الحر، هو جسيم أو نوع كيميائي معتدل لكنه شديد الفعالية (التفاعلية) يحتوي إلكترونا أعزبا في أحد مداراته وبإمكانه مهاجمة رابطة أحادية لمتفاعل آخر وتشكيل منتج استبدال أو انضمامه إلى رابطة مزدوجة وتشكيل منتج ضم

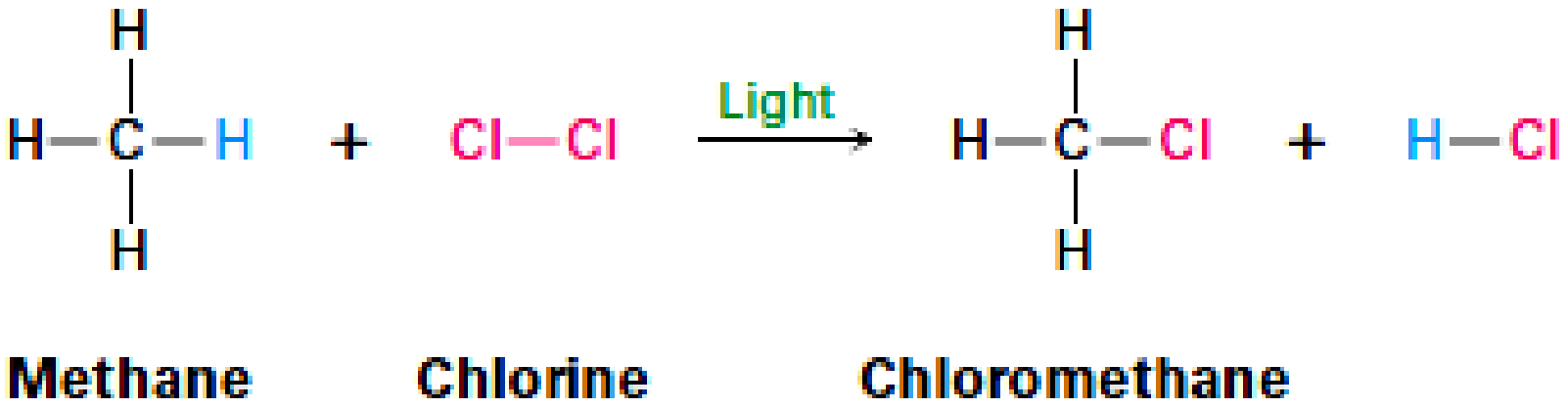
إلكترون مفرد



Chlorination Of Methane

كلورة الميتان

- An example of an industrially useful radical reaction is the chlorination of methane to yield chloromethane.
- This substitution reaction is the first step in the preparation of the solvents dichloromethane (CH_2Cl_2) and chloroform ($CHCl_3$).



Mechanism Of Radical Reaction (Chlorination of Methane)

آلية التفاعل الجذري (كلورة الميتان)

- Like many radical reactions in the laboratory, methane chlorination requires three kinds of steps:

1- initiation, 2- propagation, and 3- termination.

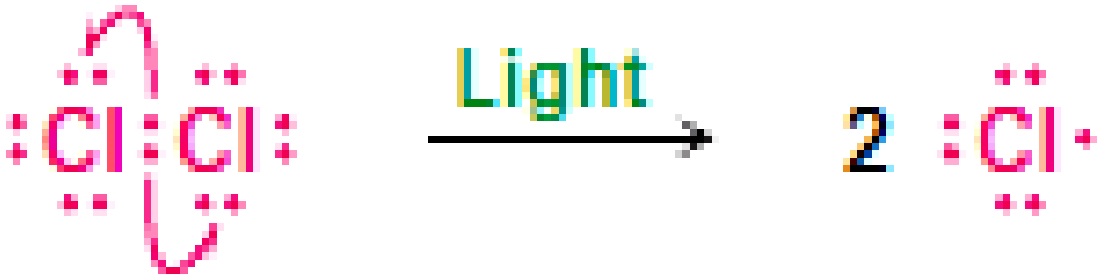
1- Initiation الابتداء (المبادرة)

Irradiation with ultraviolet light begins the reaction by breaking

Few Cl-Cl bonds to give a reactive chlorine radicals

تتضمن التفاعلات الجذرية مثل كلورة الميتان ثلاث مراحل:

١- **Initiation** الابتداء (المبادرة): عند التشعيع بالضوء فوق البنفسجي يبدأ التفاعل بفصم قليل من روابط Cl-Cl لإعطاء جذور الكلور الفعالة

