

# Pharmaceutical Organic Chemistry-1

## Chapter-5: Stereoisomerism

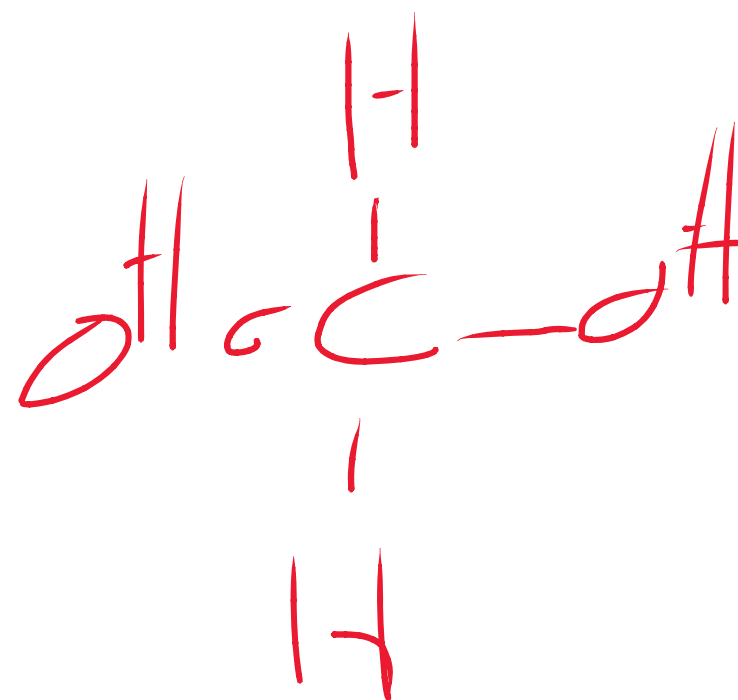
الفصل-5: التماكب الفراغي

# Chirality & Stereochemistry

- ❖ An object is **achiral** (not chiral) if the object and its mirror image are identical

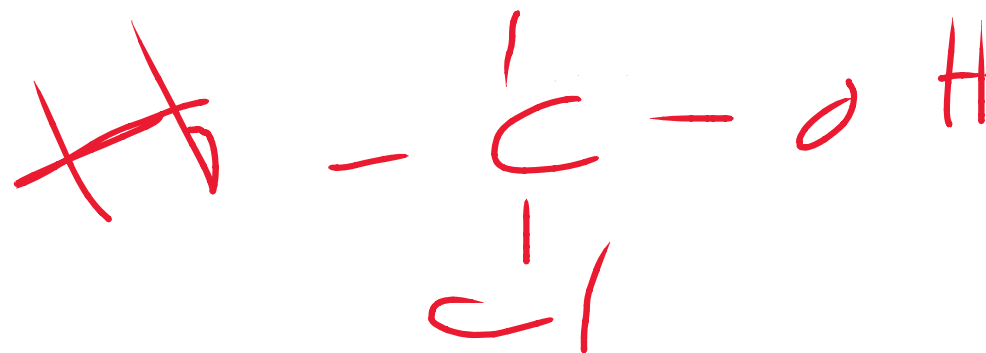


بتكون الكربونه مش مرتبطه  
باربع مجموعات مختلفه تماما



❖ A *chiral* object is one that cannot be superposed on its mirror image

الكربونه بتكون مرتبطة باربعه  
مجموعات مختلفه تماما



# 1. Isomerism: Constitutional Isomers & Stereoisomers

المتصاوغات: مركبات مختلفة  
لها نفس الصيغة الجزيئية •  
المتصاوغات البنائية:  
متصاوغات لها نفس الصيغة  
الجزيئية ولكن بترابط مختلف -  
ترتبط ذراتها بترتيب مختلف

## 1A. Constitutional Isomers

إذا كانوا نفس الصيغة الجزيئية ولكن  
تختلف في ترتيب الذرات أو التفرعات أو  
ال functional group بنقول عنهم  
constitutional isomers

- ❖ **Isomers**: different compounds that have the same molecular formula
  - **Constitutional isomers**: isomers that have the same molecular formula but different connectivity – their atoms are connected in a different order

يعني الى نفس الصيغة الجزيئية بنقول عنهم isomers  
إذا مو نفس الصيغة الجزيئية بنقول عنهم different compound

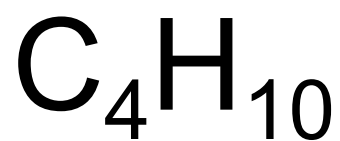
# ❖ Examples

السؤال ييجي  
what is the relationship  
between these compounds

Molecular  
Formula

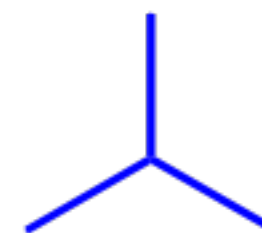
هون الاثنين نفس ال الصيغه  
الجزيئيه ولكن بيختلفوا في  
التفرع او ترتيب الذرات

Constitutional  
Isomers

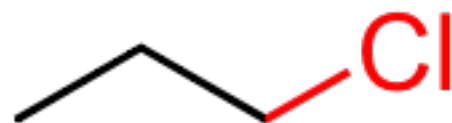
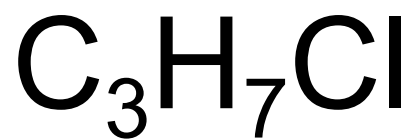


Butane

and

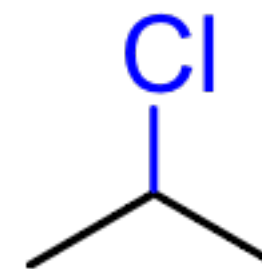


2-Methylpropane



1-Chloropropane

and



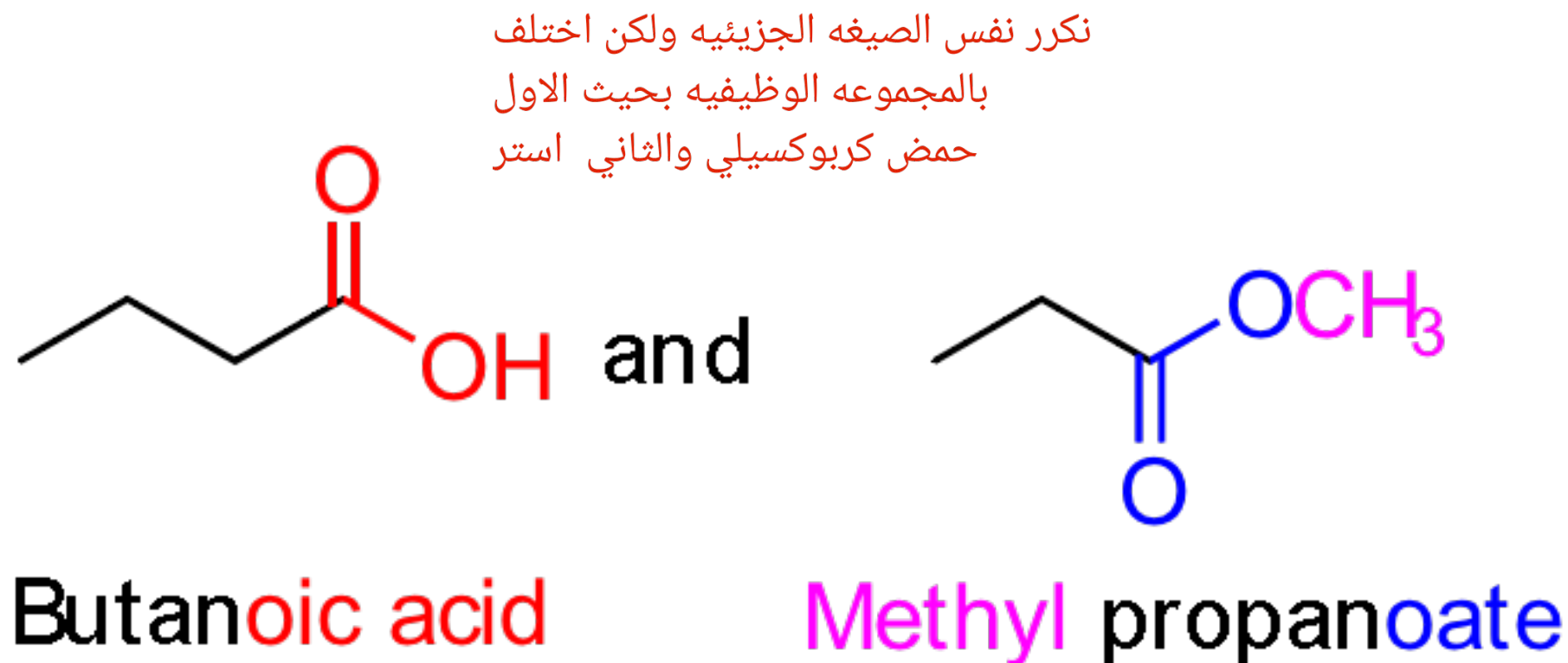
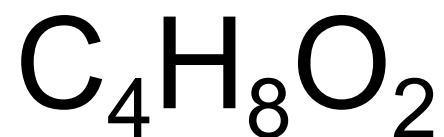
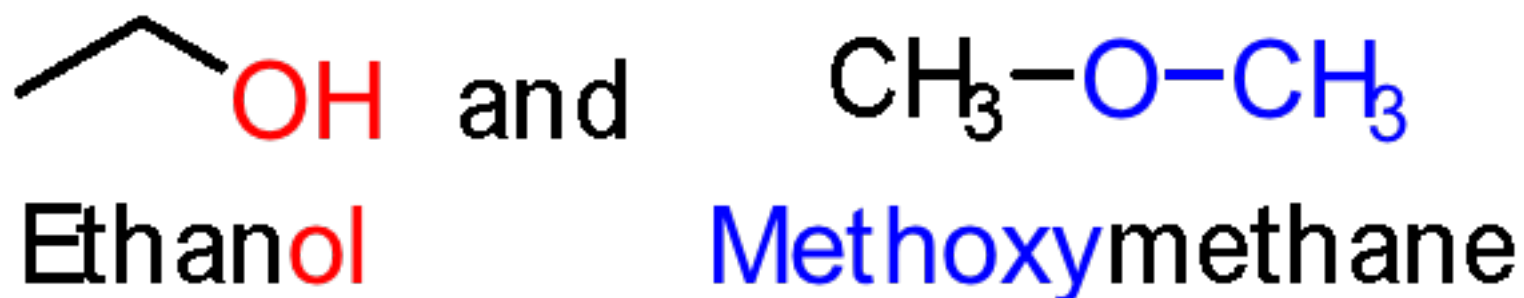
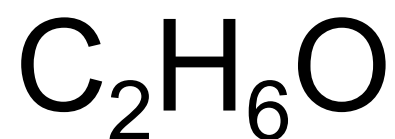
2-Chloropropane

# ❖ Examples

هون برضو الاثنين نفس الصيغه الجزيئيه ولكن اختلفت المجموعه الوظيفيه بحيث الاول كحول والثاني ايثر

Molecular  
Formula

Constitutional  
Isomers



# 1B. Stereoisomers

يعني فعليا على الورق هم متشابهين تماما ولكن  
بيختلفوا فقط في ترتيبهم في الفراغ اما هم نفس  
الشكل ونفس الصيغه الجزيئية ونفس الترتيب تماما

- ❖ Stereoisomers are **NOT** constitutional isomers
- ❖ **Stereoisomers** have their atoms connected in the same sequence but they differ in the arrangement of their atoms in space. The consideration of such spatial aspects of molecular structure is called **stereochemistry**

ترتبط ذرات المتصاوغات الفراغية بنفس التسلسل، لكنها تختلف في ترتيب ذراتها في الفراغ. يُطلق على دراسة هذه الجوانب المكانية للبنية الجزيئية اسم الكيمياء الفراغية



# 1C. Enantiomers & Diastereomers

❖ Stereoisomers can be subdivided into two general categories:

enantiomers & diastereomers

- Enantiomers – stereoisomers whose molecules are chiral compounds nonsuperposable mirror images of each other

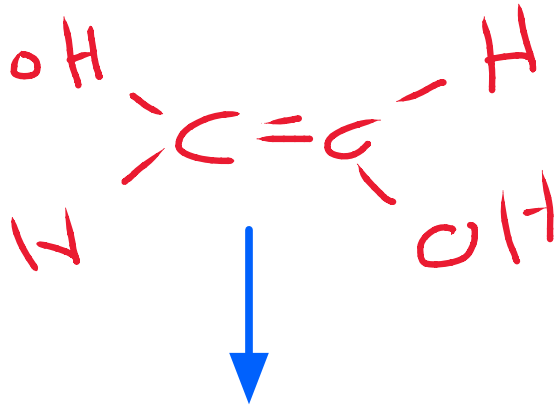
- Diastereomers – stereoisomers whose molecules are not mirror images of each other achiral compounds  
الاسم الثاني  
geometrical isomers



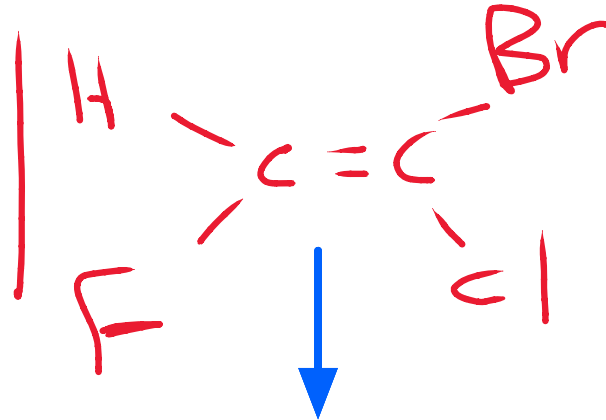
شويه تذكير

cis and trans compounds :

لازم يكون على الاقل عندك 2 هاييدروجين عشان اسميه هذه التسميه



هذا بسميه trans  
(على طريقة ال cis و trans)



هذا بسميه E  
(على طريقة E and Z)

ال cis بكون الذرات ذات ال  
MW الاكبر في نفس الاتجاه  
اما ال trans العكس

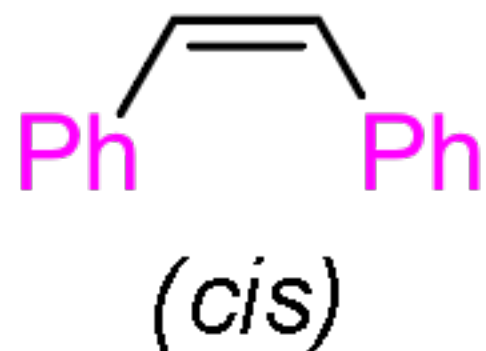
E and Z compounds:

