

# VEIN BATCH 2027



Sub: Organic المادة:

Lecture: 6 المحاضرة:

By: Abd alrhman Abu dalleh & Johainah Taha إعداد:

Edited: تعديل:

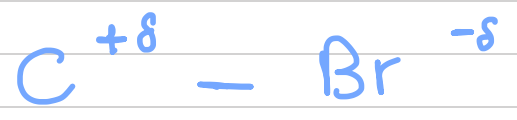
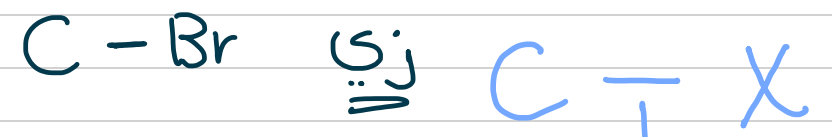


# *Chapter 6: Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions*

Done by :  
Johainah Taha  
Abed-Al-Rahman Abu Dalleh

ملاحظة : تم إعادة ترتيب بعض السلايدات بناءً  
على شرح دكتور إياد  
بالتوفيق يارب 🙏❤️

# Record 13



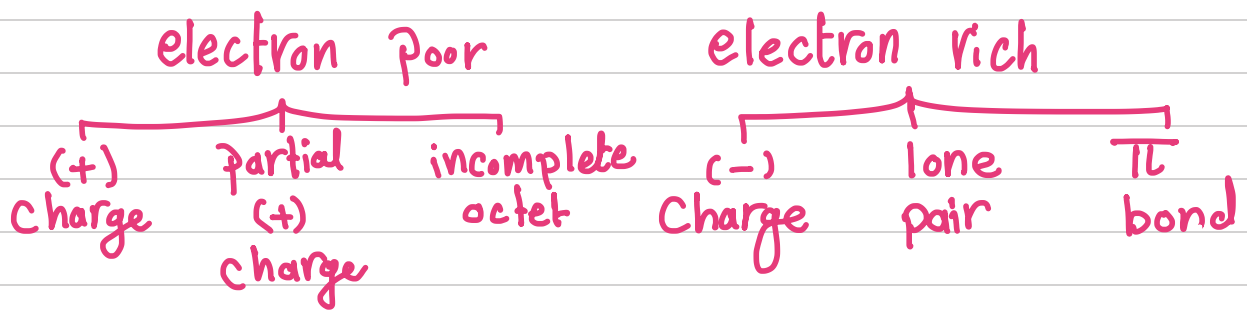
← Polar ← covalent bond : نوع الرابطة

نباحظ انه الاكترونات عاملة ايزاحة باتجاه Br أكثر  
والسبب هو الفرق بـ Electronegativity.

Electrophile  
↓

Nucleophile  
↓

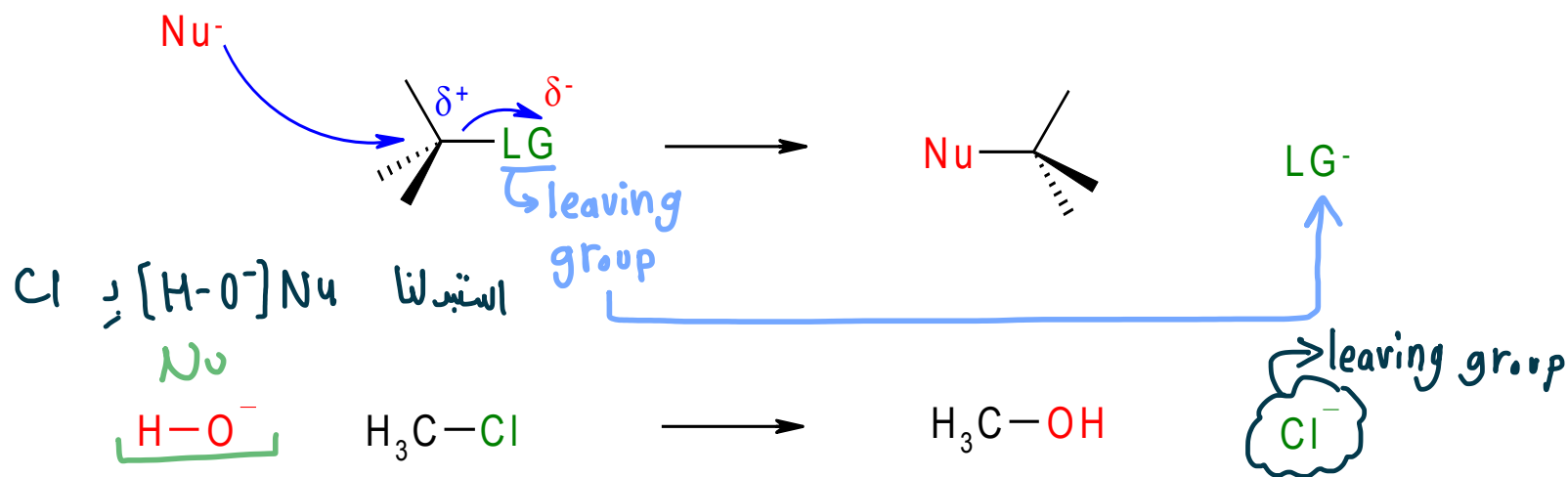
مكننا سابقاً عن مصطلح ←





# Nucleophilic Substitution

A **nucleophilic substitution** reaction involves the replacement of a **leaving group** with a **nucleophile**, i.e.



Note: this reaction is an **equilibrium** since the **leaving group can, in principle, act as a nucleophile.**

# Nucleophiles →

بديخلوا عن بعض من خلال  
القوة

**Nucleophiles** (Nu) are electron rich (i.e. have lone pair(s) of electrons) and are attracted to the positive nuclear charge of an  $e^-$  poor species, the **electrophile** (E).

- القدرة على تقديم  $e^-$ .
- للتعبير عن قوة  $e^-$  الي بدي أعطيراً.
- الفرق في التصرف بين Nucleophile

**Nucleophilicity** refers to the ability of the nucleophile to react this way, i.e. how available are the  $e^-$  in the nucleophile. The more available the  $e^-$  the more reactive the Nu. These may be lone pair  $e^-$  but  $\pi$  bonding  $e^-$  are also “available”.