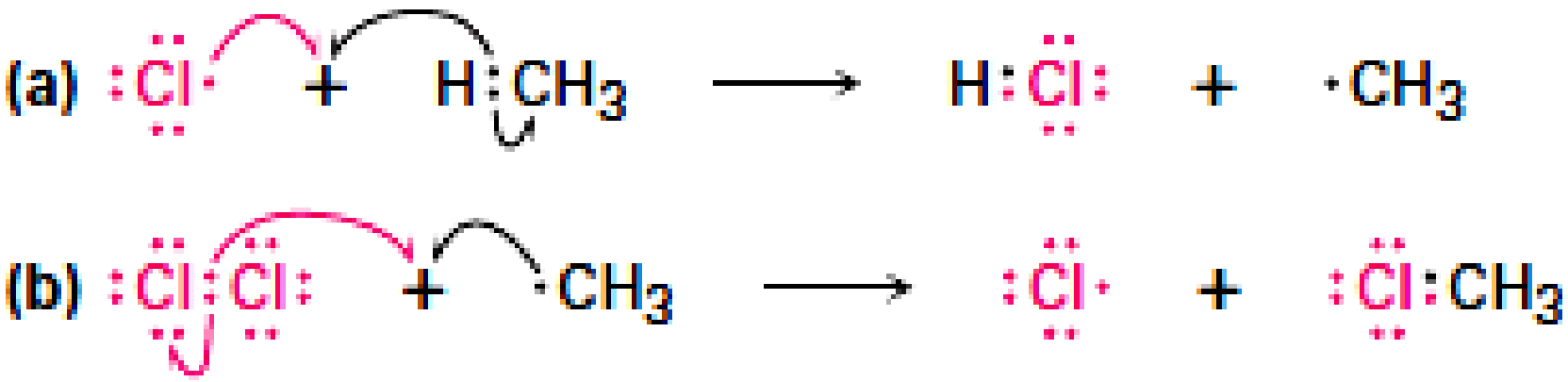


Mechanism Of Radical Reaction

2- Propagation الانتشار

- A reactive chlorine radical collides يصطدم with a methane molecule in a propagation step, abstracting a hydrogen atom to give HCl and a methyl radical ($\cdot CH_3$).
- This methyl radical reacts further with Cl_2 in a second propagation step to give the product chloromethane plus a new chlorine radical, which cycles back and repeats the first propagation (chain reaction).

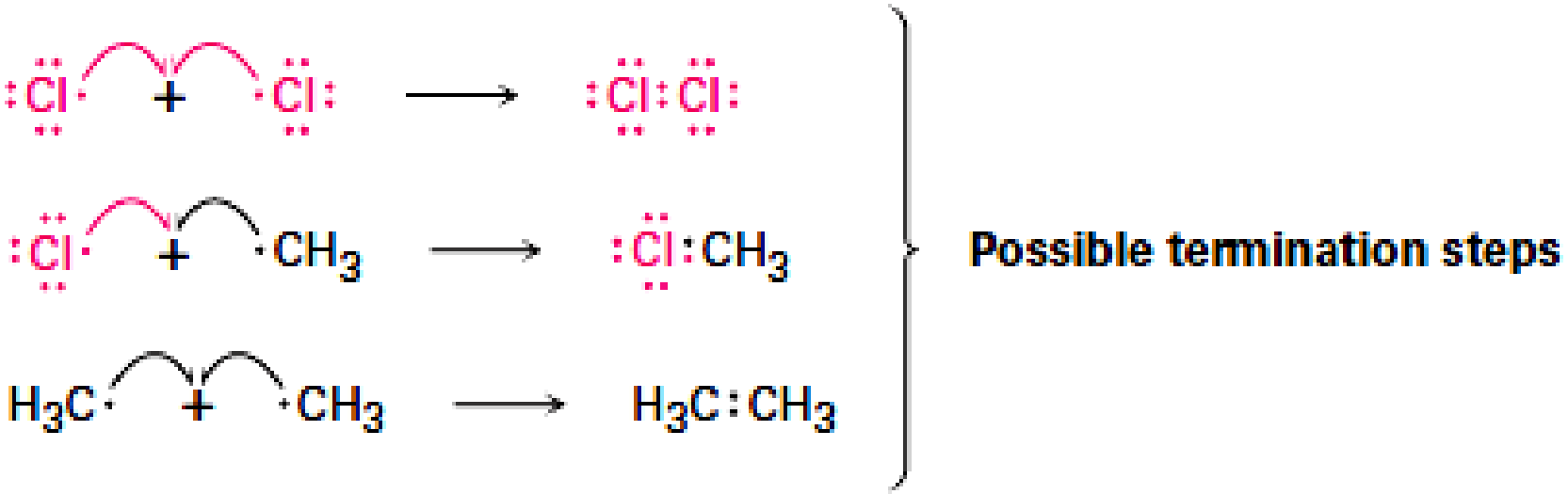
- **٢- Propagation** الانتشار: يصطدم جذرالكلور الفعال أولا بجزيء متان وينزع منه ذرة هدروجين ليعطي HCl وجذرميتيل ، ($\cdot CH_3$)ثم يتفاعل جذر المتيل مع Cl_2 لإعطاء كلوروميتان وجذر كلور جديد الذي يتفاعل بدوره مع جزيء متان جديد ، هكذا،،،