ال E بتكون الذرات ذات ال  
MW الاعلى على الاتجاه  
المعاكس و ال Z العكس

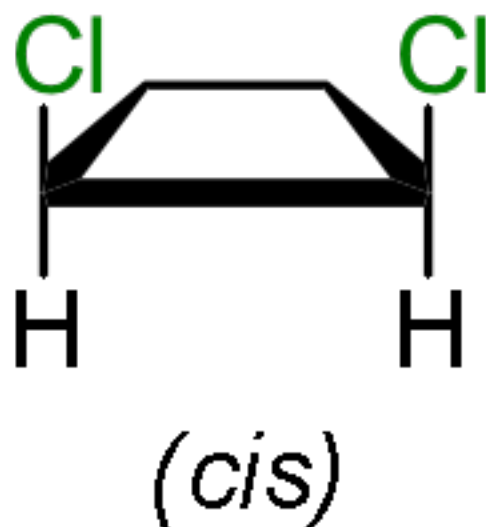
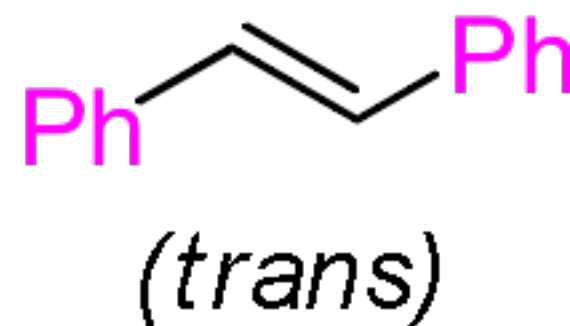
❖ Geometrical isomers  
(cis & trans isomers) are:

- Diastereomers

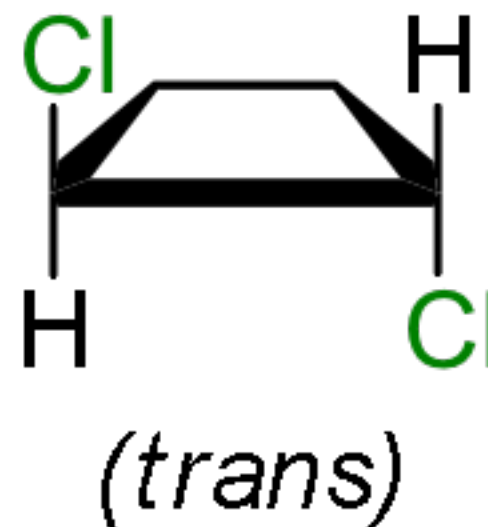
e.g.



and

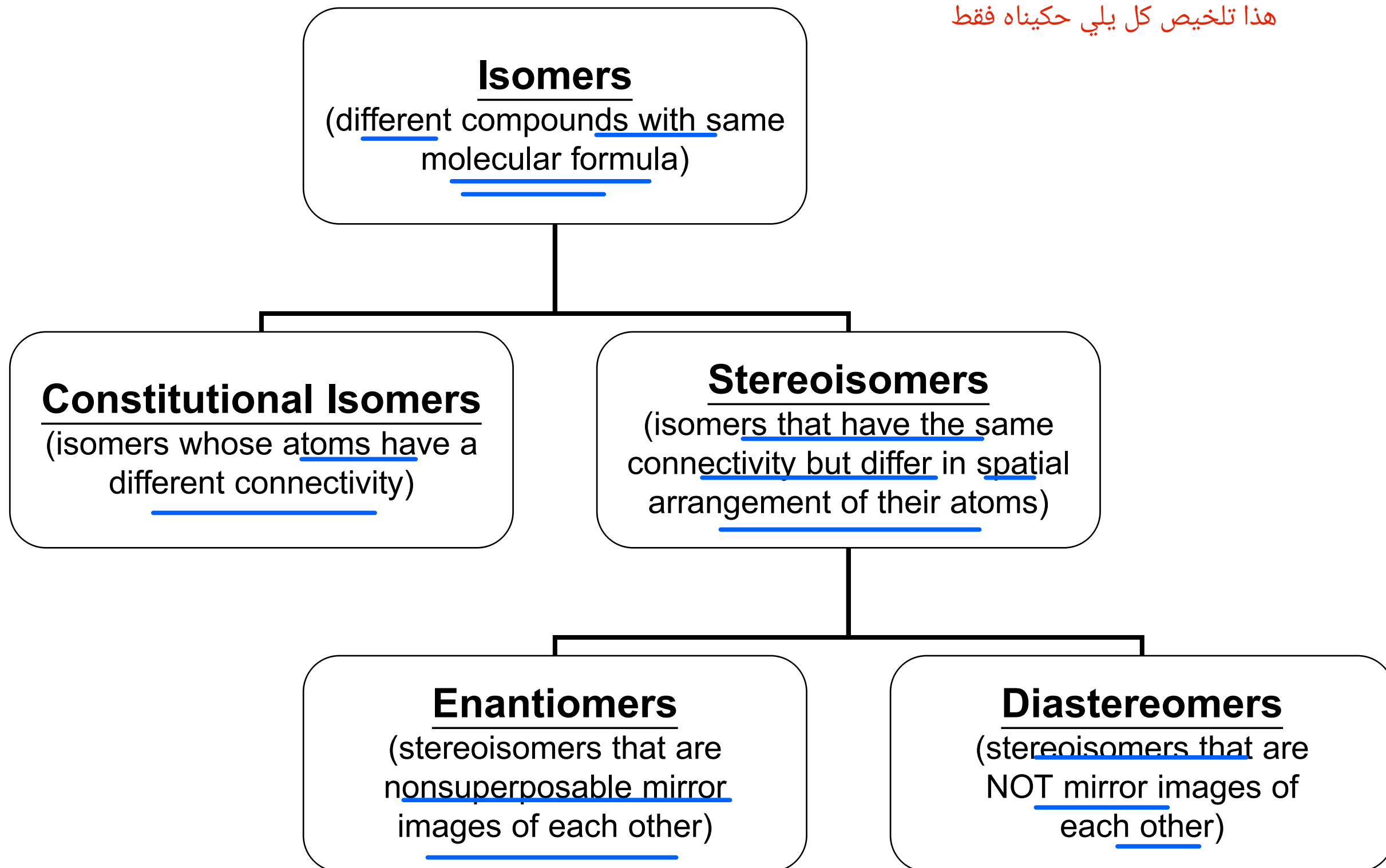


and



# Subdivision of Isomers

هذا تلخيص كل يلي حكيانه فقط



## 2. Enantiomers and Chiral Molecules

- ❖ Enantiomers occur only with compounds whose molecules are chiral
- ❖ A chiral molecule is one that is **NOT** superposable on its mirror image
- ❖ The relationship between a chiral molecule and its mirror image is one that is *enantiomeric*. A chiral molecule and its mirror image are said to be enantiomers of each other

يعني في عندنا شرطين لحتى نقول عنهم enantiomers

1. they are mirror images

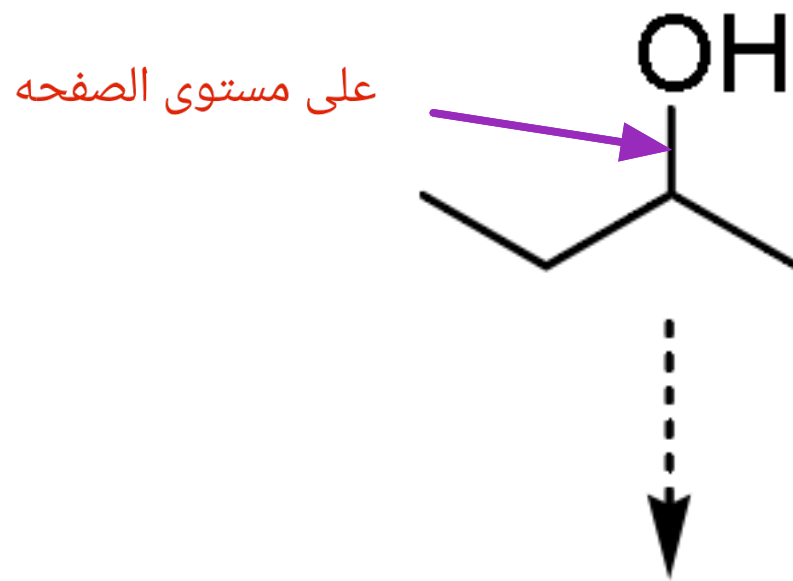
2. nonsuperposable

( يعني لو حملت المركب الاول وحطيته فوق

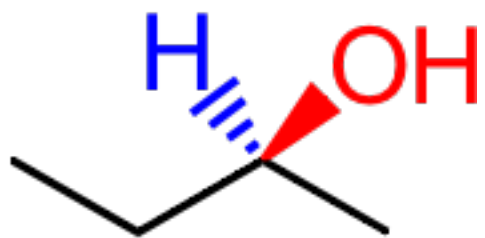
الثاني ما رح يركبوا مية بالمية )

(I) and (II) are  
nonsuperposable  
mirror images of  
each other

على مستوى الصفحة

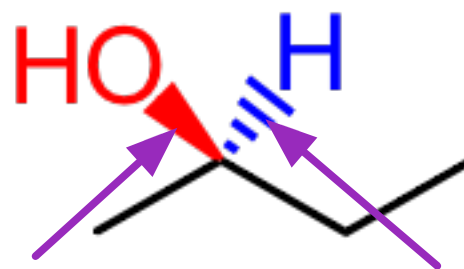


(2-Butanol)



(I)

نحو المشاهد  
( طالع له لبرا )



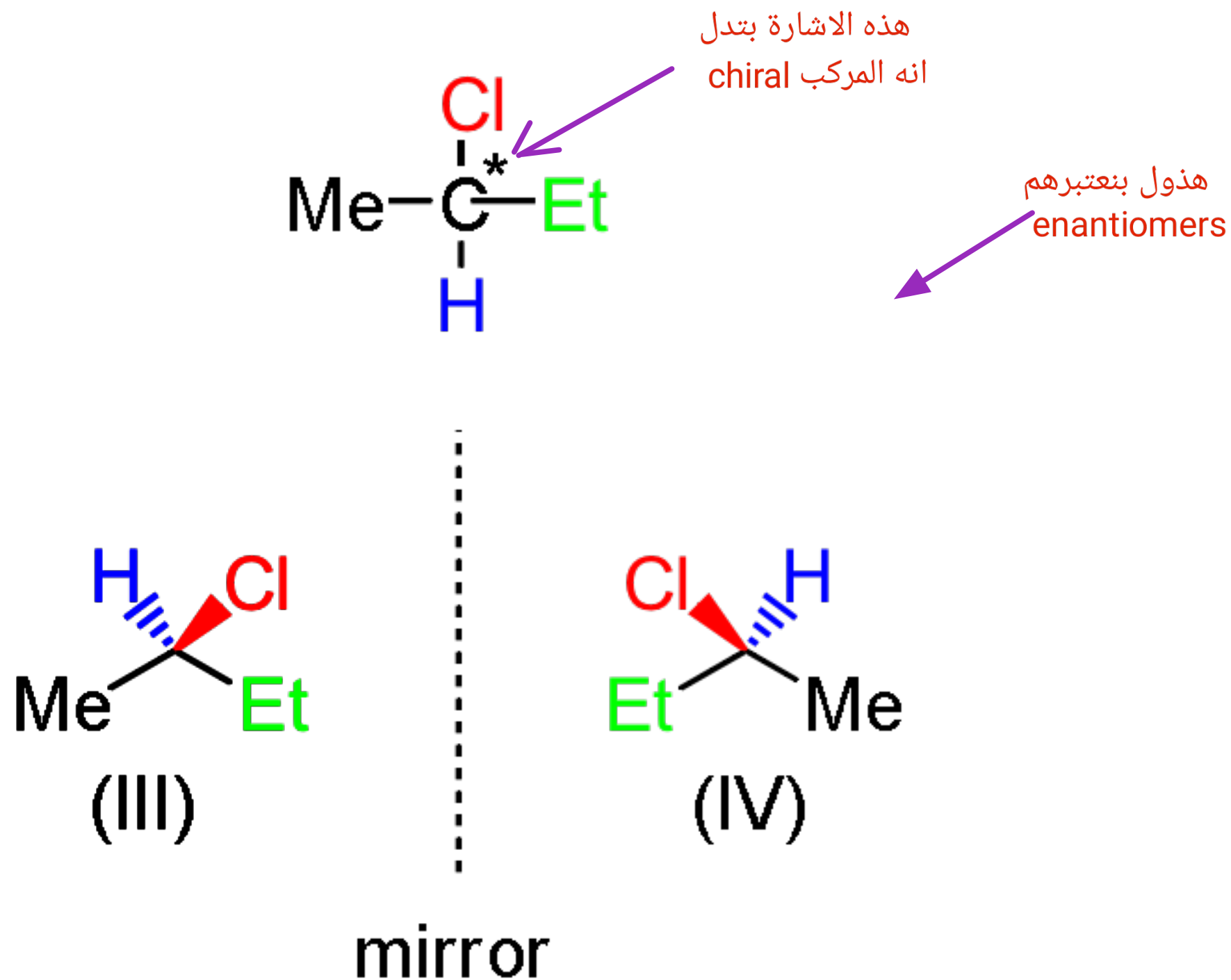
(II)

بعيد عن المشاهد  
( يعني لورا )