المقارنة طبقاً لتكون حسب ال atom

اي هي Nucleophile، مثلاً OH

حسب ذرة O وليست H



# Nucleophiles

سلايد ٣٣

لـ بوضع النقاط الي من خلالها بقرر قديش Nu قوي

**Nucleophilicity trends** (compared with basicity):

- 1) Across a row in the periodic table nucleophilicity (lone pair donation)  $C^- > N^- > O^- > F^-$  since **increasing electronegativity decreases the lone pair availability**. **This is the same order** as for basicity.
- 2) For the same central atom, **higher electron density will increase the nucleophilicity**, *i.e.* an anion will be a better Nu (lone pair donor) than a neutral **atom** (*i.e.*  $HO^- > H_2O$ ). **This is the same order** as for basicity.
- 3) Within a group in the periodic table, increasing **polarization** of the nucleophile as you go down a group enhances the ability to form the **new C-X bond and increases the nucleophilicity**, so  $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ . The electron density of larger atoms is more readily distorted *i.e.* polarized, since the electrons are further from the nucleus.  
Note: **this is the opposite order to basicity** (acidity increases down a group) where polarizability is much less important for bond formation to the very small proton.

Anions ← اي عندهم شحنة سالبة ، ال Nucleophilicity تبصهم أكث من Neutral  
اي شحنتهم متعادلات.

Note

# تقليل Basicity و تقليل Nucleophilicity (نفس الاتجاه)

1																	18																																																																																
1	H																	He																																																																															
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne																																																																															
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar																																																																															
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																																																																															
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																																																																															
6	Cs	Ba	57-71	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																																																																															
7	Fr	Ra	89-103	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Uut	Fl	Uup	Lv	Uus	Uuo																																																																															
6	<table border="1"> <tr> <td>57</td><td>58</td><td>59</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>63</td><td>64</td><td>65</td><td>66</td><td>67</td><td>68</td><td>69</td><td>70</td><td>71</td> </tr> <tr> <td>La</td><td>Ce</td><td>Pr</td><td>Nd</td><td>Pm</td><td>Sm</td><td>Eu</td><td>Gd</td><td>Tb</td><td>Dy</td><td>Ho</td><td>Er</td><td>Tm</td><td>Yb</td><td>Lu</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td colspan="18"> <table border="1"> <tr> <td>89</td><td>90</td><td>91</td><td>92</td><td>93</td><td>94</td><td>95</td><td>96</td><td>97</td><td>98</td><td>99</td><td>100</td><td>101</td><td>102</td><td>103</td> </tr> <tr> <td>Ac</td><td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>																		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	7	<table border="1"> <tr> <td>89</td><td>90</td><td>91</td><td>92</td><td>93</td><td>94</td><td>95</td><td>96</td><td>97</td><td>98</td><td>99</td><td>100</td><td>101</td><td>102</td><td>103</td> </tr> <tr> <td>Ac</td><td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </table>																		89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71																																																																																			
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																																																																																			
7	<table border="1"> <tr> <td>89</td><td>90</td><td>91</td><td>92</td><td>93</td><td>94</td><td>95</td><td>96</td><td>97</td><td>98</td><td>99</td><td>100</td><td>101</td><td>102</td><td>103</td> </tr> <tr> <td>Ac</td><td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </table>																		89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																																	
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103																																																																																			
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																																																																			

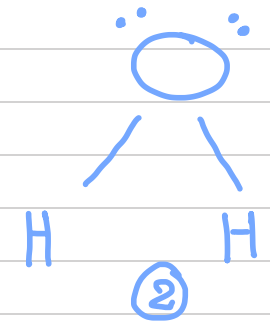
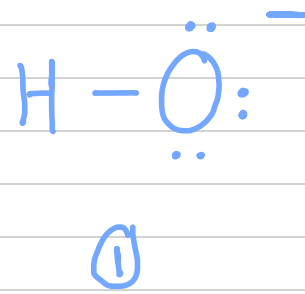
تقليل  
Nucleophilicity

تقليل  
Basicity

عكس  
جدا



مثال



1. برآیگ، مین حیثت عرف گ Center و Nucleophile ؟؟

① ← الازسجین (0)

② ← الازسجین (0)

2. حیث مین الاعلی Nucleophilicity ؟



Anionic افضل من ناحية Nucleophilicity من  
Neutral ال

NOTE

# Nucleophiles

Common nucleophiles include:

Nucleophile	<u>Neutral</u>	<u>Anionic</u> *الأفضل* <span style="color: red;">↑ Nucleophilicity</span>
Halide		I <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> , Cl <sup>-</sup>
Oxygen	H <sub>2</sub> O, ROH	OH <sup>-</sup> , RO <sup>-</sup> , RCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Nitrogen	NH <sub>3</sub> , RNH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> NH, R <sub>3</sub> N	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Sulfur	RSH, R <sub>2</sub> S	SH <sup>-</sup> , RS <sup>-</sup>
carbon		N≡C <sup>-</sup> , R-C≡C <sup>-</sup>

# Nucleophiles

The following tables ranks the strength of common nucleophiles (as compared in methanol  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):

حقا

بتقل القوة

Strength	Nucleophile
Very Good	$\text{I}^-$ , $\text{HS}^-$ , $\text{RS}^-$
Good	$\text{Br}^-$ , $\text{OH}^-$ , $\text{RO}^-$ , $\text{N}\equiv\text{C}^-$ , $\text{N}_3^-$
Fair (moderate)	$\text{NH}_3$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{RCO}_2^-$
Weak	$\text{H}_2\text{O}$ , $\text{ROH}$
Very weak	$\text{RCO}_2\text{H}$

\*\*

تعليق الدكتور عبد منيب (مهم)

لو تأملتوا بالجدول ، لاحظتوا إنه :

①  $\text{RCO}_2^-$  أقل Nucleophilicity من  $\text{RO}^-$  ، والسبب هو :

$\text{R}-\overset{\text{:O:}}{\parallel}{\text{C}}-\ddot{\text{O}}^-$  ← Resonance ← وزني ما يعرف وجود resonance معناه عنا

delocalized  $e^-$  ← وال stability عالية ← وبالتالي الأوكسجين

ما حير غب كثير إنه يقدم  $e^-$  ← that why it has a lower Nucleophilicity

② بلاحظ إنه Neutral أغلبهم عند weak nucleophilicity .

③ أيون  $\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^-$  ، والسبب هو EN .

Record 13  
17:10

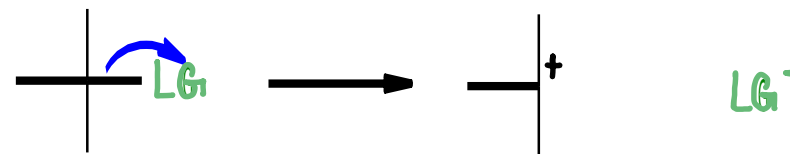
# Leaving Groups

الشرح  
→

- A **leaving group**, **LG**, is an atom (or a group of atoms) that is displaced as a stable species taking with it the bonding electrons. Typically the LG is an anion (*i.e.*  $\text{Cl}^-$ ) or a neutral molecule (*i.e.*  $\text{H}_2\text{O}$ ). The better the LG, the more likely it is to depart.
- A "good" LG can be recognized as being the conjugate base of a strong acid.
- What do we mean by this? First we should write the chemical equations for the two processes:



compare  
with



الآن حان وقت انه نحكي عن الـ **Leaving groups**.