Mechanism Of Radical Reaction

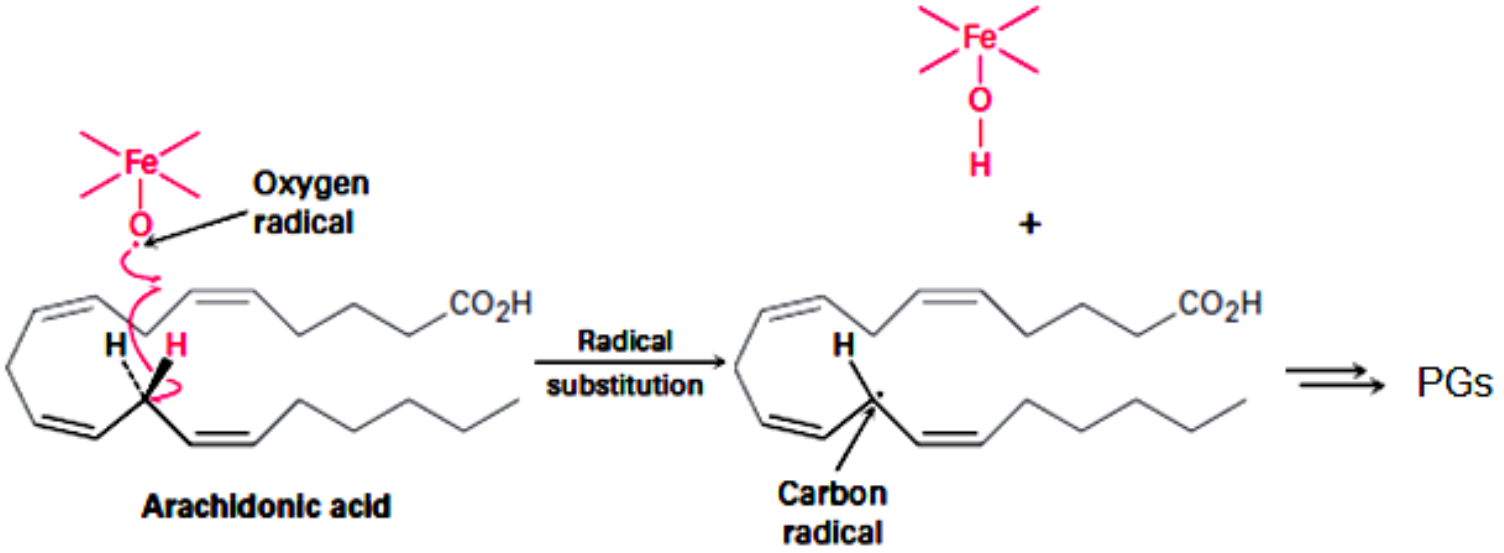
3-Termination الانتهاء

- Two radicals might collide and combine to form a stable product.
- ٣- **Termination** الانتهاء: يصطدم جذران مع بعضهما ويتحدان ليشكلا منتجا ثابتا



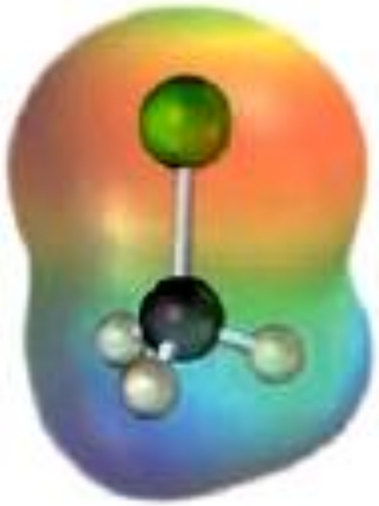
Biological Radical Reaction
Synthesis Of Prostaglandins

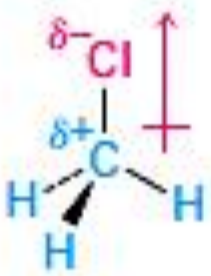
- Prostaglandins (PGs) بروستاغلاندينات are a large class of molecules found in virtually all body tissues and fluids.
- A number of pharmaceuticals derived from prostaglandins, are used to induce labor (ولادة)وضع , to reduce intraocular pressure in glaucoma الزرق , to treat peptic ulcers القرحات الهضمية….
- The biosynthesis is initiated by abstraction of a hydrogen atom from arachidonic acid by an iron–oxygen radical



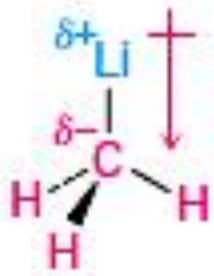
Polar reactions التفاعلات القطبية

- **Bond polarity** تقاطب is a consequence of an unsymmetrical electron distribution in a bond and is due to the difference in electronegativity of the bonded atoms.
- This causes a partial negative charge on an atom and a compensating partial positive charge on an adjacent atom
- The more electronegative atom has the greater electron density





Chloromethane



Methyllithium

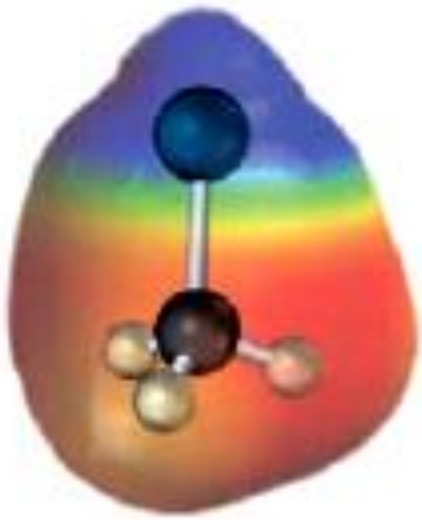
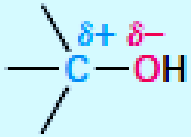
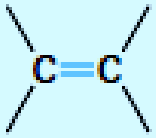
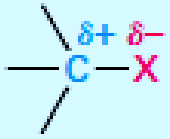
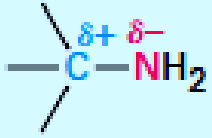
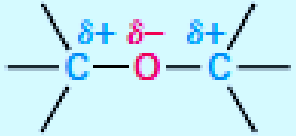
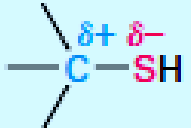
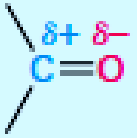
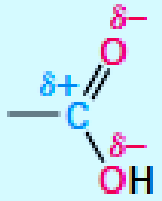
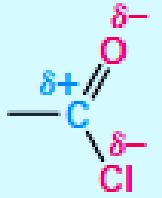
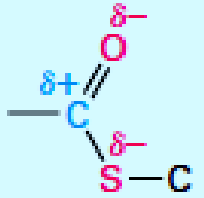
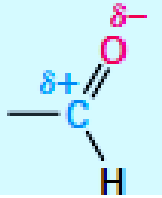


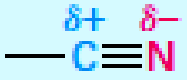
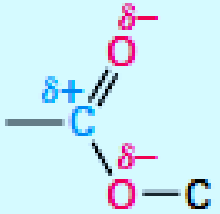
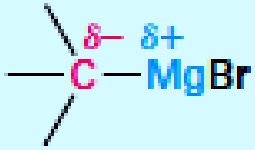
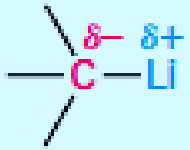
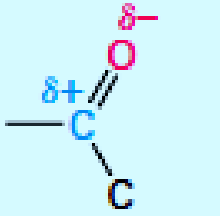
Table 6.1 Polarity Patterns in Some Common Functional Groups

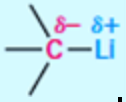
Compound type	Functional group structure
Alcohol	
Alkene	
	Symmetrical, nonpolar
Alkyl halide	
Amine	
Ether	
Thiol	

Compound type	Functional group structure
Carbonyl	
Carboxylic acid	
Carboxylic acid chloride	
Thioester	
Aldehyde	