### 3. A Single Chirality Center Causes a Molecule to Be Chiral

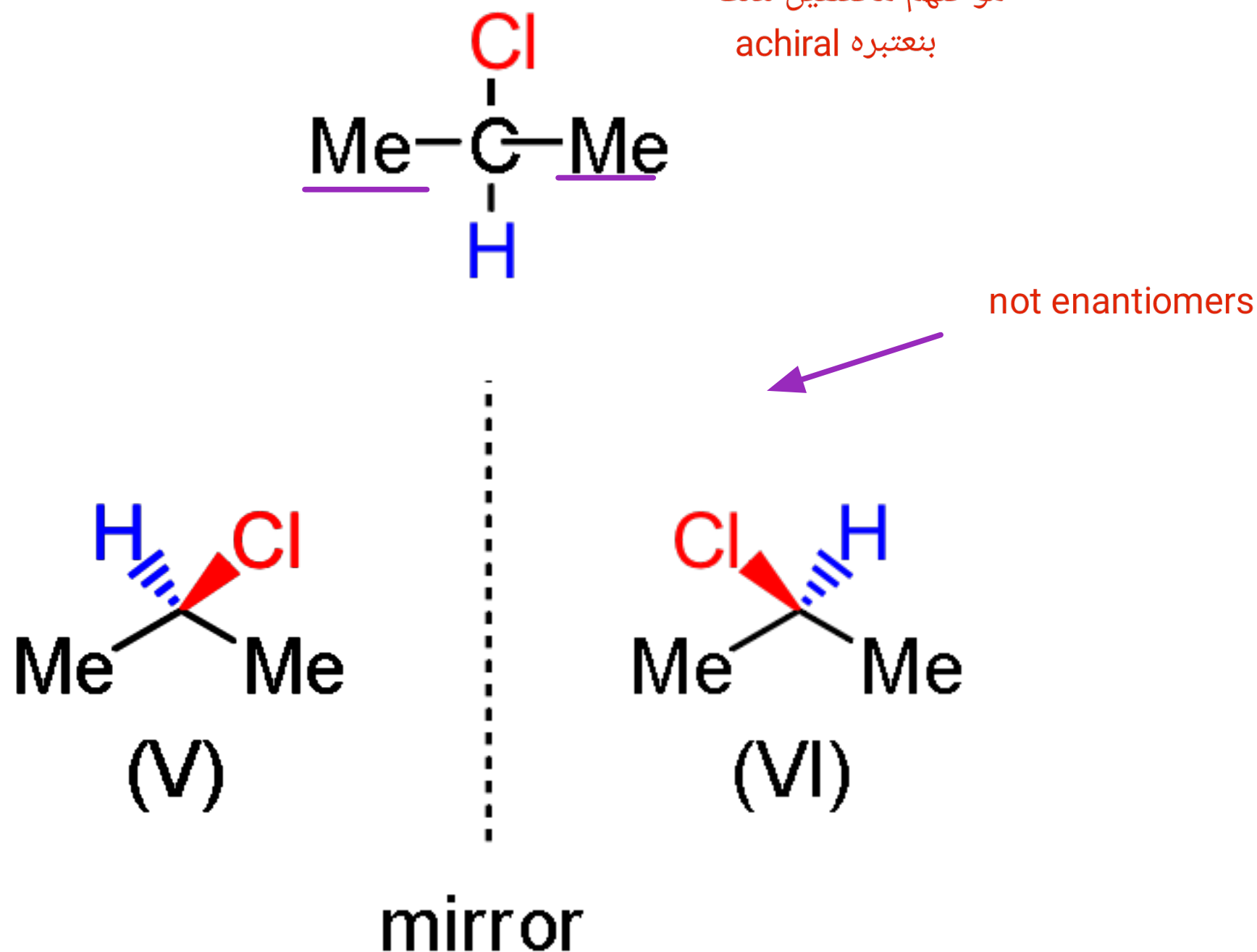
- ❖ The most common type of chiral compounds that we encounter are molecules that contain a carbon atom bonded to *four different groups*. Such a carbon atom is called an *asymmetric carbon* or a *chiral center* and is usually designated with an asterisk (\*)



(III) and (IV) are nonsuperposable  
mirror images of each other



مو كلهم مختلفين لذلك  
باعتباره achiral

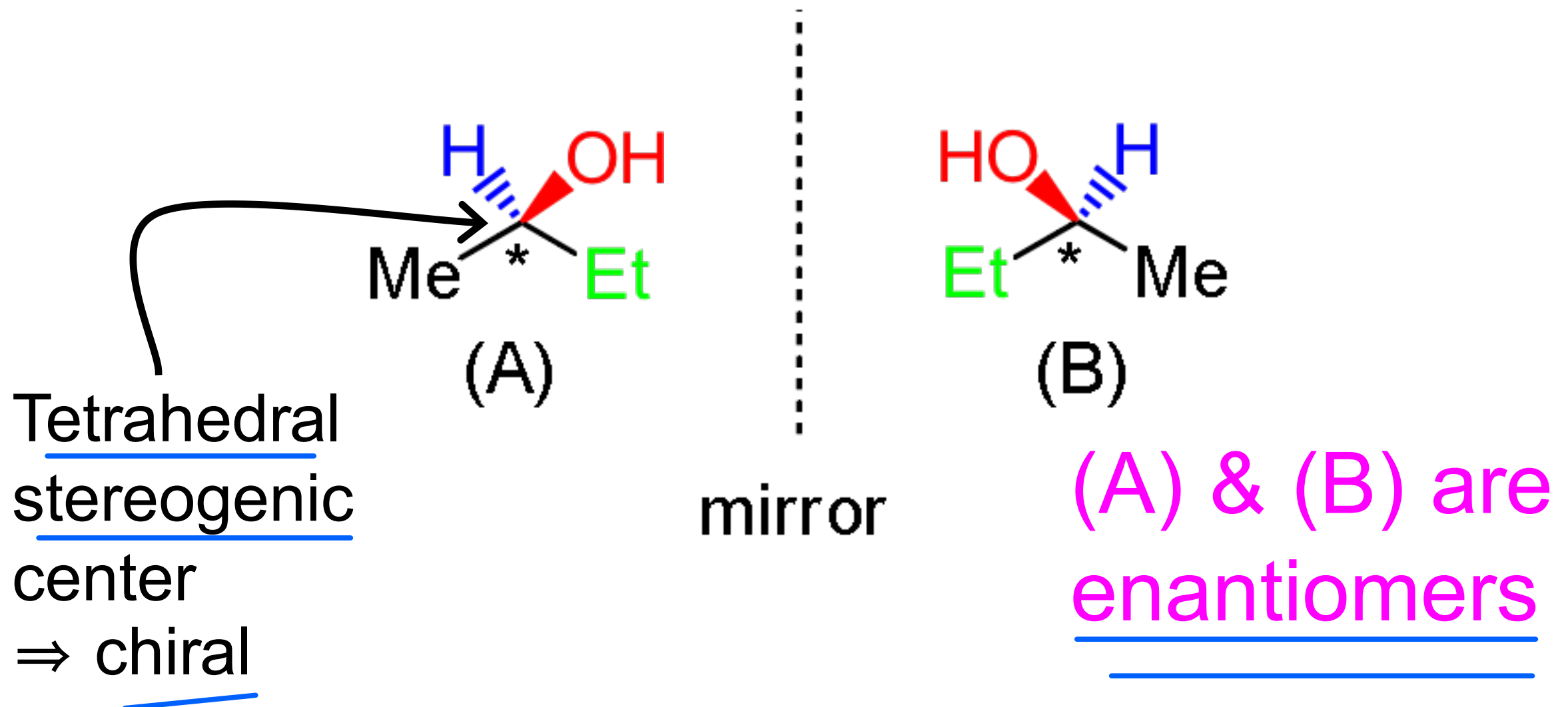


(V) and (VI) are superposable  
 $\Rightarrow$  not enantiomers  $\Rightarrow$  achiral

# 3A. Tetrahedral vs. Trigonal Stereogenic Centers

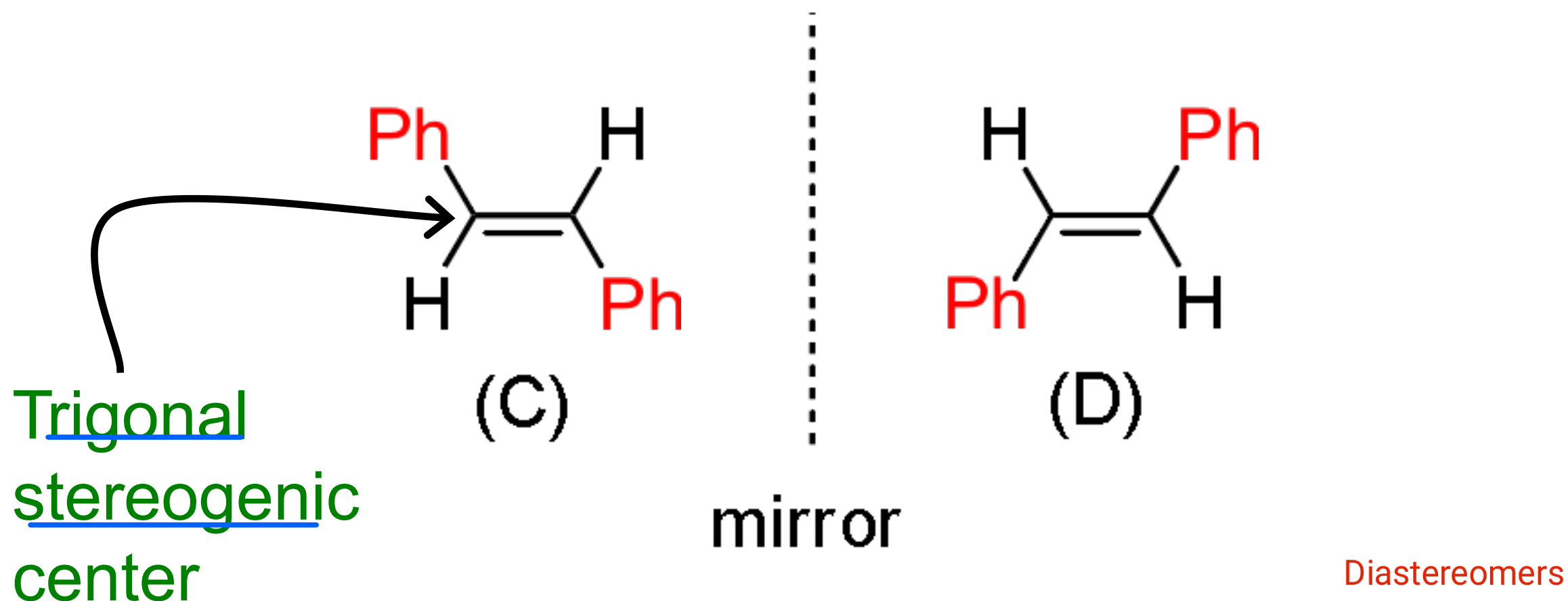
مركز رباعي السطوح

- ❖ Chirality centers are **tetrahedral stereogenic** centers



❖ Cis and trans alkene isomers contain trigonal stereogenic centers

ثلاثي السطوح

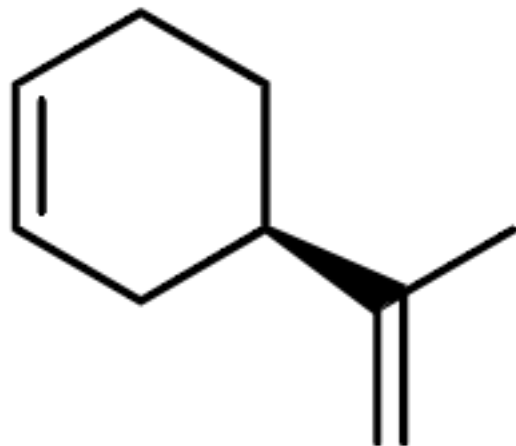


⇒ achiral

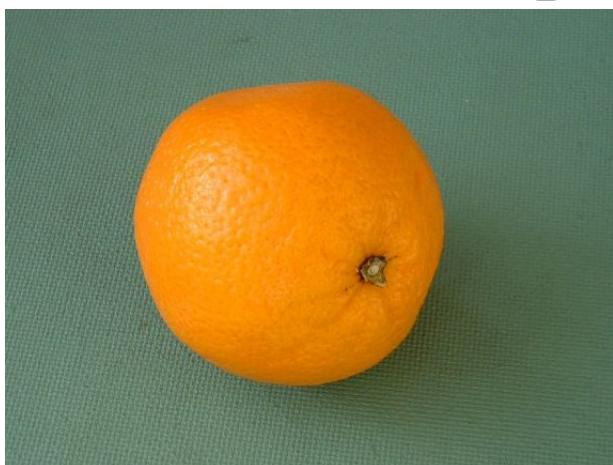
(C) & (D) are identical

# 4. More about the Biological Importance of Chirality

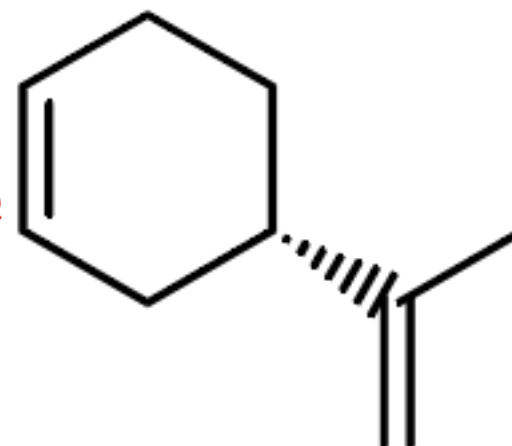
يعني بحرف  
الضوء ناحية  
اليمين ويمكن  
نرمز له بإشارة  
ال + او حرف d



(+)-Limonene  
(limonene enantiomer  
found in oranges)



يعني بحرف الضوء ناحية اليسار  
ونرمز له بإشارة - او بحرف l  
(small letter of L)



(-)-Limonene  
(limonene enantiomer  
found in lemons)



# Thalidomide

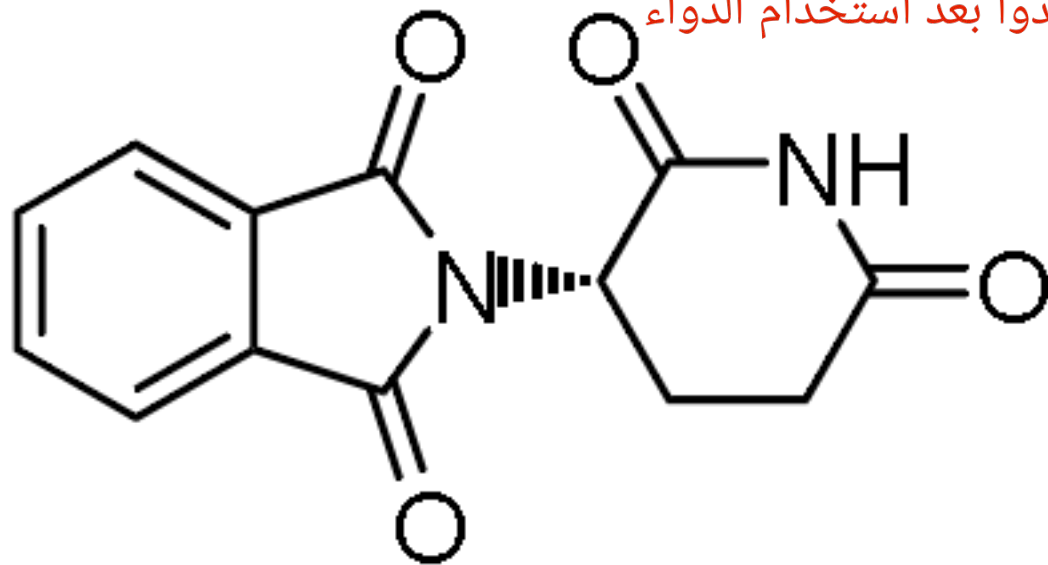
يمكن أن يختلف نشاط الأدوية التي تحتوي على مراكز كيرالية بين المتماثلات الضوئية، وأحيانًا مع عواقب وخيمة أو حتى مأساوية