← زي ما بنعرف لا أستبدل الـ **LG** بـ **Nu**، بداية لازم أكسر رابطة وأقدم  $e^-$  لغوي الـ **LG** و

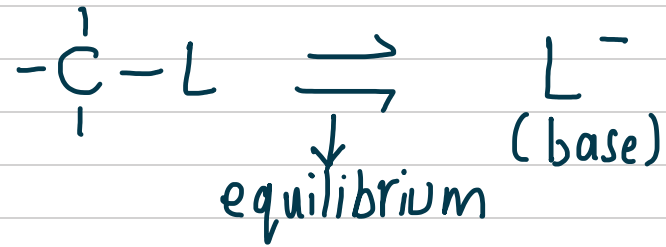


أطلعها as leaving group عندها lone pair

negative charge

↓  
**Base**

لا أخذت عن **LG** لازم احكي عن Basicity.



Stronge

Weak

OH<sup>-</sup> زي

H<sub>2</sub>O زي

هو عبارة عن stronge base

سهل كيش إني أطلعها S

معنا اطلعها S الـ **LG**

leaving group

إذا \* اذا كنا نحكي عن weak base فأكد حيعطيني Good leaving group

\* اذا كنا نحكي عن stronge base فأكد حيعطيني weak leaving group

# Leaving Groups

Note the similarity of the two equations: both show heterolytic cleavage of a  $\sigma$  bond to create an anion and a cation.

- For acidity, the more stable  $A^-$  is, then the more the equilibrium will favor dissociation, and release of protons meaning that HA is more acidic.
- For the leaving group, the more stable  $LG^-$  is, the more it favors "leaving".
- Hence factors that stabilize  $A^-$  also apply to the stabilization of a  $LG^-$ .

# Leaving Groups

The following tables lists some of the common leaving groups.

Strength	Leaving Group
Excellent	$\text{NH}_3$
Very Good	$\text{I}^-$ , $\text{H}_2\text{O}$
Good	$\text{Br}^-$
Fair	$\text{Cl}^-$
Poor	$\text{F}^-$
Very poor	$\text{OH}^-$ , $\text{RO}^-$ , $\text{NH}_2^-$

ملاحظة  
ترتيبنا بزيادة التشابه سيكون LG فيهم لا  
لاننا نحكي عن تفاعلات Alkyle Halid.



## \*\* يجب هاد صار دور نحكي عن ال mechanism of Nucleophile substitution :-

- في عنا حل يفتين أو آليتين :-

②  $S_N2$

①  $S_N1$

تعالوا أشرحلكم وحدة وحدة ، بعدها بنرجع عالسا يدرات ت ، في أمور لازم غطها بعين الإعتبار لما نقارن بينهم :-

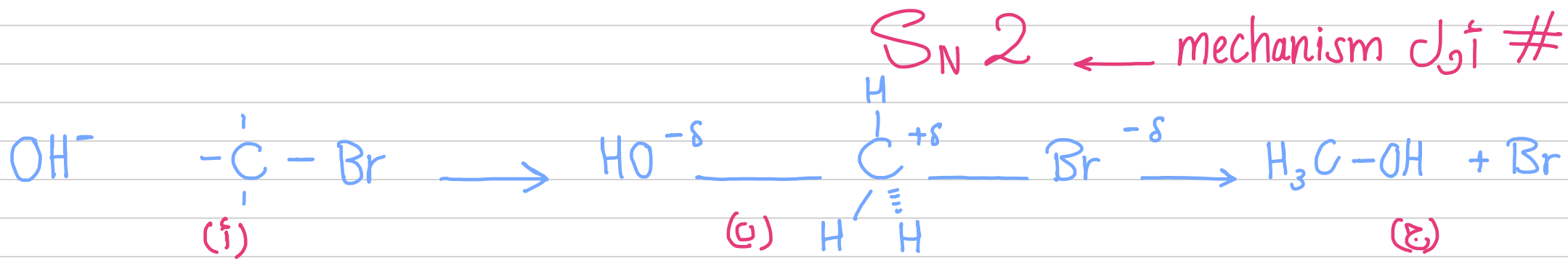
زي : ← عدد المراحل الي بيمس فيها التفاعل .

← ال intermediate الي يتكونوا أثناء التفاعل .

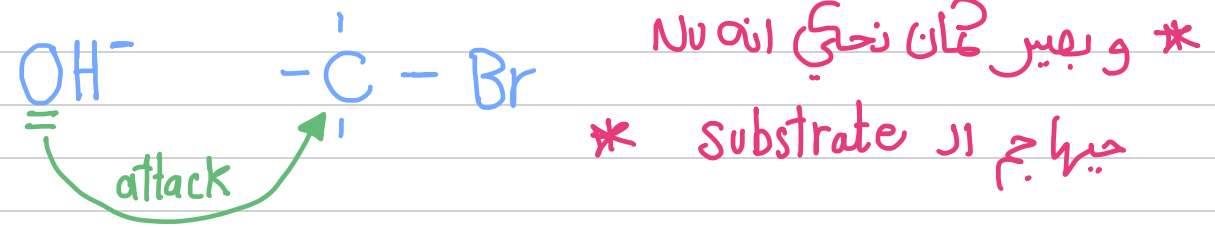
← التراكيز .

← Rate ، سرعة التفاعل .

← ما C تكون Chiral .

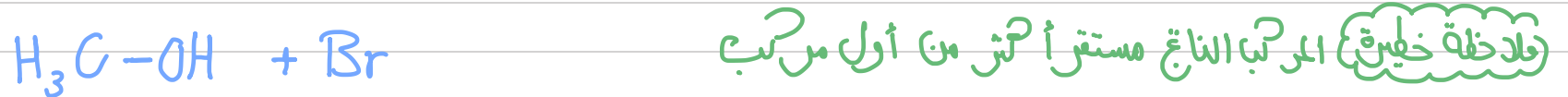


\* بار  $S_N2$  عنا خطوة وحدة ، وخلال هاي الخطوة بهير الآتي :-  
 \* back side .  $\text{OH}^-$  واي هي Nu تتهاجم الكربون بشكل مباشر من ار خلف عنق رعد كم سلايد



ب- ار Nu واي عنده  $e^-$  حيلش يقرب من C بريف انه يكون رابطة جديدة معرا، خنصل الطاقة تزيد  
 وبنفس الوقت LG بتخزل تبعد ، فالطاقة عمان بتخزل تزيد -  
 جري الحالة جتكون عنا مرتب ب transition state