Continue table 6.1

Table 6.1 Polarity Patterns in Some Common Functional Groups

Compound type	Functional group structure	Compound type	Functional group structure
Nitrile		Ester	
Grignard reagent			
Alkyllithium		Ketone	

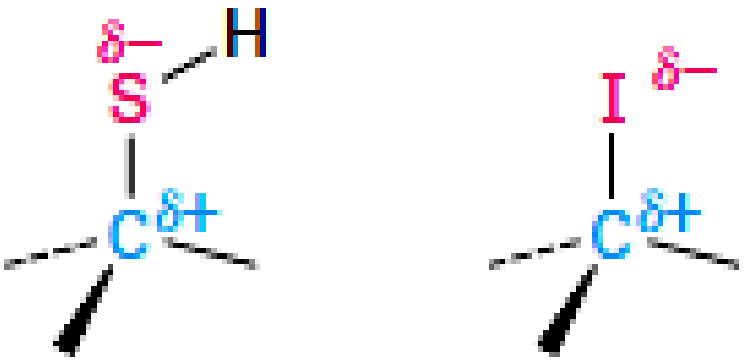


• Note that carbon is always positively polarized except when bonded to a metal.

Polarizability الاستقطابية

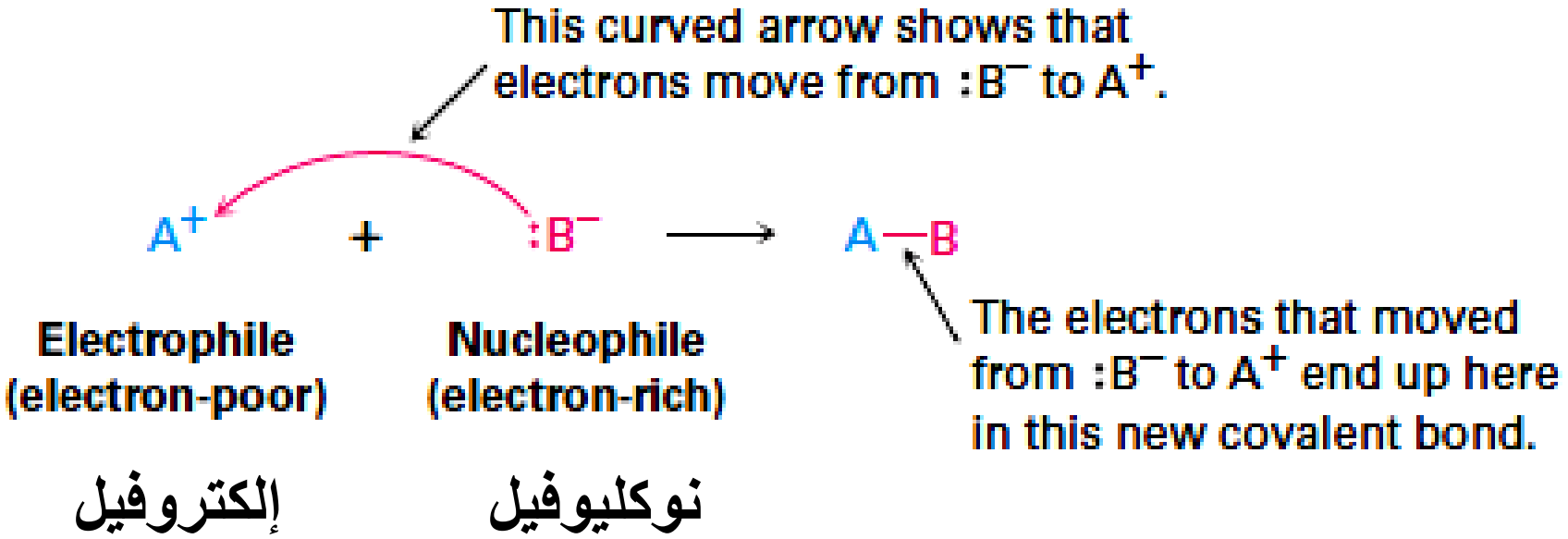
• Polarizability is the tendency of an atom in a molecule to undergo polarization استقطابdue to the interaction with polar solvents or other polar molecules nearby.
• Larger atoms with are more polarizable, and smaller atoms are less polarizable.
• This causes the nonpolar carbon–sulfur and carbon– iodine bonds to react as if they were polar.

• هو الاستقطاب الناتج من التآثر (التداخل) مع الجزيئات القطبية المجاورة أو المذيب القطبي، تملك الذرات الكبيرة استقطابية كبيرة بالمقارنة مع الذرات الصغيرة (اليود أكثر استقطابية من الكلور ، والكبريت أكثر من الأوكسجين).إن استقطابية الرابطة كربون-يود أو كربون – كبريت هي التي تتحكم في استقطاب الرابطة في التفاعلات الكيميائية وهكذا فإنهما يتصرفان كما لو أنهما رابطتان قطبيتان



Generalized Polar Reactions:
Electrophiles and Nucleophiles الإلكتروفيلات والنوكليوفيلات

- The fundamental characteristic of all polar organic reactions is that electron-rich sites react with electron-poor sites.
- The electron-rich species is called a **nucleophile** "nucleus-loving." .
- The electron poor species is called an **electrophile**,"electron-loving."
- في التفاعلات الفطبية تتفاعل المواضع الغنية بالإلكترونات (نوكليوفبلات) مع المواضع الفقيرة بالإلكترونات (إلكتروفيلات)

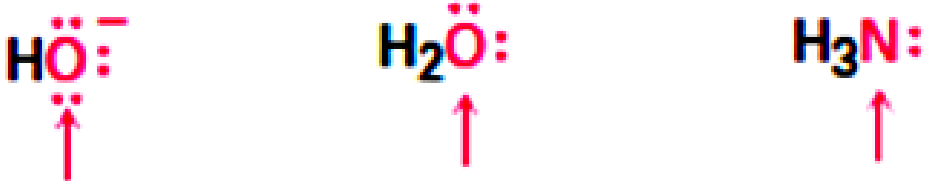


Generalized Polar Reactions:
Electrophiles and Nucleophiles الإلكتروفيلات والنوكليوفيلات