- ❖ The activity of drugs containing chirality centers can vary between enantiomers, sometimes with serious or even tragic consequences
- ❖ For several years before 1963 thalidomide was used to alleviate the symptoms of morning sickness in pregnant women

لعدة سنوات قبل عام 1963، تم استخدام الثاليدوميد لتخفيف أعراض غثيان الصباح لدى النساء الحوامل

- ❖ In 1963 it was discovered that thalidomide (sold as a mixture of both enantiomers) was the cause of horrible birth defects in many children born subsequent to the use of the drug

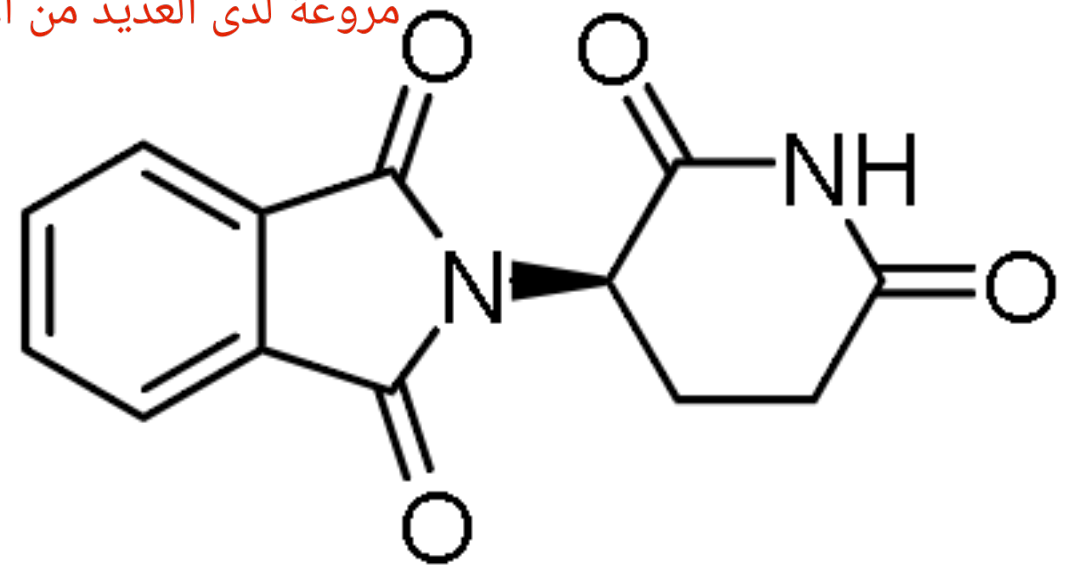
في عام 1963، تم اكتشاف أن الثاليدوميد (الذي يُباع كمزيج من كلا المتماثلين المرآويين) كان سببًا في تشوهات خلقية مروعة لدى العديد من الأطفال الذين ولدوا بعد استخدام الدواء



Thalidomide

(cures morning sickness)

ميزاي واحد الضار  
واي واحد النافع



enantiomer of  
Thalidomide

(causes birth defects)

# 5. How to Test for Chirality:

## Planes of Symmetry

مستويات التناظر

& لن يكون الجزيء كيراليًا إذا  
كان يمتلك مستوى تناظر

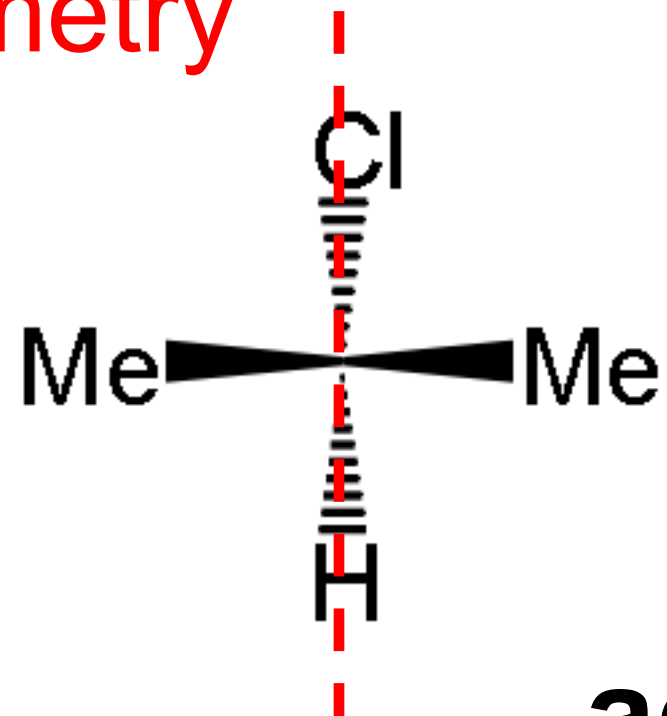
- ❖ A molecule will not be chiral if it possesses a plane of symmetry
- ❖ A plane of symmetry (mirror plane) is an imaginary plane that bisects a molecule such that the two halves of the molecule are mirror images of each other
- ❖ All molecules with a plane of symmetry in their most symmetric conformation are **achiral**

مستوى التناظر (مستوى المرآة) هو مستوى وهمي يقسم الجزيء  
بحيث يكون نصفي الجزيء صورتين معكوسين لبعضهما البعض

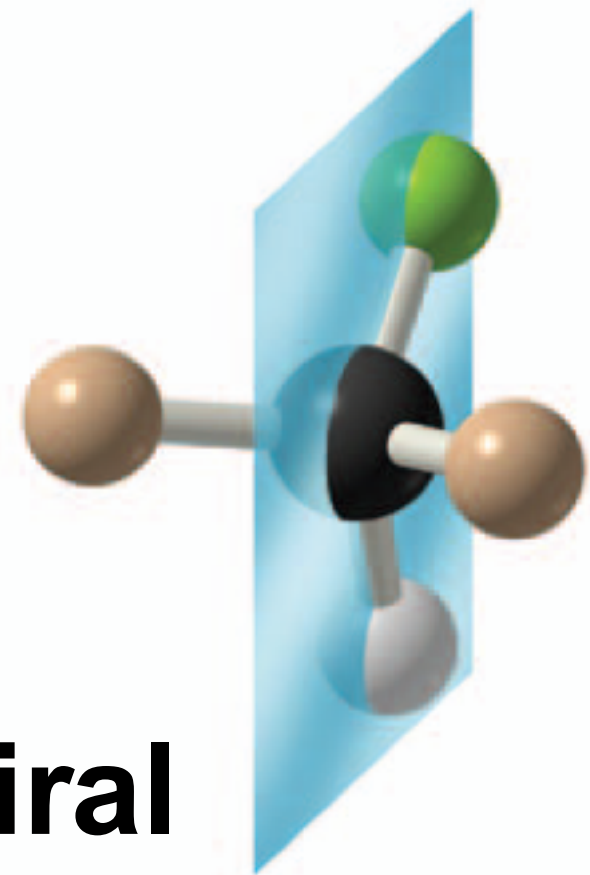


# Plane of symmetry

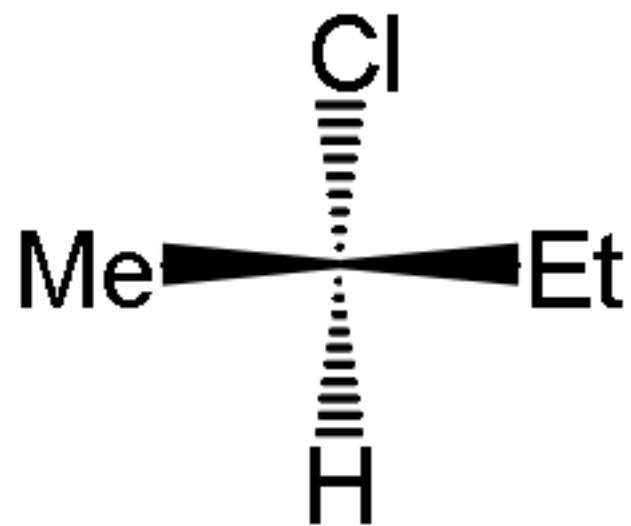
يعني اذا في مجموعتين متشابهتين  
رح اقدر ارسم ال plane وبالتالي رح  
يكون achiral



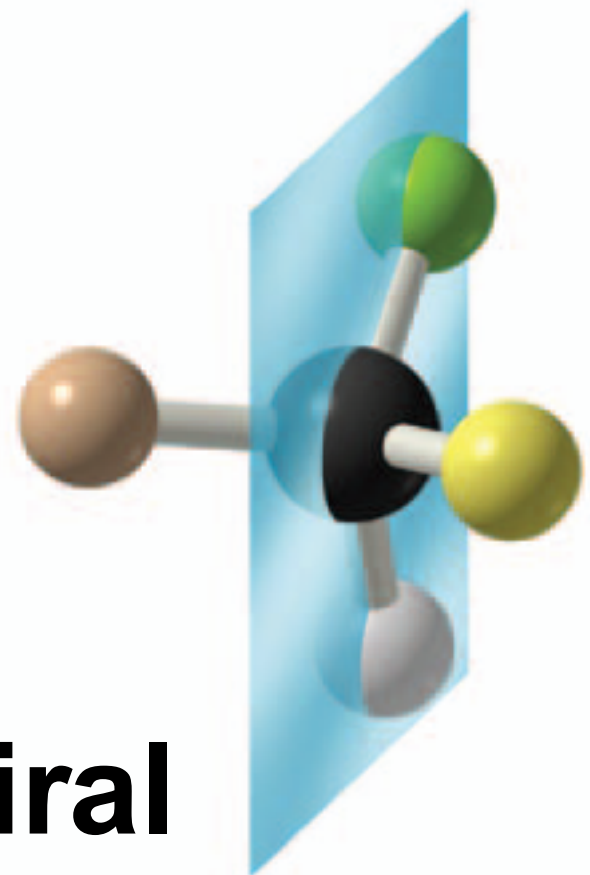
**achiral**



اما اذا مافي ولا مجموعه متشابهه  
فبالتيالي ما رح اقدر ارسم ال  
plane وبالتالي هو chiral



**chiral**



**No plane of symmetry**

## 6. Naming Enantiomers: R,S-System

بدنا نستخدمه لما يكون المركب chiral



- ❖ Using only the IUPAC naming that we have learned so far, these two enantiomers will have the same name:  
● 2-Butanol
- ❖ This is undesirable because each compound must have its own distinct name

# 6A. How to Assign (R) and (S) Configurations

## ❖ Rule 1

- Assign priorities to the four different groups on the stereocenter from highest to lowest (priority bases on atomic number, the higher the atomic number, the higher the priority)

حدد أولويات المجموعات الأربع المختلفة على المركز الفراغي من الأعلى إلى الأدنى (تعتمد الأولوية على العدد الذري، فكلما زاد العدد الذري، زادت الأولوية)

## ❖ Rule 2

- When a priority cannot be assigned on the basis of the atomic number of the atoms that are directly attached to the chirality center, then the next set of atoms in the unassigned groups is examined. This process is continued until a decision can be made.

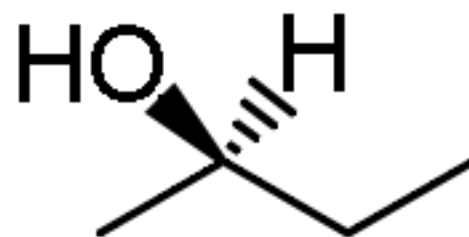
عندما يتعذر تحديد أولوية بناءً على العدد الذري للذرات المرتبطة مباشرة بمركز الكيرالية، يتم فحص المجموعة التالية من الذرات في المجموعات غير المخصصة. تستمر هذه العملية حتى يتم اتخاذ قرار.