\* كل ما Nu اقتربت ، كل ما LG ابتعدت \*  
 ج- تم تفاعل اضافة ار Nu الى ال Carbon ، وار خفاص LG'S .  
 على وشك نكون رابطة ونكسر رابطة



→ حفظ بنحوي فيه عن ال energy  
 بكل مرحلات ال mechanism

SO SN 2:

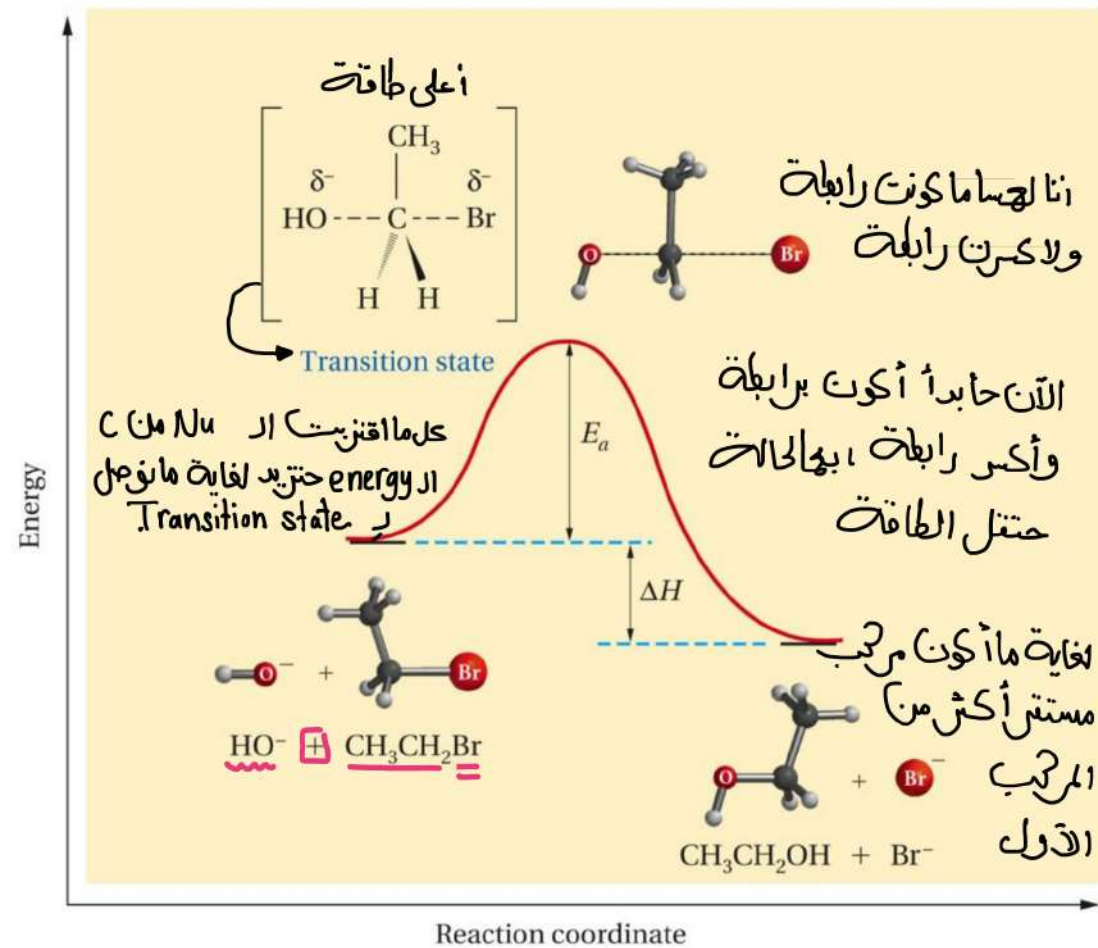
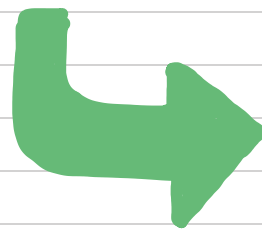
1) One step → Nu attacks C-X from the back side.

2) The rate of reaction depends on the

concentration of :

A. Substrate.

B. Nucleophile.



شرح قصة ال  
 Concentration

\* بالكيمياء  $\text{Rate of reaction}$  يعتمد على  $\text{concentration}$  للـ لا بطا.  
كيف سؤال؟؟

- لو أنا عندي سيارتين وبتنا نعمل سباق بينهم وهدول السيارتين بدأوا مع بعض من نفس خط البداية وانتهوا مع بعض نفس الوقت و عند نفس الخط خلال 5 دقائق .  
برأيكم سيارة ① أو ② حدثت مدة السباق ألا وهي 5 دقائق؟؟

الجواب هو انه السيارتين كان الهم دور بتحديد مدة السباق.

- نفس الشيء بـ  $\text{SN}_2$  ، الـ  $\text{Nu}$  و  $\text{Substrate}$  الهم نفس السرعة فاني واحد  
أبطأ من الثاني ، ولهذا ترتيب التين بأثر على  $\text{Rate of reaction}$ .

- وهاد هو سبب تسمية  $\text{SN}_2$  ← يعني  $\text{rate of reaction}$  يعتمد على ترتيب تشغيل .

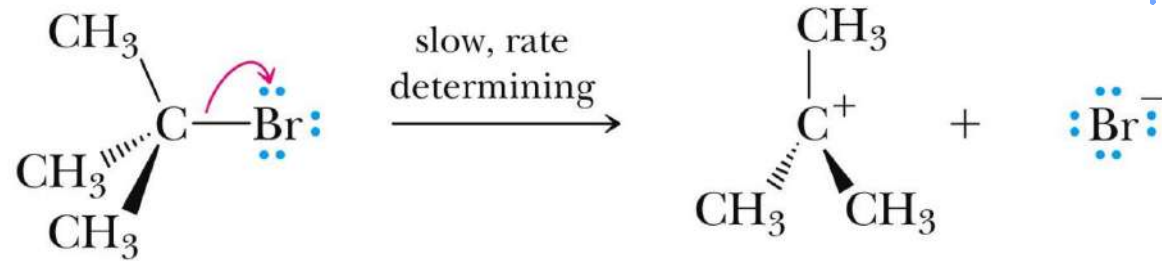
ملاحظة لاساما خلصنا كل شي  
متعلق بـ  $\text{SN}_2$

# # حمار دور نحفي عن ثاني mechanism $S_N1$

• بداية  $S_N1$  عبارة عن 2 steps .

الأولى: Ionization ← بحبس عنا Breaking لـ Bond بين C و LG، بدون وجود

أي مؤثر .