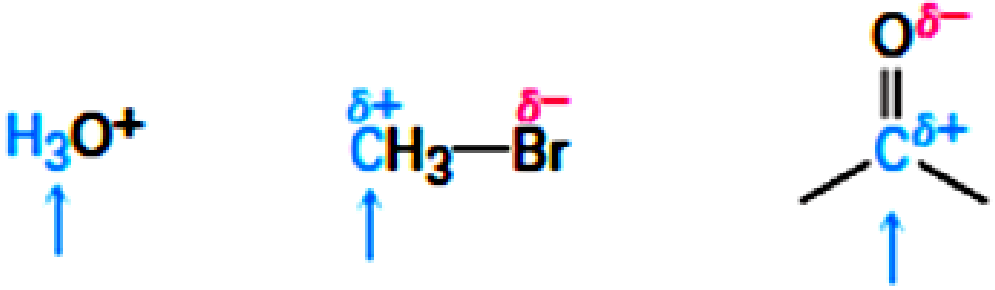
- Nucleophiles can be either neutral (NH_3, H_2O) or negatively charged (^-OH).
- Electrophiles can be either neutral (alkyl halides, and carbonyl compounds) or positively charged (acids:H^+ donors)

- يمكن للنوكليوفيل أن يكون معتدلا (أمونيا، ماء) أو مشحونا سلبيا (أيون هيدروكسيد).
- يمكن للإلكتروفيل أن يكون معتدلا (هاليدات الألكيل ومركبات الكربونيل) أومشحونا إيجابيا (الحموض : معطيات البروتون)

Some nucleophiles (electron-rich)



Some electrophiles (electron-poor)



Worked Pb 6.1

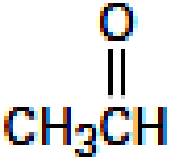
Worked Pb 6.1

Which of the following species is likely to behave as a nucleophile and which as an electrophile?)

(a) NO_2^+ **(b)** CN^- **(c)** CH_3NH_2 **(d)** $(CH_3)_3S^+$

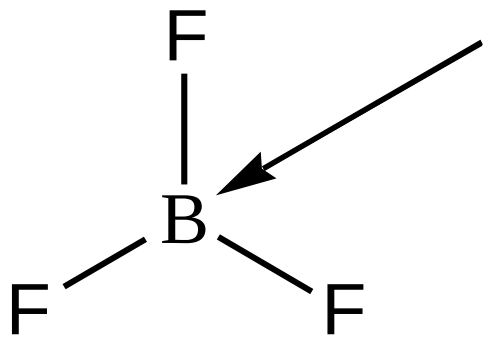
Problem 6.4

Which of the following species are likely to be nucleophiles and which electrophiles? Which might be both?

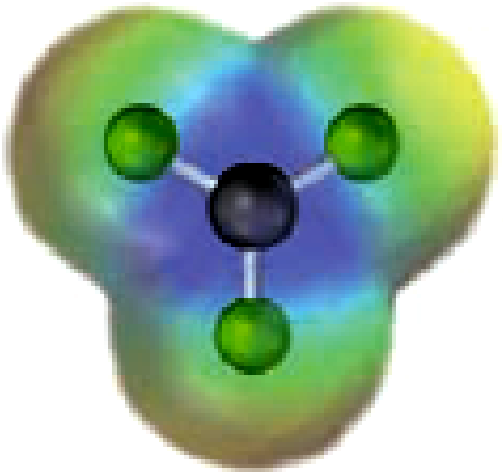
(a) CH_3Cl **(b)** CH_3S^- **(c)** **(d)** 

Problem 6.5

Is boron trifluoride BF_3 likely to be a nucleophile or an electrophile?



Electrophilic; vacant *p* orbital



BF_3

An Example of a Polar Reaction: Addition of HBr to Ethylene

ضم HBr إلى الإتيلين

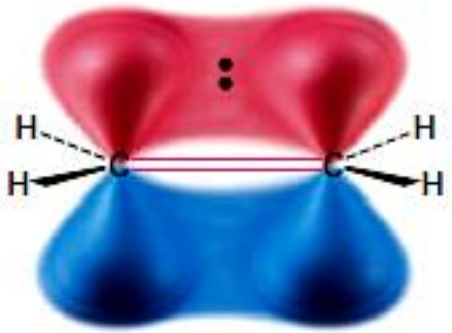
• An electrophilic addition reaction.

• The two carbon atoms of C=C bond are sp2results from sp2–sp2 overlap, and the π part results from p–p overlap.

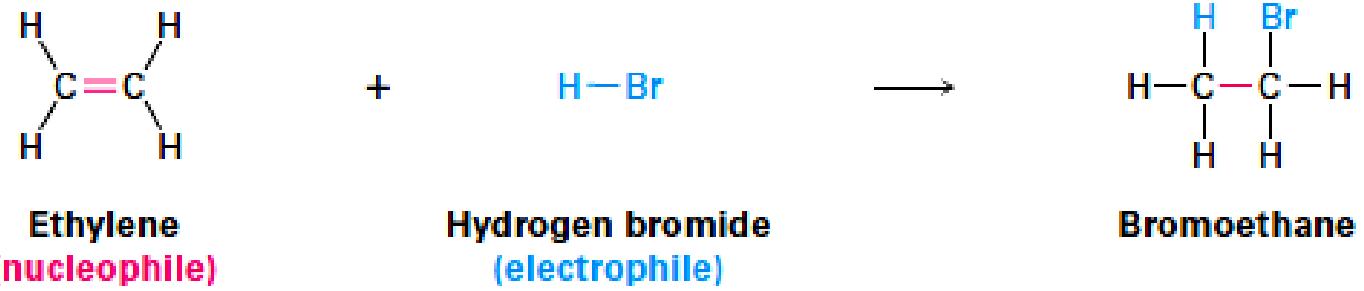
•-hybridized,

• The σ part

Carbon–carbon σ bond: stronger; less accessible bonding electrons



Carbon–carbon π bond: weaker; more accessible electrons



Ethylene (nucleophile)