• تخيل الجزيء بحيث تكون المجموعة ذات الأولوية الأدنى موجهة بعيدًا عنك، ثم ارسم مسارًا من الأعلى إلى الأدنى أولوية. إذا كان المسار حركة في اتجاه عقارب الساعة، فإن التكوين عند ذرة الكربون غير المتماثلة هو (R). إذا كان المسار حركة عكس اتجاه عقارب الساعة، فإن التكوين هو (S)

## ❖ Rule 3

- Visualize the molecule so that the lowest priority group is directed away from you, then trace a path from highest to lowest priority. If the path is a clockwise motion, then the configuration at the asymmetric carbon is (R). If the path is a counter-clockwise motion, then the configuration is (S)

# ❖ Example

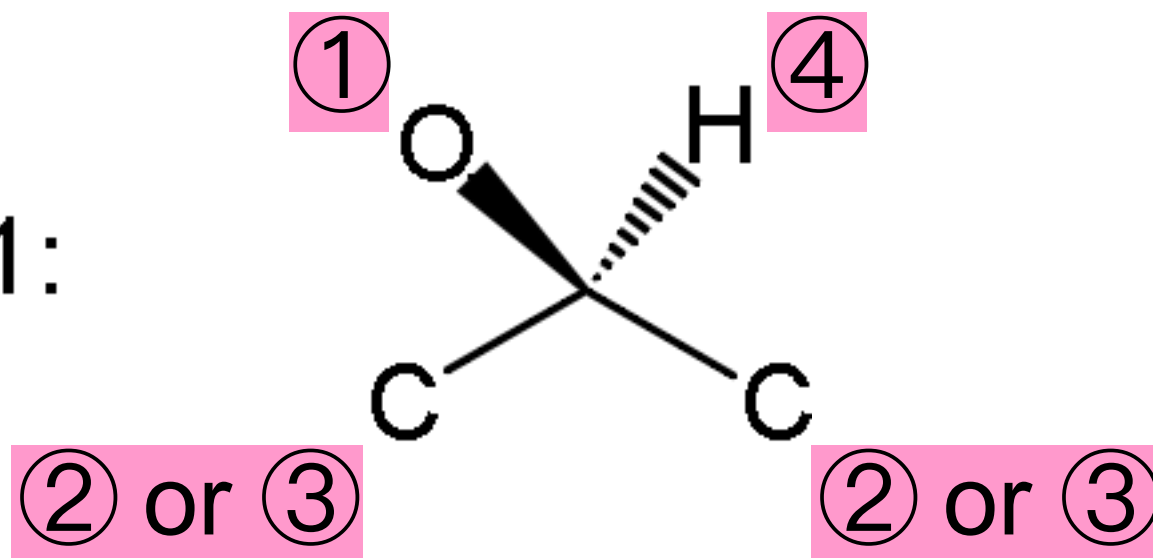


(2-Butanol)

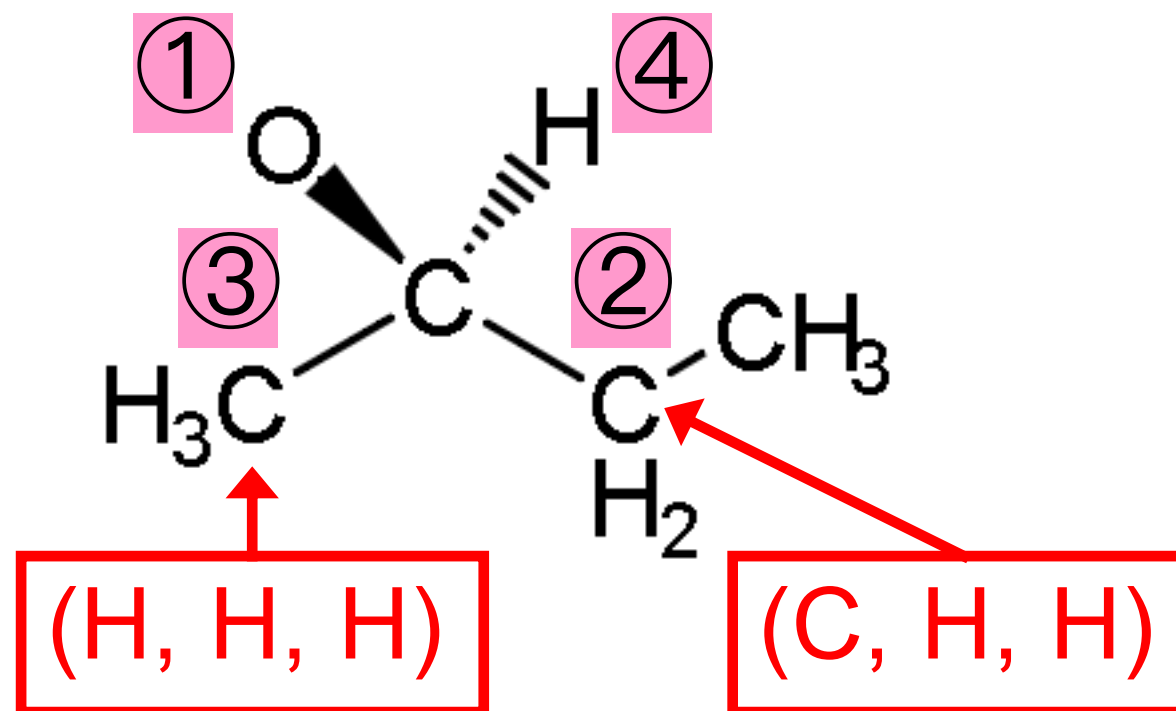
H C N O F  
Cl  
Br  
I

increase Mw

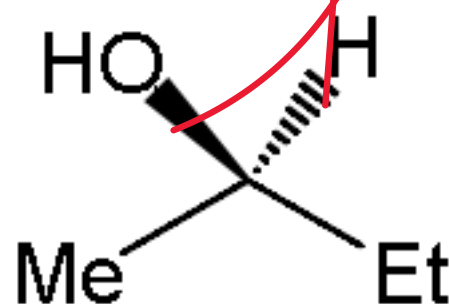
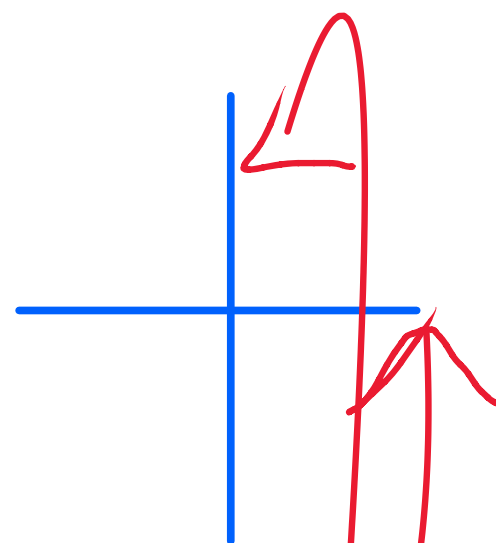
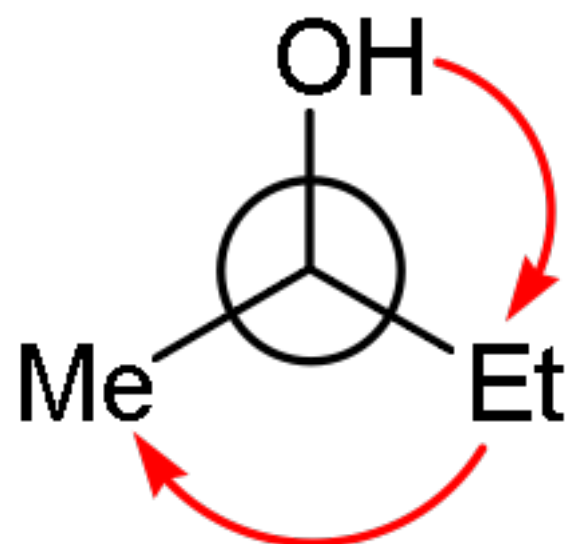
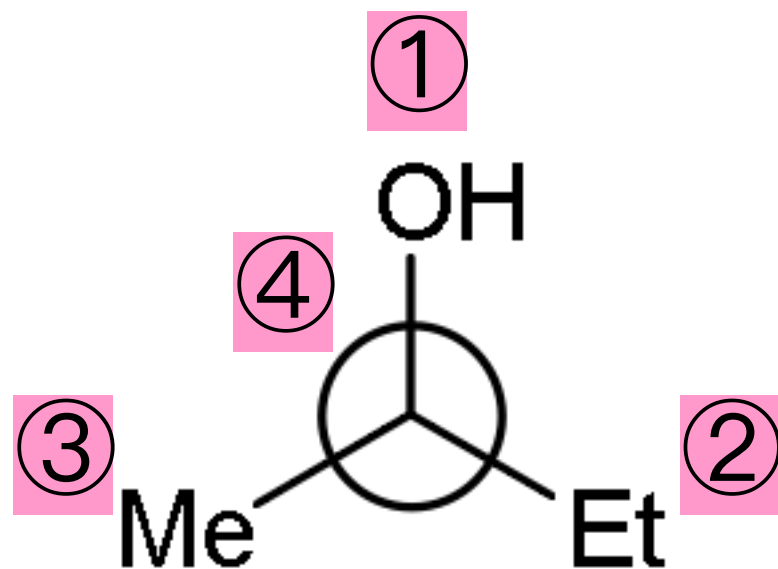
Step 1:



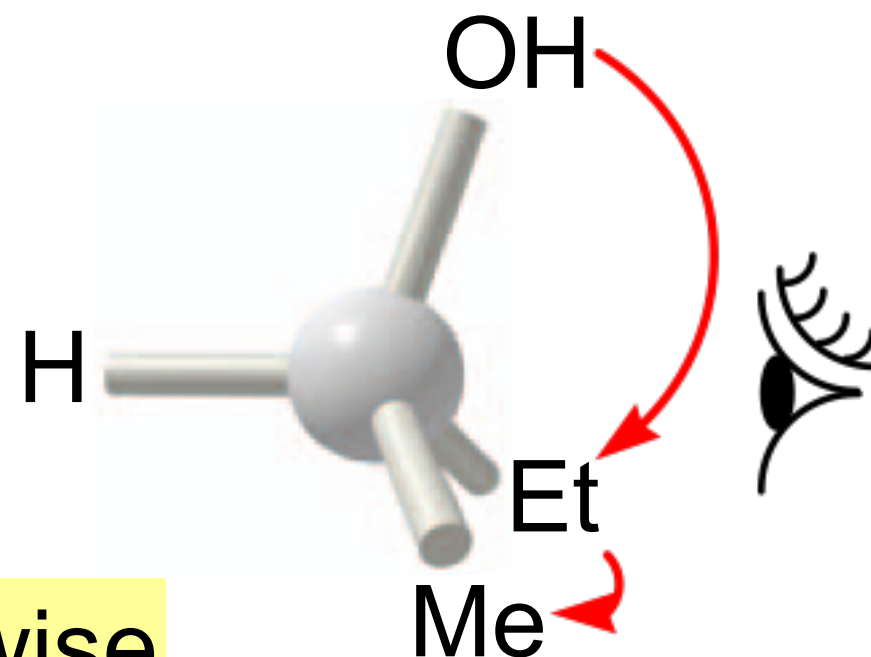
Step 2:



لما يكونو متشابهين بنطلع مع  
شو مرتبطين وبنقارن



=



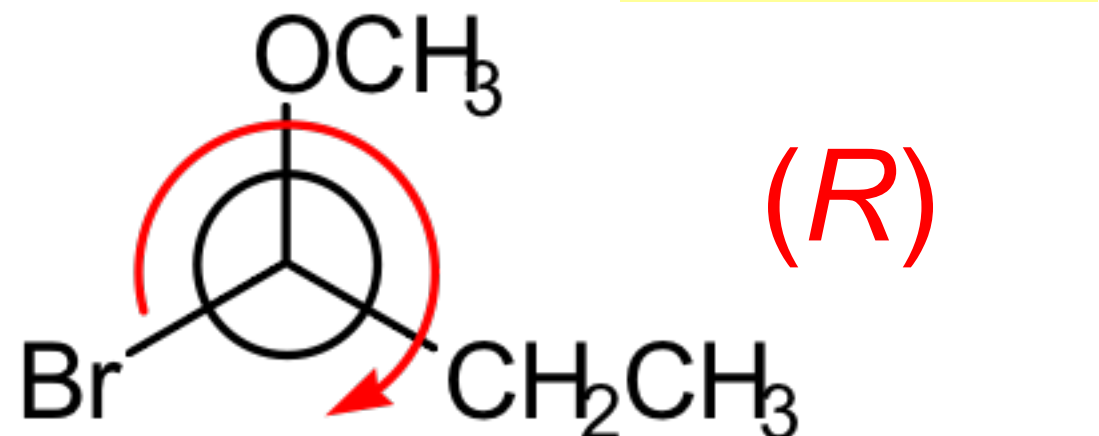
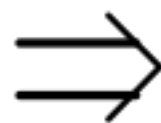
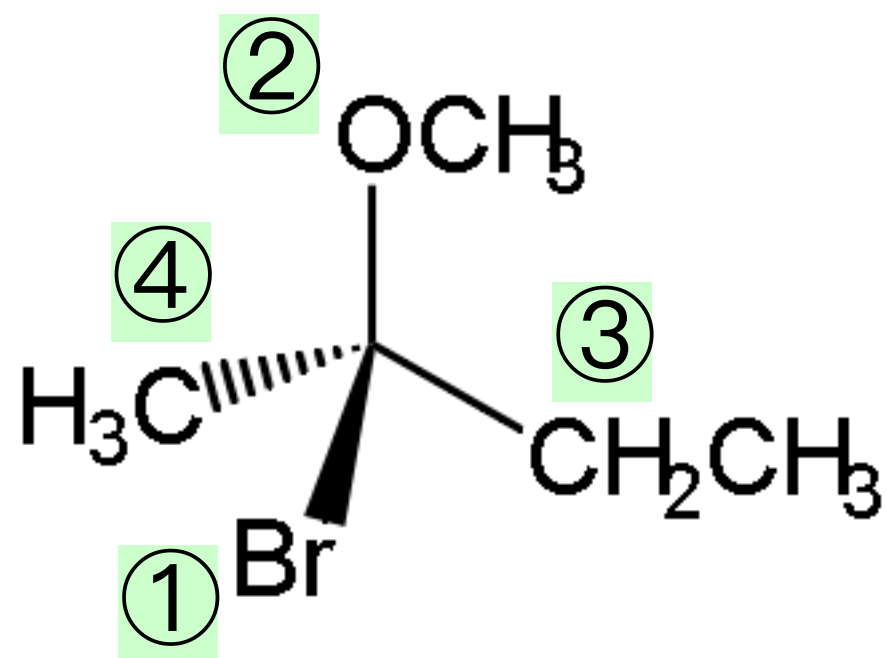
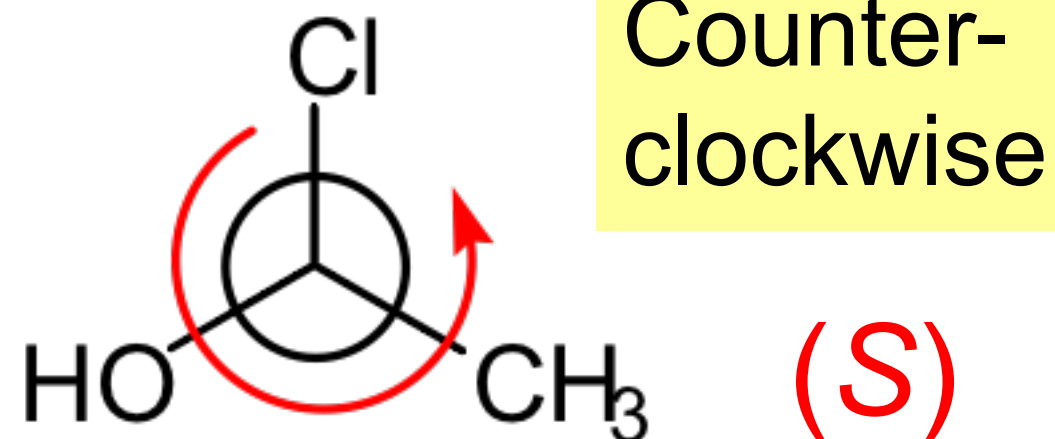
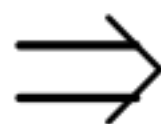
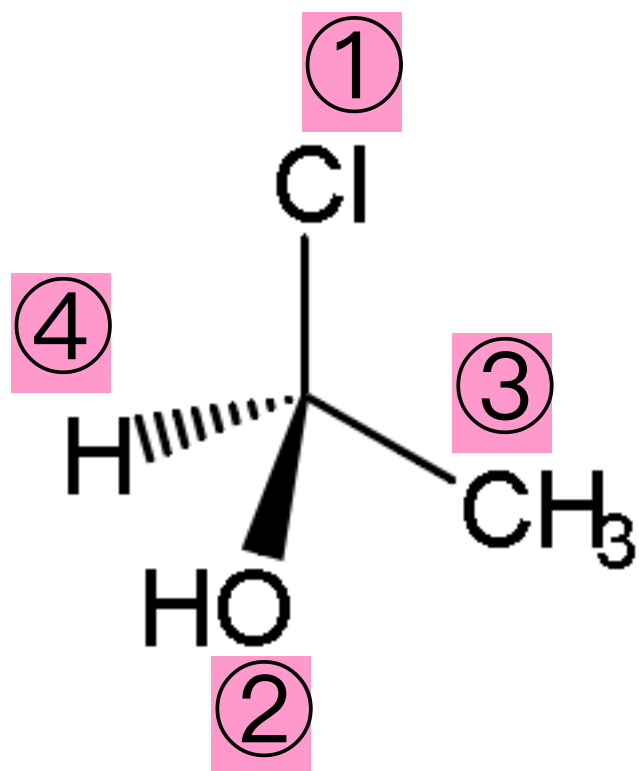
Arrows are clockwise