A carbocation intermediate;  
carbon is trigonal planar

\* حيثكون عنا 2 Products ← Leaving group ← كربونه غيرا full positive charge ← Carbocation

هول ال Products عبارة عن Intermediate الهم مجموعة من الصفات:

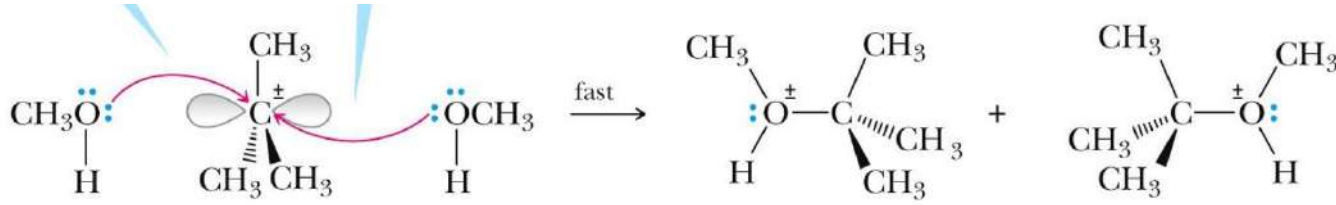
(أ) كيتهم قليلة جدًا

(ب) تكونوا دون ما يتأثروا بأي مؤثر زي Nucleophile .

(ج) ال life time نهم قليل وقصير .

(د) عملية تكونهم تعتبر خطوة صعبة و بطيئة \*

Substitute the Nucleophile on the empty orbital of the carbocation الثانية :-

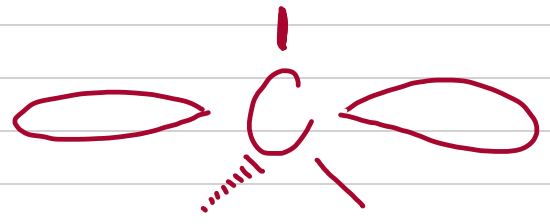


هاي المرحلة تعد أسرع من ابي قبل، لأنف لما كوننا Carbocation صار سهل على Nu  
 انظر ترتيبه Carbocation عنده empty orbital. ملاحظة لسما ما خلفنا كلام عن هاي الخطوة  
 لسافل كلام كثير عنط

طيب تعالوا نرجع عقصة السيارتين، السيارة الأولى وصلت لحظ النهاية خلال دقيقتين و  
 السيارة الثانية وصلت لحظ النهاية بعد 5 دقائق، برأيكم كم مدة السباق؟  
 يا سلام عليكم منه 5 دقائق، طيب كمان برأيكم مين حد إنه السباق منه 5 دقائق؟  
 أكيد السيارة الأبطأ والي هي سيارة 2.

بال SN1 حكينا انه Step 1 <sup>\*</sup> أضعف وأبطأ، طيب هل يوجد أثر لـ Nu بها الخطوة؟ كذا  
 به الحالة Rate of reaction يعتمد على substrate فقط.  
 وهاد هو سبب تسمية ار SN1

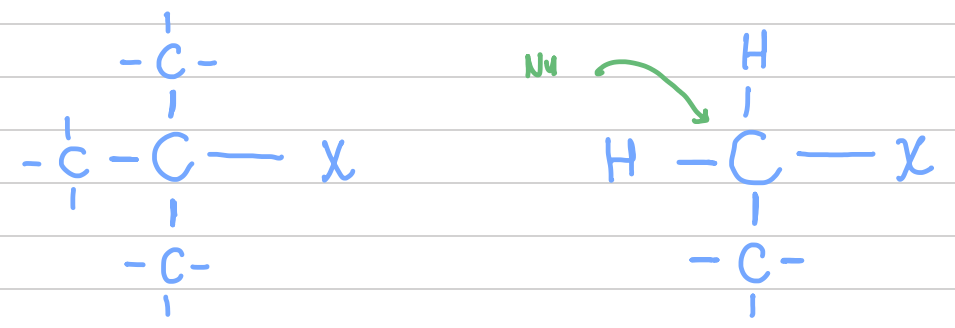
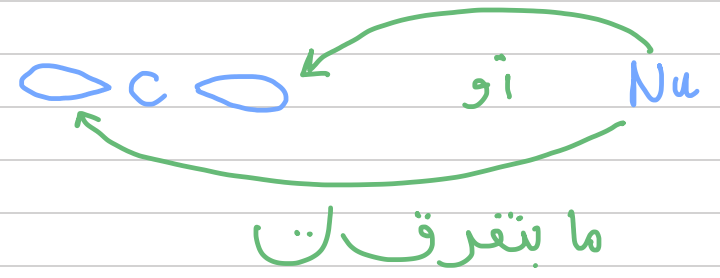
الآن الدكتور بدأ يحكي لنا عن (Carbocation)، الروابط فيه بتكون بنفس المستوى و (Orbital) يكون عامودي عليهم



وبدأ يقارن بين  $S_N1$  و  $S_N2$  من ناحية هجوم Nu على الـ Carbocation أو Substrate:

بالـ  $S_N2$  حكي لنا إنه الـ Nu بيهاجم الـ back side تحت الـ Alkyl halid. بالـ  $S_N1$  ما بتعرف معي الـ Nu يهاجم الـ empty orbital الـ Carbocation من أي جهة

طيب سؤال، تأملوا هذول المرحبين، برأيكم أي مربي يكون سهل لـ Nu إنه يهاجم الكربونته من back side؟



هل الـ Primary alkyl halid أو tertiary alkyl halid؟

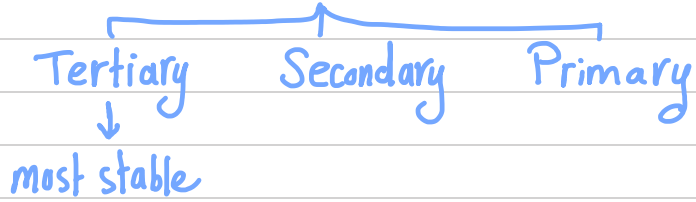
أفيد Primary، Nu حيتجي بين 2H الـ المظار ونتجه نحو الـ backside. أما tertiary هو bulky عامل زي الزحمة.

إذاً  $S_N2$  بيمشي أسهل مع الميثيل أو Primary ثم Secondary ولكن Tertiary لا، كيش صعب وصول Nu فيه لـ central C.



حكينا سابقاً إنه  $S_N1$  يتم عن طريق 2 steps ، وحينما الخطوة الأصب هي تكوين Carbocation

اله 3 أنواع



\* حينما إنه  $S_N2$  بتحب ال Primary و عرفنا ليش .