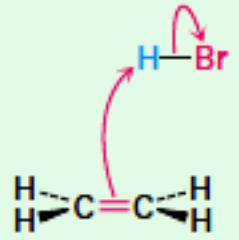
Hydrogen bromide (electrophile)

Bromoethane

Mechanism of Addition of HBr to Ethylene

آلية ضم HBr إلى الإتيلين

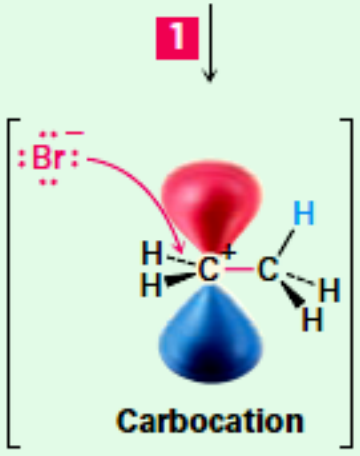
يبدأ التفاعل بتثبت البروتون على إحدى ذرتي كربون الرابطة المزدوجة باستخدام إلكتروني الرابطة π وتشكل مركب متوسط يدعى كربوكتيون الذي يتفاعل في مرحلة لاحقة مع أيون البروميد



Ethylene

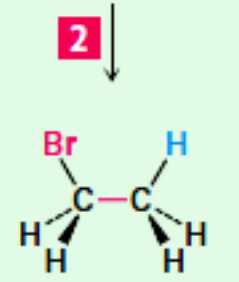
1 A hydrogen atom on the electrophile HBr is attacked by π electrons from the nucleophilic double bond, forming a new C–H bond. This leaves the other carbon atom with a + charge and a vacant *p* orbital. Simultaneously, two electrons from the H–Br bond move onto bromine, giving bromide anion.

كربوكتيون



Carbocation

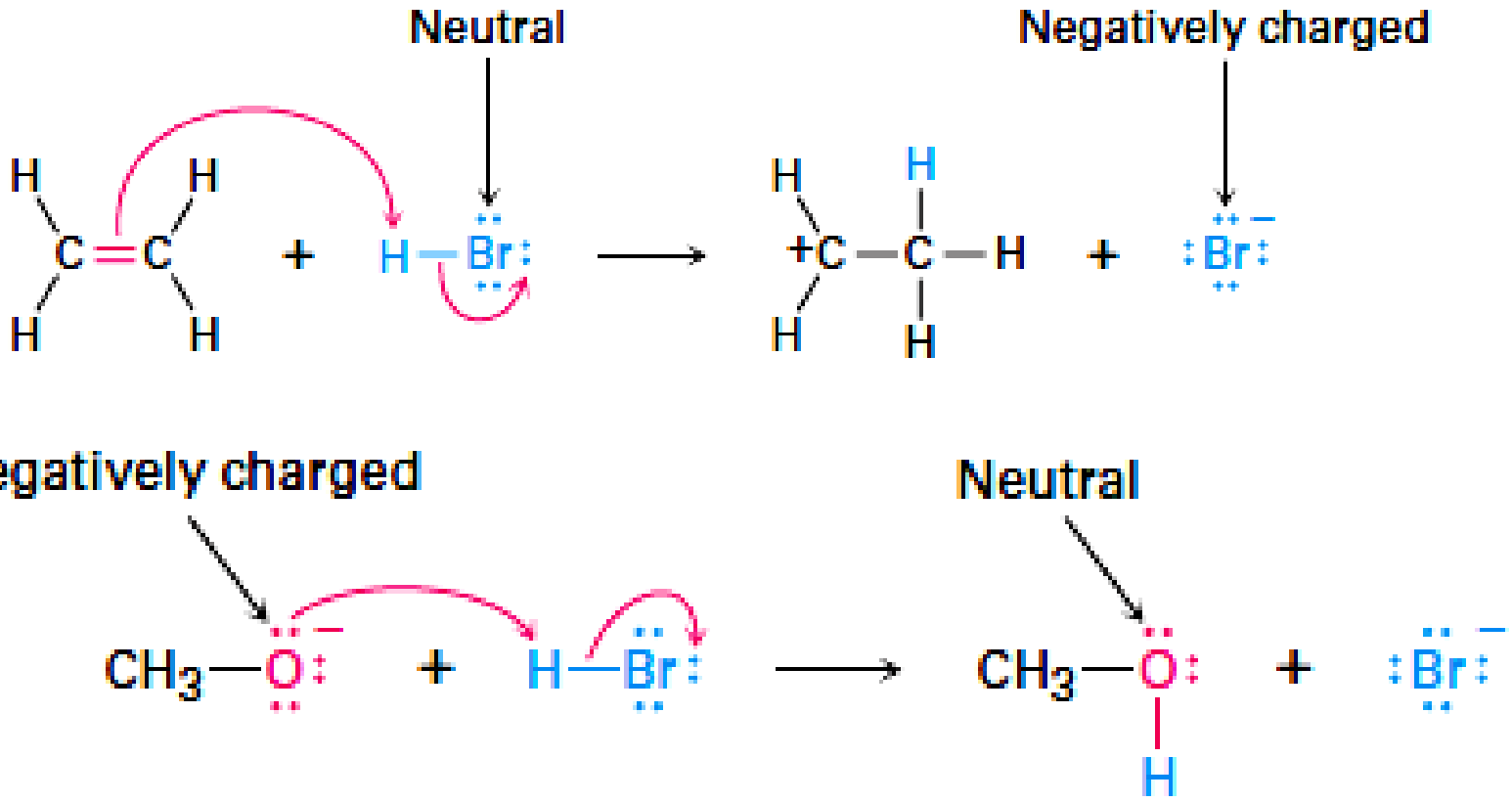
2 Bromide ion donates an electron pair to the positively charged carbon atom, forming a C–Br bond and yielding the neutral addition product.