R

(R)-2-Butanol

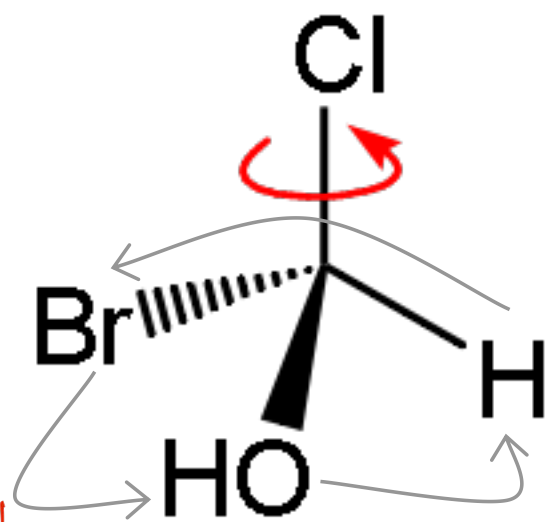


## ❖ Other examples



## ❖ Other examples

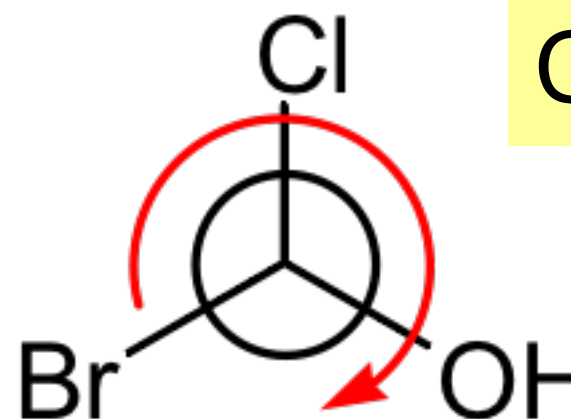
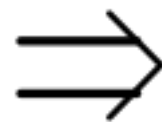
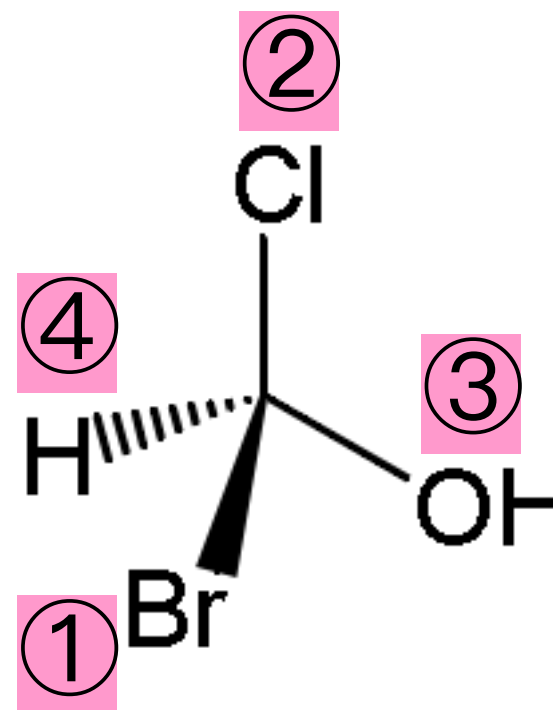
- Rotate C–Cl bond such that H is pointed to the back



يعني احنا ما بنغير  
المركب بس بنلفه بالفراغ



هذا بس لما ال H ما تكون  
بالخلف فلازم نوديهما للخلف

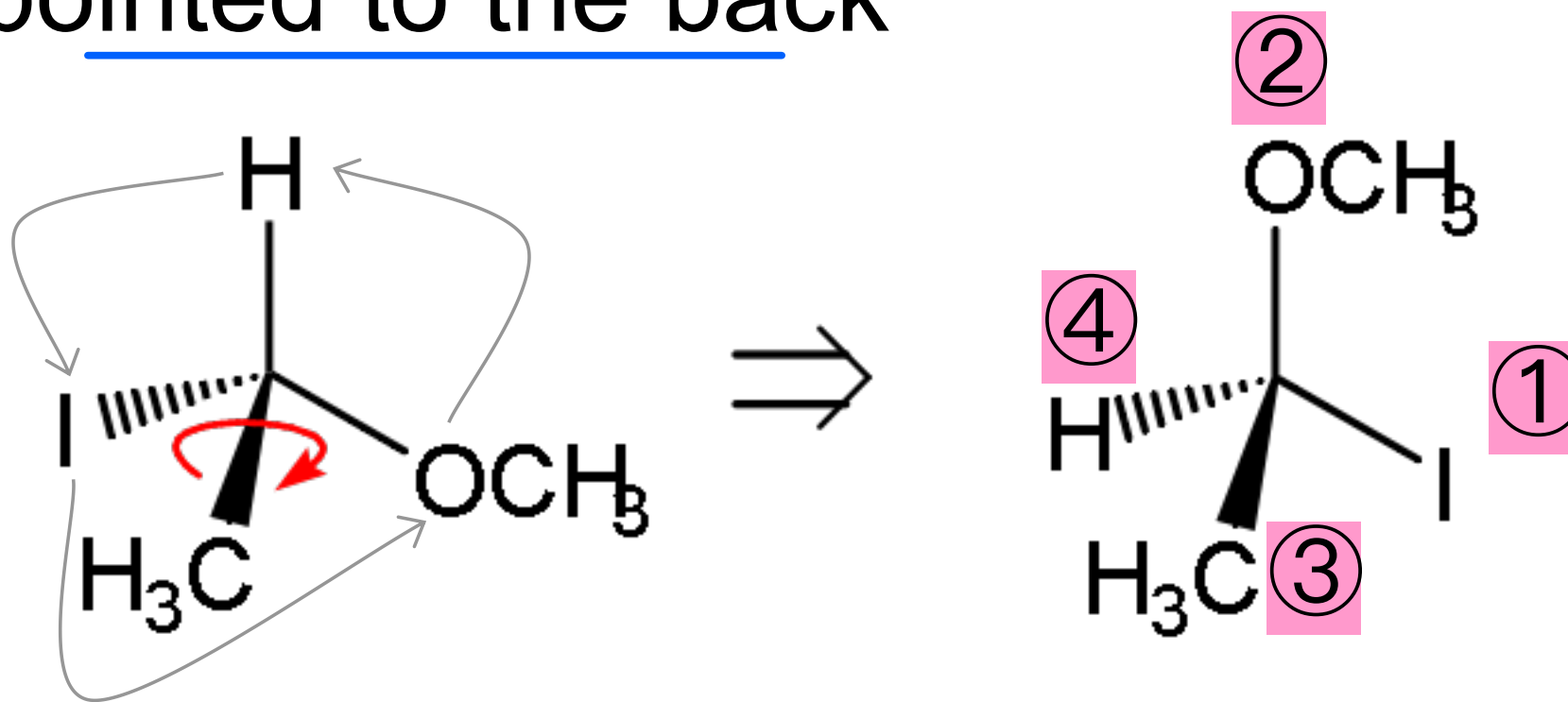


Clockwise

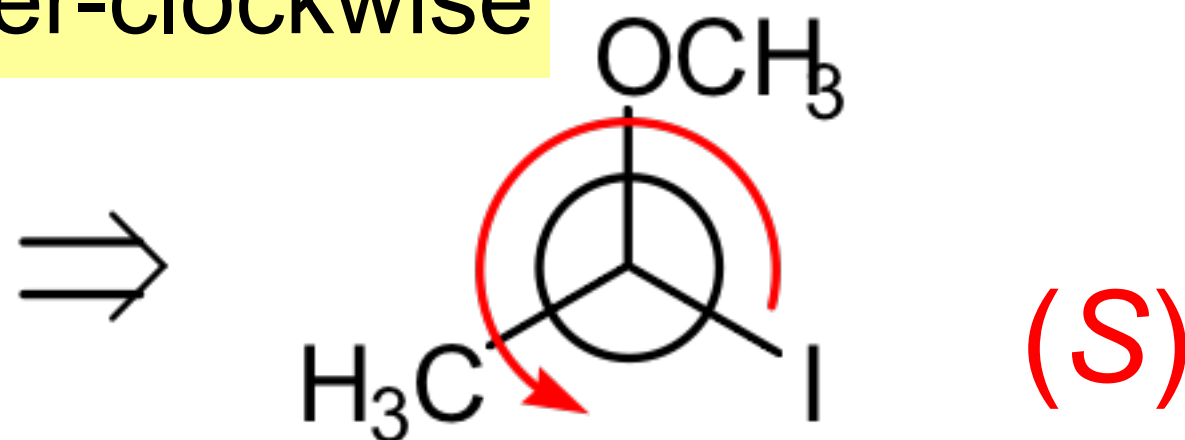
(R)

## ❖ Other examples

- Rotate C–CH<sub>3</sub> bond such that H is pointed to the back



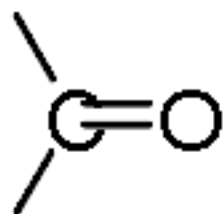
Counter-clockwise



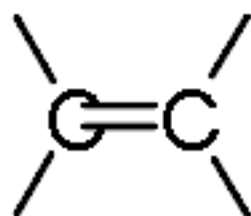
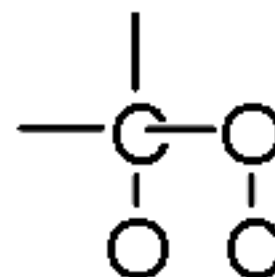
## ❖ Rule 4

- For groups containing double or triple bonds, assign priorities as if both atoms were duplicated or triplicated

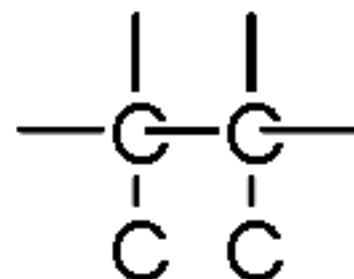
e.g.



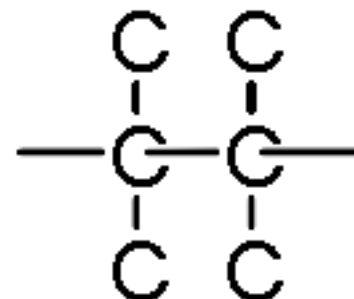
as



as



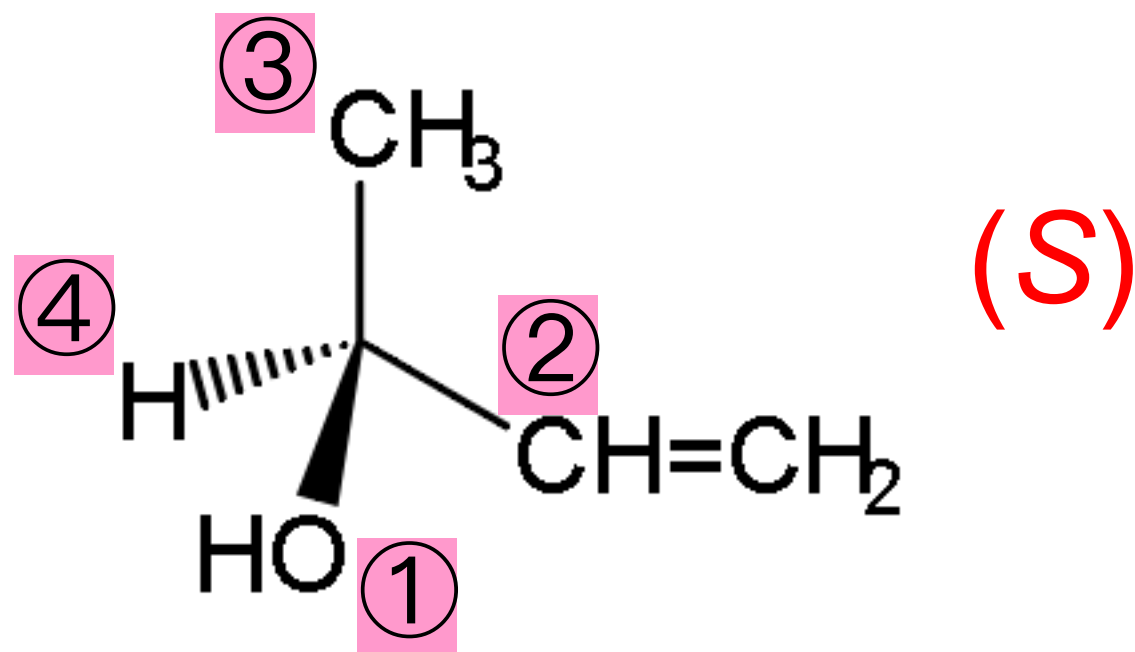
as



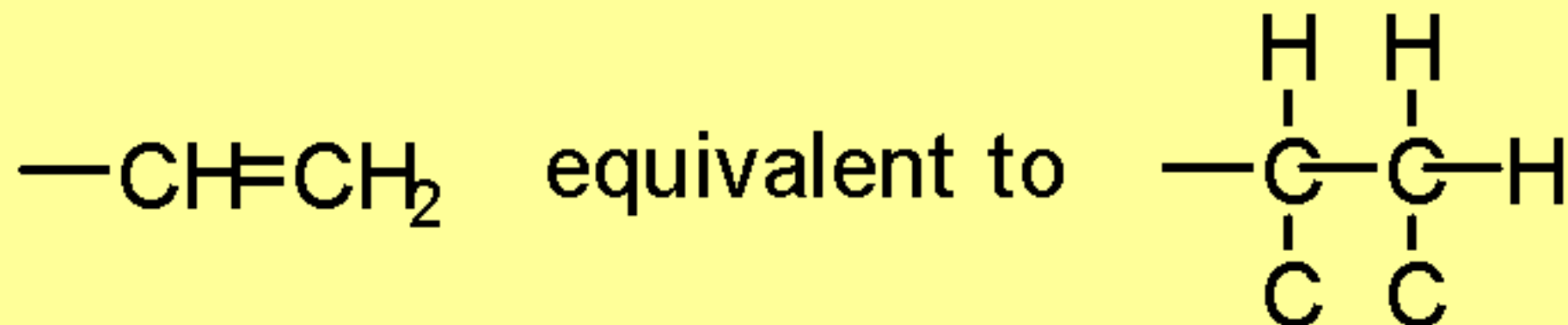
• بالنسبة للمجموعات التي تحتوي على روابط ثنائية أو ثلاثية، قم بتعيين الأولويات كما لو كانت كلتا الذرتين مكررتين أو ثلاثيتين