$S_N1$  عكس  $S_N2$  بتحب تتعامل مع جماعة Stable فار  $Nu$  بفضل يهجم على tertiary carbocation

- لو اجاكم سؤال فيه primary carbocation زي ال mechanism ختبق عليه؟  
عتان ال  $S_N2$  .

- كيب Tertiary ؟  $S_N1$

- كيب Secondary ؟ عادي ممكن  $S_N1$  او  $S_N2$



في بعض الأحيان ممكن الكربون الـ  $sp^3$  بدنا تصنيفه على  $Nucleophile$  تكون Chiral

لـ يعني حولها ع مجموعات  
خلافات

$SN_2$



Inversion of configuration حيميس عنا

فال S حتميس R و ال R حتميس S

المثال حلاقوه بالسلايدات

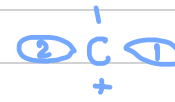
$SN_1$



ار Intermediate بطنه Chiral لانه ار

Carbocation مرتب مع 3 مجموعات و الكربون

فيه تهجين  $sp^3$  ليس



بطالته :

Nu حيميس ار C

من الجهة الثانية

بنسبة 50%

و واحد مزوم R

من الجهة الأولى

بنسبة 50%

واحد مزوم S

\*  
\*\*  
Racemic بتشابش 5 سميناهم

Pair of enantiomers

نسبتهم لبعضهم هي 1:1

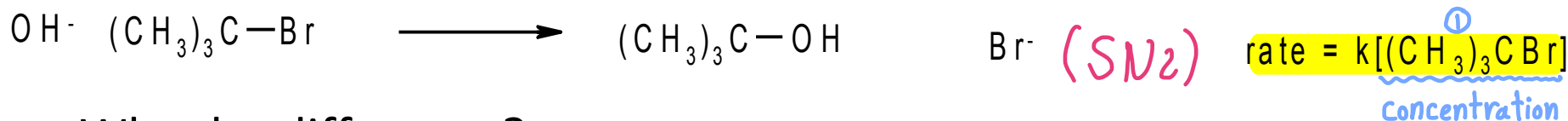
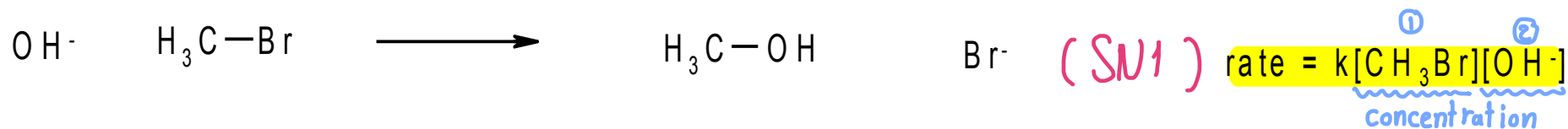
Record 13 → 21:20

استبدال LG ب Nu

# Mechanism of Substitution Reactions

↪ SN1  
↪ SN2

Experimentally if you measure the rate of substitution for the following reactions you will find the following rate laws:

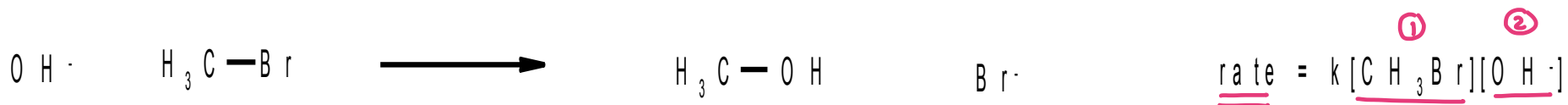


Why the difference?

↪ in SN1, the rate of the reaction depends on alkyl halid only.  
↪ in SN2, the rate of the reaction depends on → alkyl halid.  
↳ Nu.

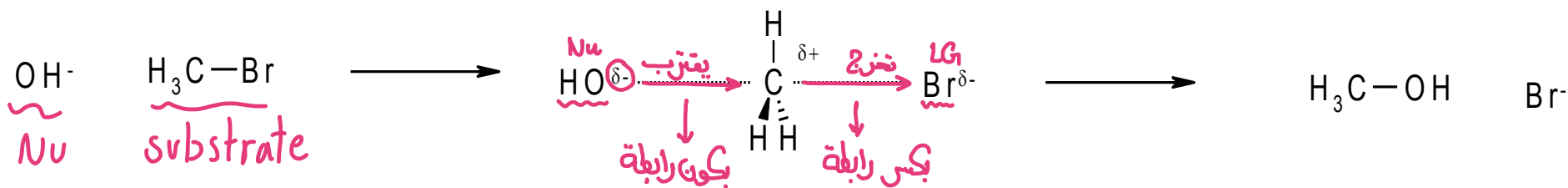
# Substitution Reactions: S<sub>N</sub>2

The first reaction is dependent on the concentrations of both the ① substrate and ② nucleophile, i.e.



This implies it is a bimolecular reaction that occurs in one step.

There is a single TS in which the new bond to the Nu is forming while the old bond to the LG is breaking, i.e.

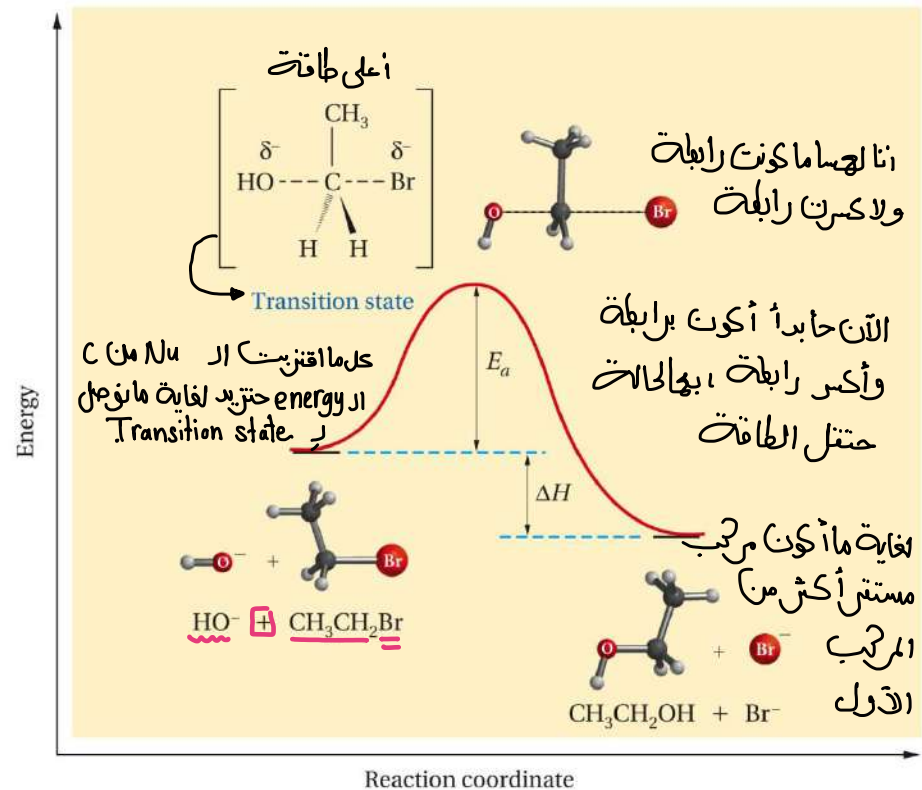


# Substitution Reactions: S<sub>N</sub>2

The reaction coordinate diagram right indicate this one step mechanism.