Bromoethane

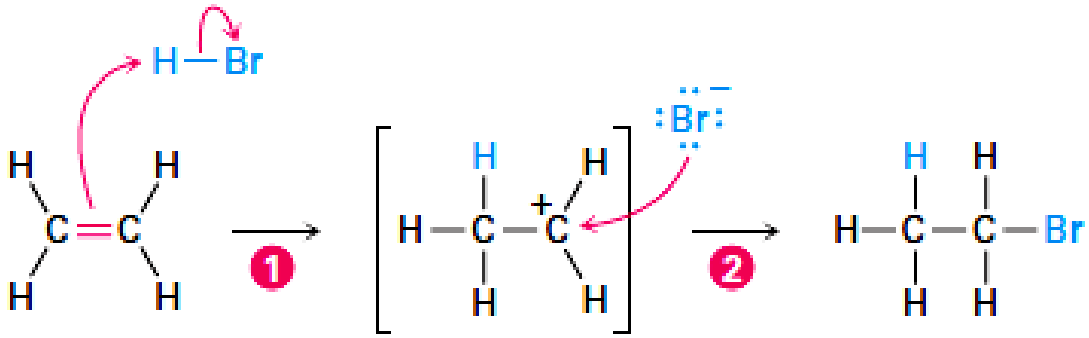
Using Curved Arrows in Polar Reaction Mechanisms استخدام الأسهم المنحنية في آليات التفاعلات القطبية

- The arrow goes from a nucleophilic source (neutral: Nu: or negatively charged $Nu:^-$) to an electrophilic sink (E or E^+).
- The octet rule must be followed.



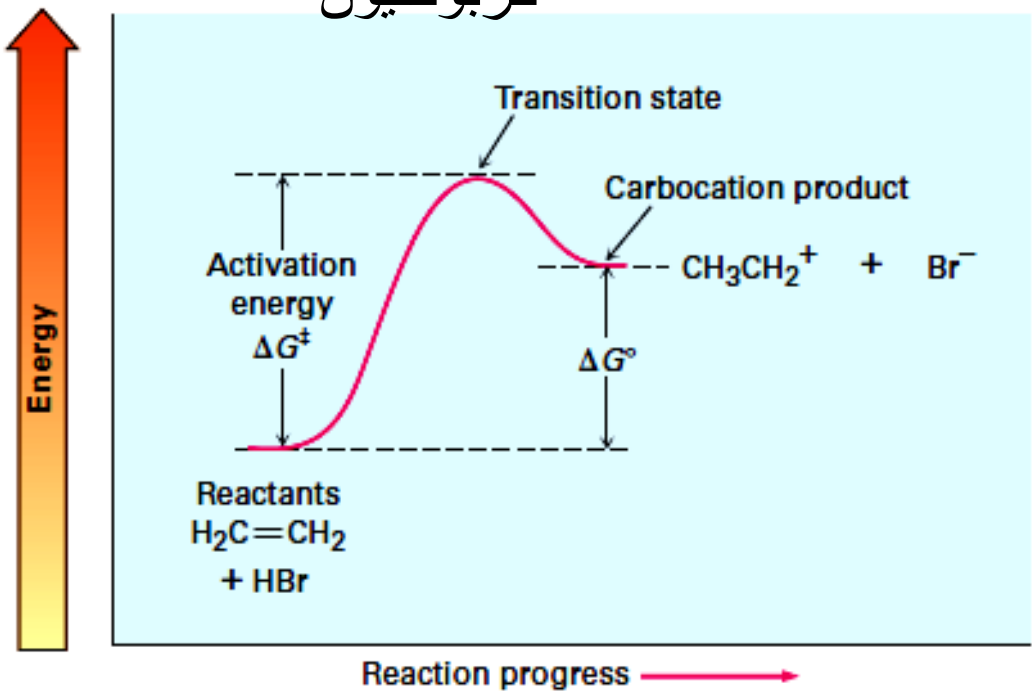
Describing a Reaction: Energy Diagrams and Transition States مخطط الطاقة والحالة الانتقالية

- In step 1, breaking ethylene π bond and H - Br bond and formation of a new C - H bond
- In step 2, formation of a new C-Br bond



Carbocation
كربوكتيون

- The highest energy point in a reaction step is called the **transition state** الحالة الانتقالية
- The energy needed to go from reactants to transition state is the **activation energy** ($\Delta G^{\ddagger}$) طاقة النشاط أو التنشيط