يعني بنفك ونكرر بس

# ❖ Example



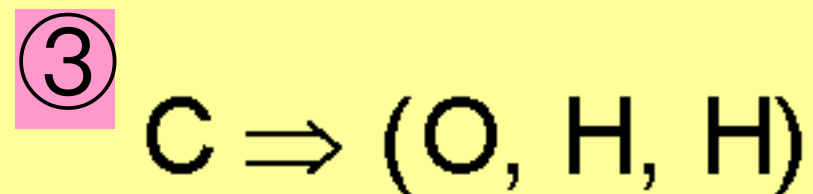
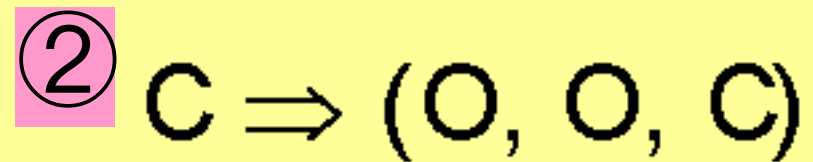
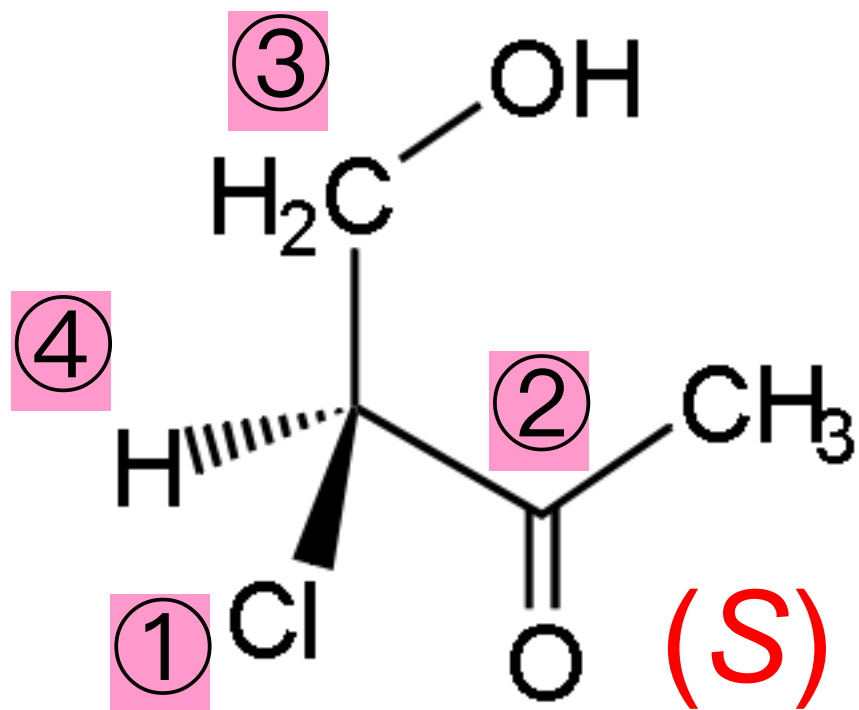
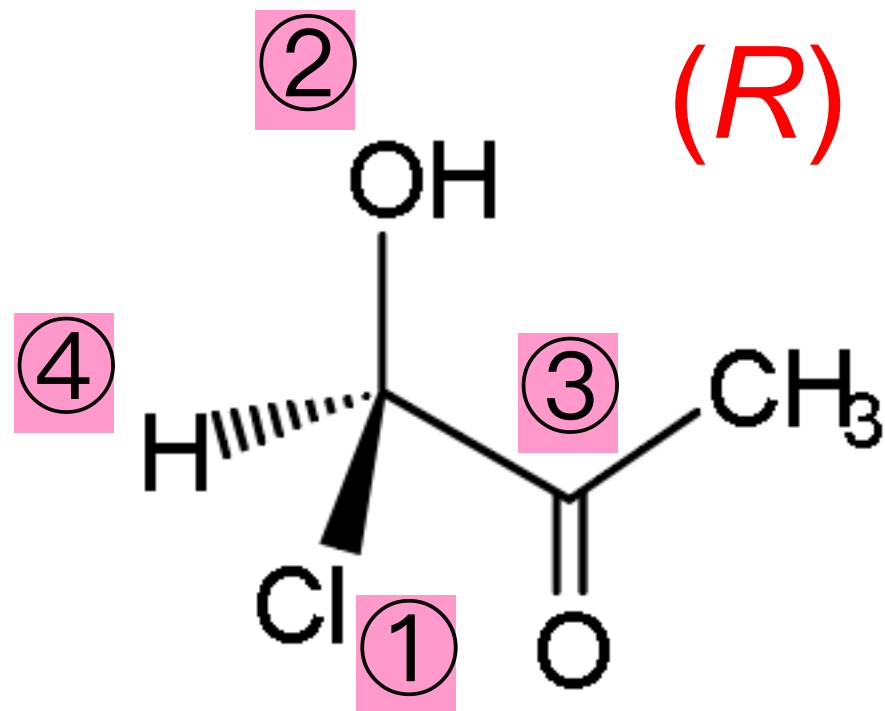
Compare  $\text{—CH}_3$  &  $\text{—CH=CH}_2$  :



Thus,  $\text{—CH}_3 \Rightarrow (\text{H}, \text{H}, \text{H})$

$\text{—CH=CH}_2 \Rightarrow (\text{C}, \text{C}, \text{H})$

## ❖ Other examples



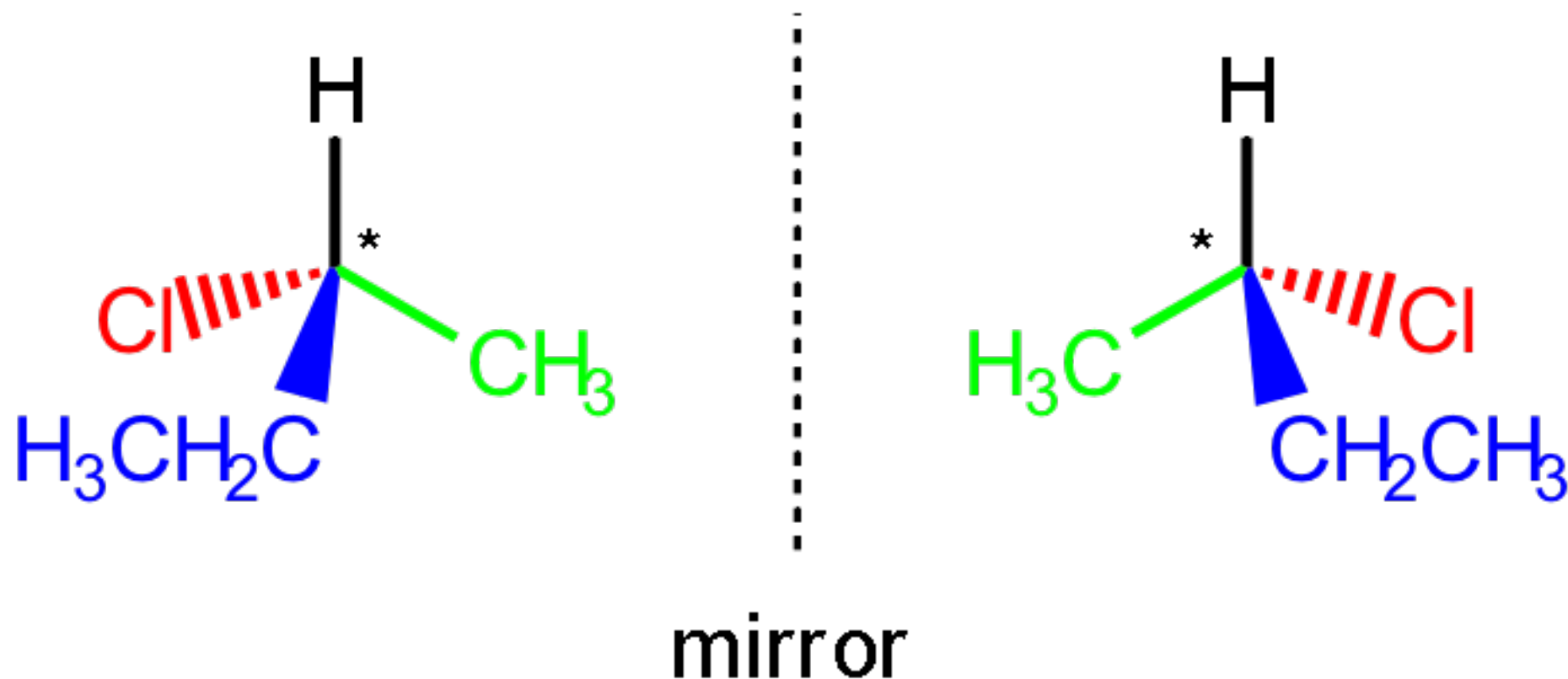
# 7. Properties of Enantiomers:

## Optical Activity

### ❖ Enantiomers

- Mirror images that are not superposable

• صور معكوسة غير قابلة للتراكب





- ❖ Enantiomers have identical physical properties (e.g. melting point, boiling point, refractive index, solubility etc.)

Compound	bp (°C)	mp (°C)
( <i>R</i> )-2-Butanol	99.5	المتماثلات الضوئية لها خصائص فيزيائية متطابقة (مثل نقطة الانصهار، نقطة الغليان، معامل الانكسار، الذوبانية، إلخ)
( <i>S</i> )-2-Butanol	99.5	
(+)-( <i>R,R</i> )-Tartaric Acid		168 – 170
(–)-( <i>S,S</i> )-Tartaric Acid		168 – 170
(+/-)-Tartaric Acid		210 – 212

## ❖ Enantiomers

• لها نفس الخصائص الكيميائية (باستثناء التفاعلات مع المواد الكيرالية)

- Have the same chemical properties (except reaction/interactions with chiral substances)
- Show different behavior only when they interact with other chiral substances
- Turn plane-polarized light on opposite direction

تُظهر سلوكًا مختلفًا فقط عند تفاعلها مع مواد كيرالية أخرى

اقلب الضوء المستقطب في الاتجاه المعاكس

## ❖ Optical activity

- The property possessed by chiral substances of rotating the plane of polarization of plane-polarized light

الخاصية التي تمتلكها المواد الكيرالية المتمثلة في  
تدوير مستوى استقطاب الضوء المستقطب مستوياً

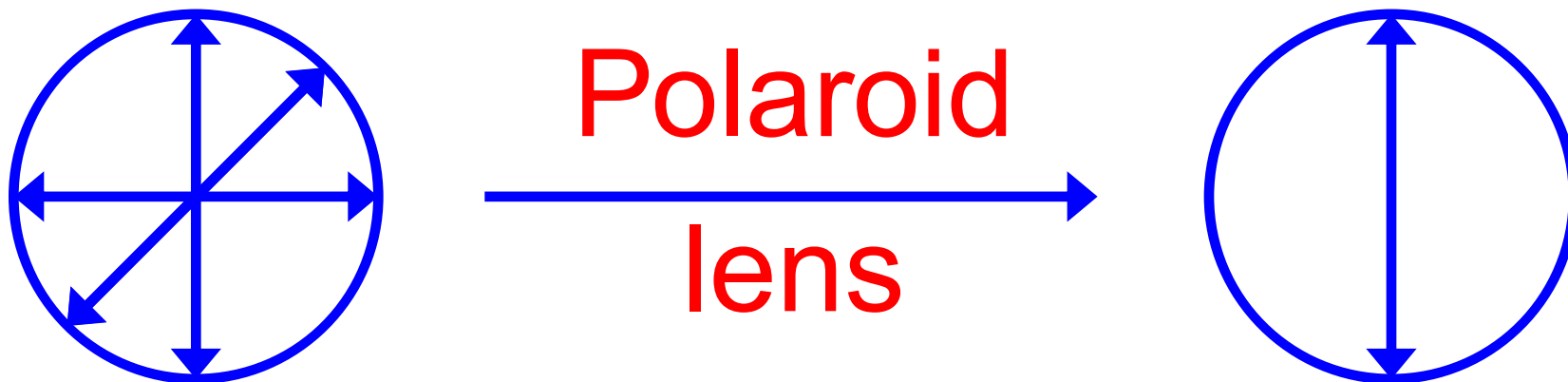
# 7A. Plane-Polarized Light

❖ The electric field (like the magnetic field) of light is oscillating in all possible planes

يتذبذب المجال الكهربائي (مثل المجال المغناطيسي) للضوء في جميع المستويات الممكنة

❖ When this light passes through a polarizer (Polaroid lens), we get plane-polarized light (oscillating in only one plane)