- Rate = [substrate] & [nu]
- S<sub>N</sub>2 results in an inversion of configuration if it occurs at a chiral center. (Back-side attack of the Nu)
- Fastest for 1°, slowest for 3°

كله شرحناه



Record 13 → 29:00

# Substitution Reactions: S<sub>N</sub>1

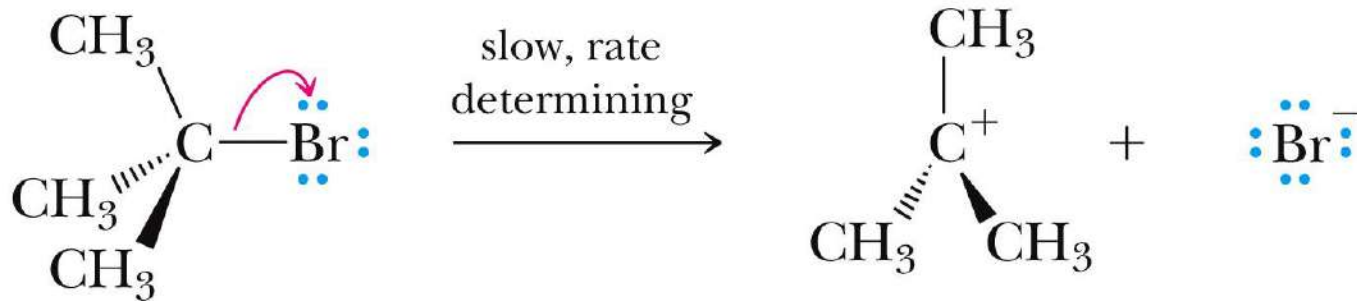
The second reaction is dependent only on the concentration of the substrate, i.e.



This implies it is a unimolecular reaction that occurs in several steps. The reaction involves the loss of the LG to generate an intermediate carbocation, i.e.

# S<sub>N</sub>1 Mechanism

- S<sub>N</sub>1 is illustrated by the solvolysis of *tert*-butyl bromide.
  - **Step 1: Break a bond to form a stable ion or molecule. Ionization of the C-X bond gives a carbocation.**

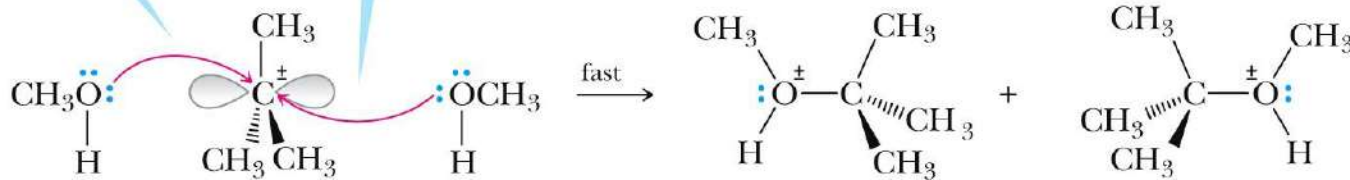


A carbocation intermediate;  
carbon is trigonal planar

بالمحاظرة الدكتور حتى وشرح انه ال 2 steps بس بالاسلايدات مكتوب 3 ، المهم نعرف انه مورطة .

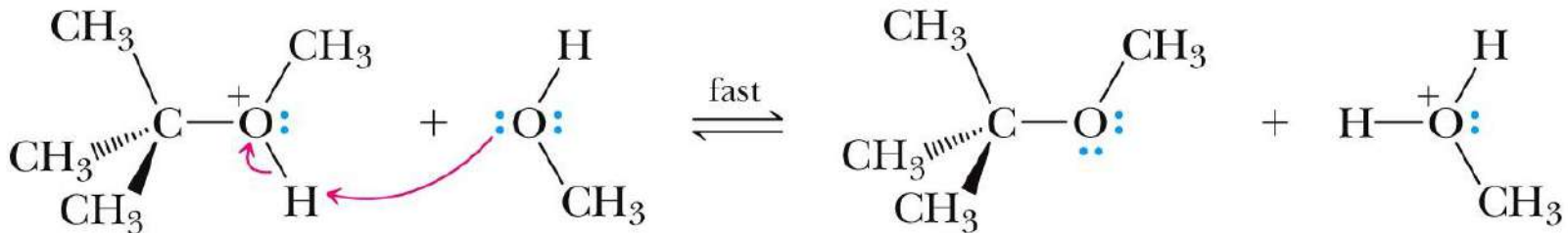
## – Step 2: Reaction of a nucleophile and an electrophile to form a new covalent bond.

the locations of the two lobes of the empty  $p$  orbital of the carbocation allow the nucleophile to attack from either face



Copyright © John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

## – Step 3: Take a proton away. Proton transfer to methanol completes the reaction.



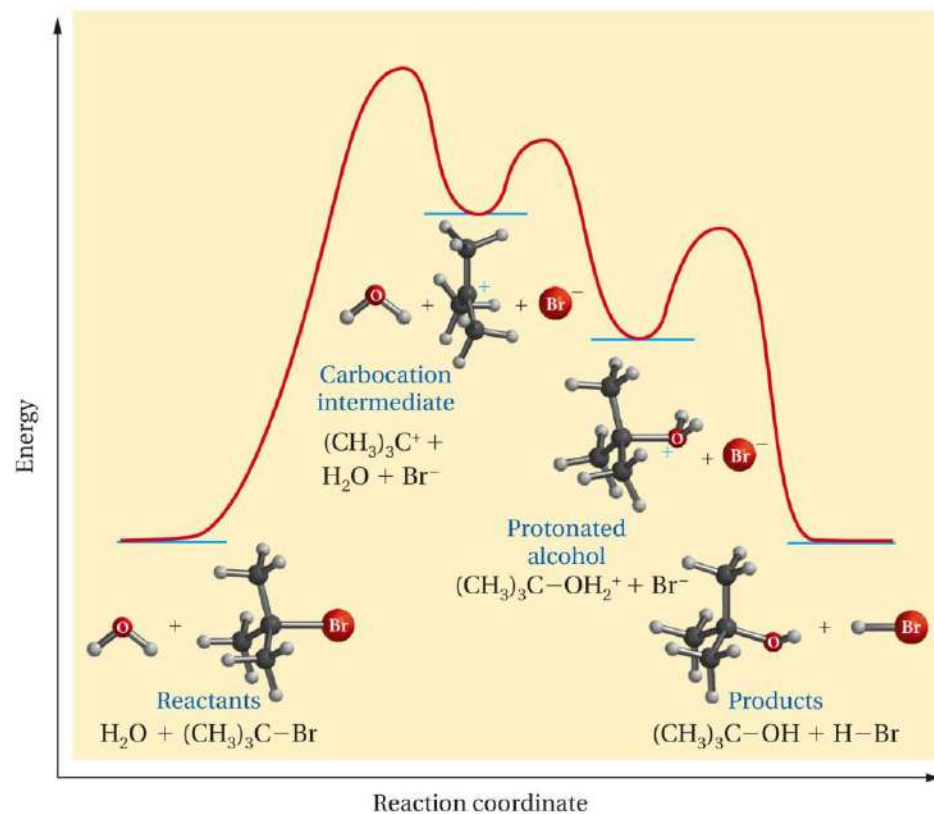
Copyright © John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