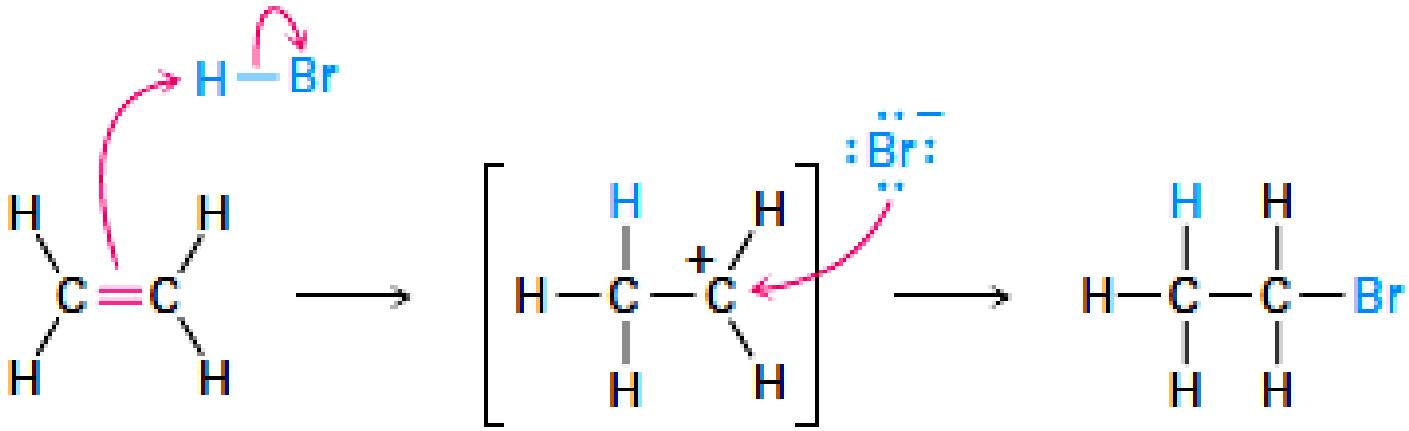


Describing a Reaction: carbocation Intermediates المركبات المتوسطة

• If a reaction occurs in more than one step, it must involve species that are neither the reactant nor the final product These are called **reaction intermediates** or simply "intermediates"مركب متوسط أو وسطي

• Each step has its own free energy of activation.

• Thus, the two-step reaction below has one intermediate and two transition state.



Reaction intermediate

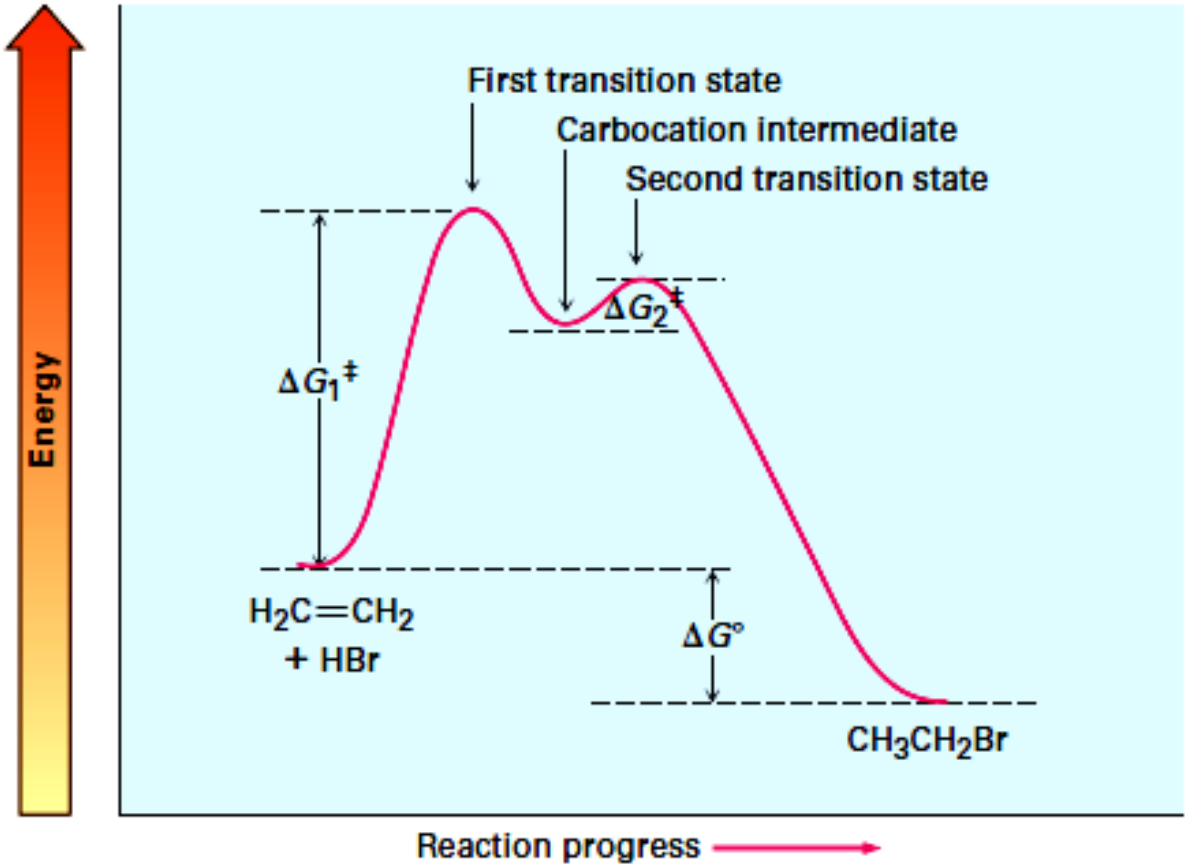
كربوكتيون

Reaction Diagram for Addition of HBr to Ethylene

مخطط طاقة تفاعل ضم HBr إلى الإتيلين

- Two step reaction, one intermediate and two transition states.
- The carbocation intermediate is the reactant for step-2; it can't normally be isolated.
- Each step has its own ΔG^o and its own $\Delta G^{\ddagger}$.

- The larger activation energy ($\Delta G^{\ddagger}_1$) controls the rate of the overall reaction.
- The overall ΔG^o of the reaction is the energy difference between reactants and final products



Biological Reactions التفاعلات البيولوجية

• Reactions in living organisms take place in very controlled conditions شروط مضبوطة .
• They are catalyzed محفزة by enzymes (usually proteins) that lower the activation energy.
• Reaction involves many steps, each of which has a relatively small activation energy and small energy change.
• Such alternative mechanism is compatible with the conditions of life

• يحصل التفاعل الحيوي الذي يتم تحفيزه بالإنزيم عبر عدة مراحل وبطاقات تنشيط صغيرة نسبيا مقارنة مع التفاعل المخبري بحيث تكون تغيرات الطاقة غير كبيرة وتتلاءم مع طبيعة الكائن الحي ولاسيما وأن عددا هائلا من التفاعلات المتنوعة يحصل في آن واحد.