# Substitution Reactions: S<sub>N</sub>1

The reaction coordinate diagram right indicates this multi-step mechanism.

- Rate = [substrate]
- Generate intermediate carbocation
- S<sub>N</sub>1 results in racemization of configuration if it occurs at a chiral center.
- Fastest for 3°, slowest for 1° (parallels C<sup>+</sup> stability)

کله  
تشریحانه





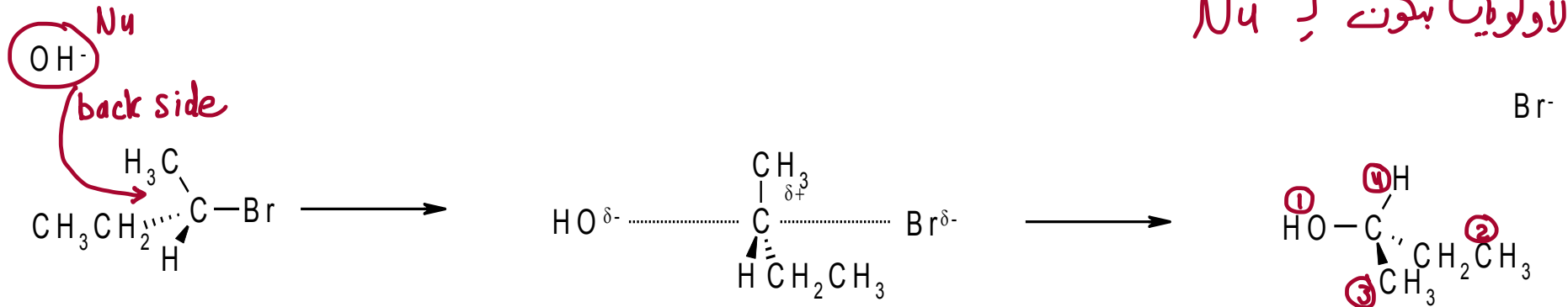
# S<sub>N</sub>2: Stereochemistry

Chiral ایٹم ←

Inversion of configuration for chiral atoms, i.e.

اگر S بصیر R  
و اگر R بصیر S دھکنڈا .

الاولیٰ بتوں پر Nu



(S)-2-bromobutane

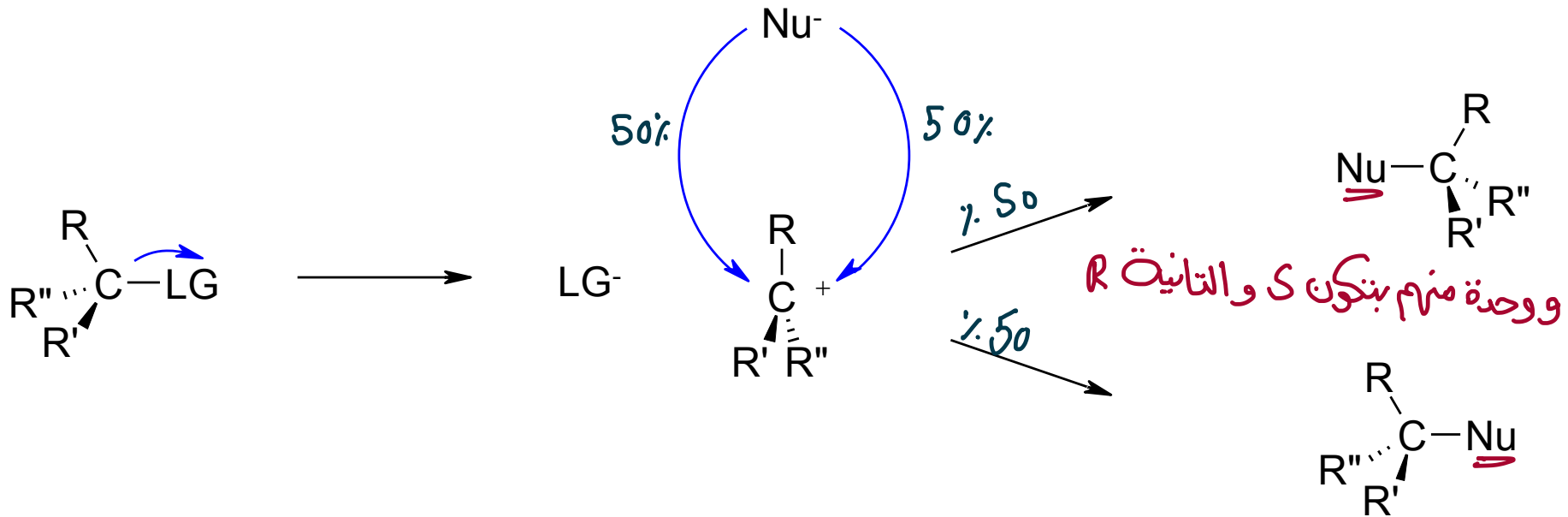
(R)-butan-2-ol

Inversion of configuration

# S<sub>N</sub>1: Stereochemistry

Chiral atom ↷

Racemization of chiral atoms, i.e.



← وهنالك المركبين يكونوا Racemic ← Pair of enantiomers

أنتم لها ، القدرة التي تملكونها فقط الله يحيط بها  
علما ، أنتم لا يمكنكم تصور ما أنتم قادرون على فعله  
... واصلوا الطريق ، استمروا ، ستفعلونها ،

ستنجحون بإذن الله 

موفقين 

#MEDICAL\_CLUB