• عندما يمر هذا الضوء عبر مستقطب (عدسة بولارويد)، نحصل على ضوء مستقطب مستوياً (يتذبذب في مستوى واحد فقط)

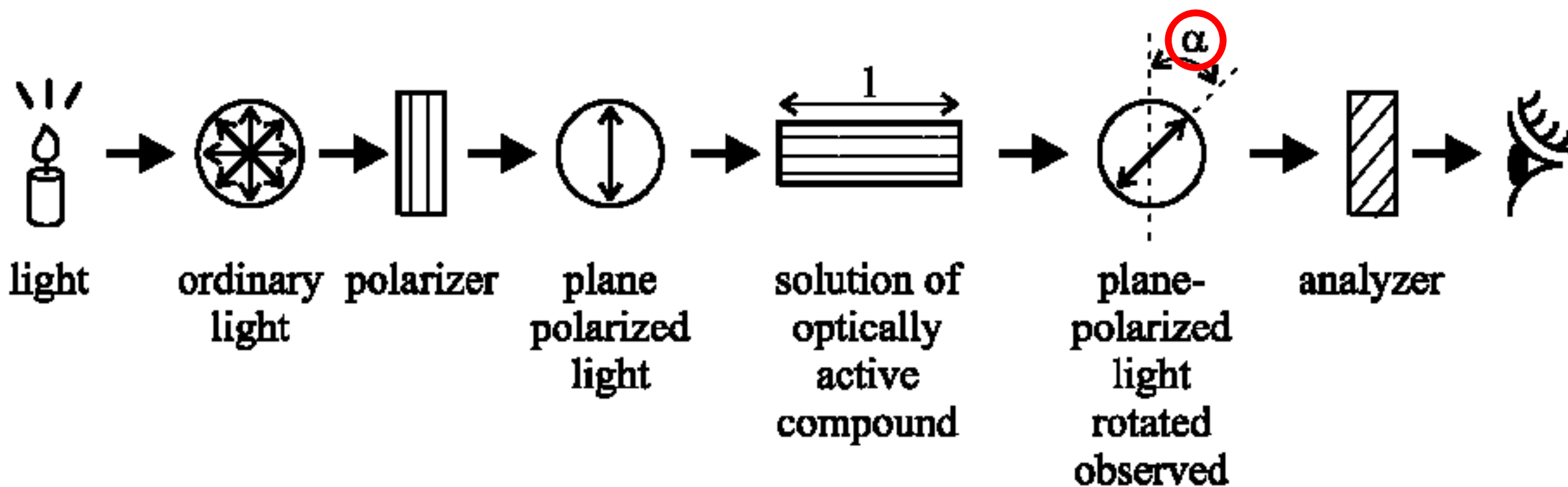


# 7B. The Polarimeter

جهاز لقياس النشاط البصري لمركب كيرالي

- ❖ A device for measuring the optical activity of a chiral compound

$$\underline{\alpha} = \frac{\text{observed}}{\text{optical rotation}}$$



# 7C. Specific Rotation

الدوران المرصود

observed  
rotation

temperature

25

[α]<sub>D</sub>

=

a

C

x

ℓ

الطول الموجي للضوء  
wavelength  
of light  
(e.g. D-line of  
Na lamp,  
λ=589.6 nm)

concentration  
of sample  
solution  
in g/mL

تركيز محلول  
العينة بالجرام/مل

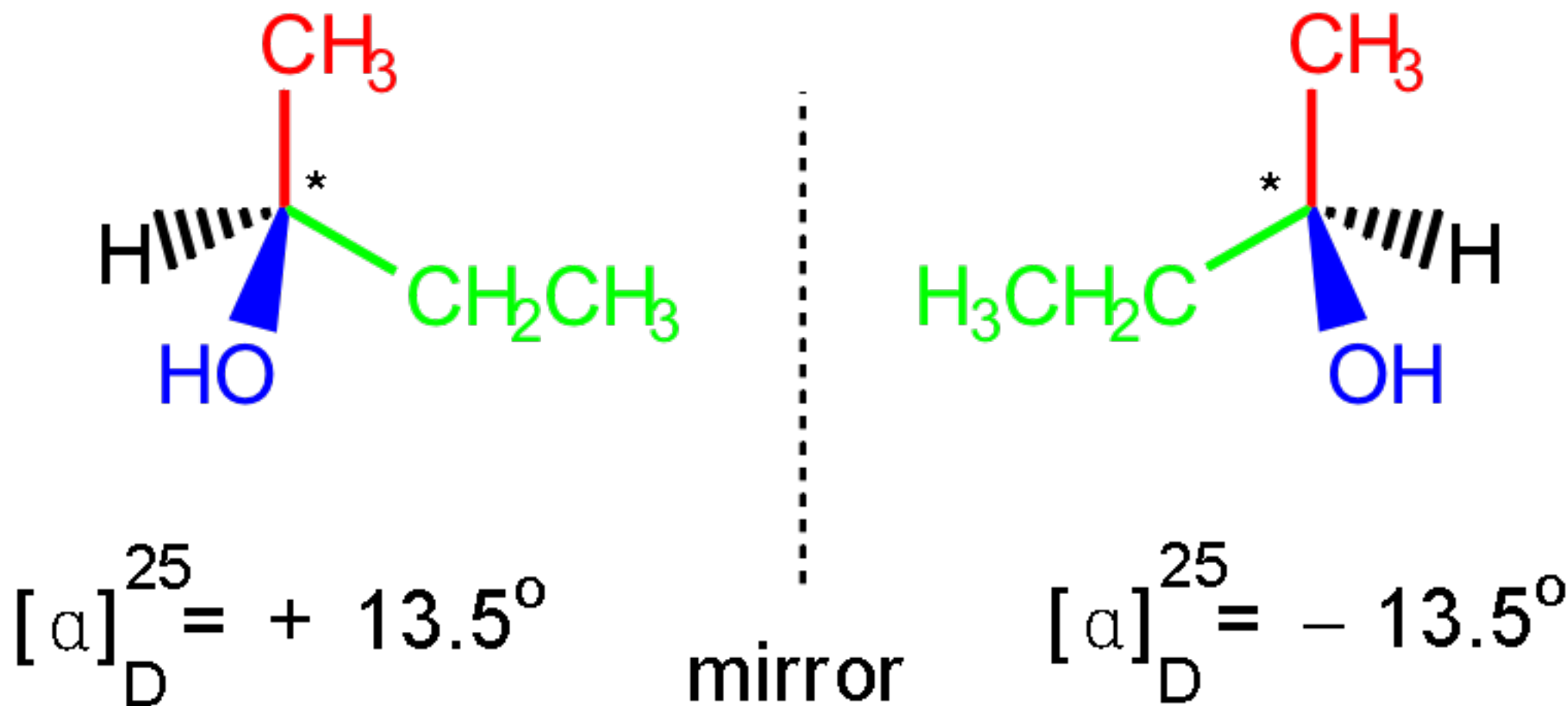
طول الخلية بالديسيمتر  
length of cell  
in dm  
(1 dm = 10 cm)

- ❖ The value of  $\alpha$  depends on the  
particular experiment (since there are  
different concentrations with each run)
  - But specific rotation  $[\alpha]$  should be  
the same regardless of the  
concentration

تعتمد قيمة  $\alpha$  على التجربة المحددة (نظرًا لوجود تراكيز مختلفة مع كل تشغيل)  
• لكن الدوران النوعي ( $\alpha$ ) يجب أن يكون هو نفسه بغض النظر عن التركيز

❖ Two enantiomers should have the same value of specific rotation, but the signs are opposite

يجب أن يكون للمتماثلين المرآويين نفس قيمة الدوران النوعي، لكن الإشارات متعاكسة





# 8A. Racemic Forms

يُطلق على الخليط متساوي المولات من اثنين من المتماثلين الضوئيين اسم الخليط الراسيمي (أو الراسيمات أو الشكل الراسيمي).

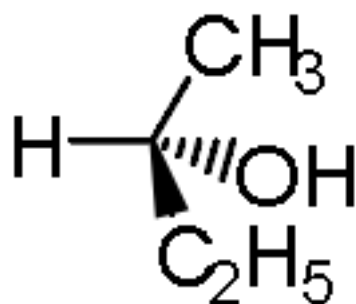
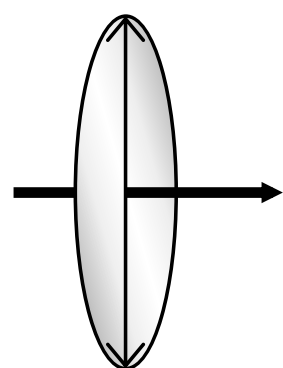
- ❖ An equimolar mixture of two enantiomers is called a **racemic mixture** (or racemate or racemic form)
- ❖ A racemic mixture causes no net rotation of plane-polarized light

يعني كل واحد موجب  
بلغيه واحد سالب عشان  
هيك الجهاز بعطي قراءة  
صفر بس مو معناته انه  
مش chiral

لا يتسبب الخليط الراسيمي في دوران صافٍ للضوء المستقطب مستويًا

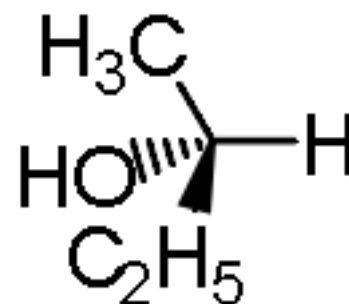
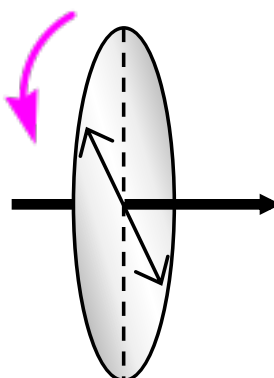
equal &  
opposite rotation  
by the  
enantiomer

optically inactive

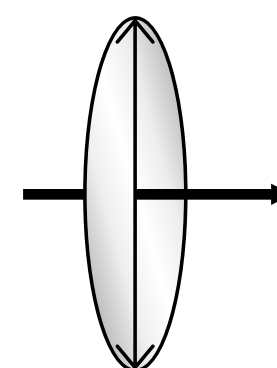
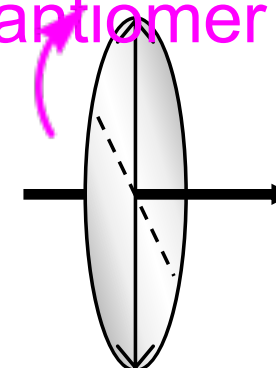


(R)-2-Butanol

rotation



(S)-2-Butanol  
(if present)



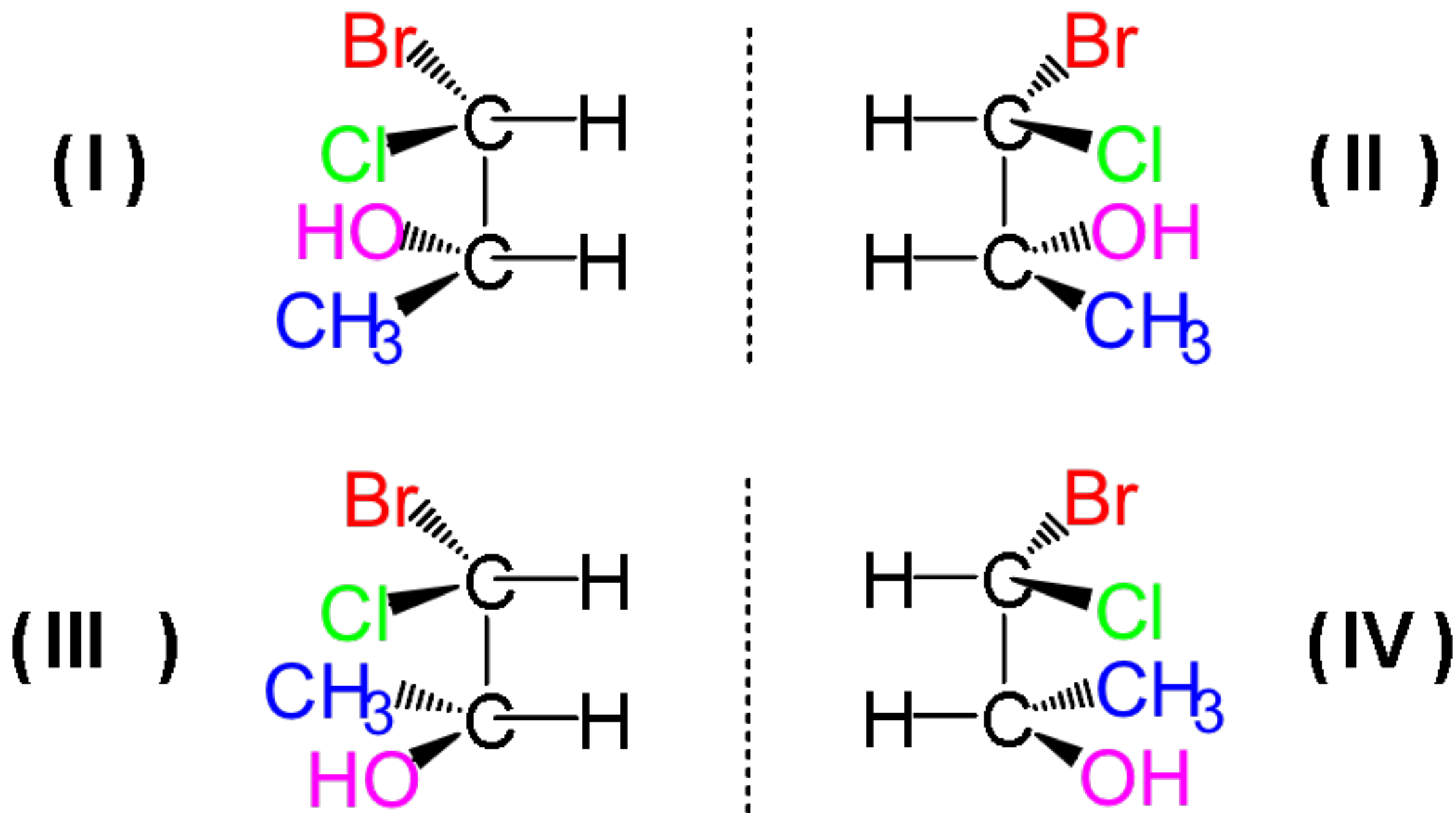
# 10. Molecules with More than One Chirality Center

10. جزيئات تحتوي على أكثر من مركز كيرالي واحد

## ❖ Diastereomers

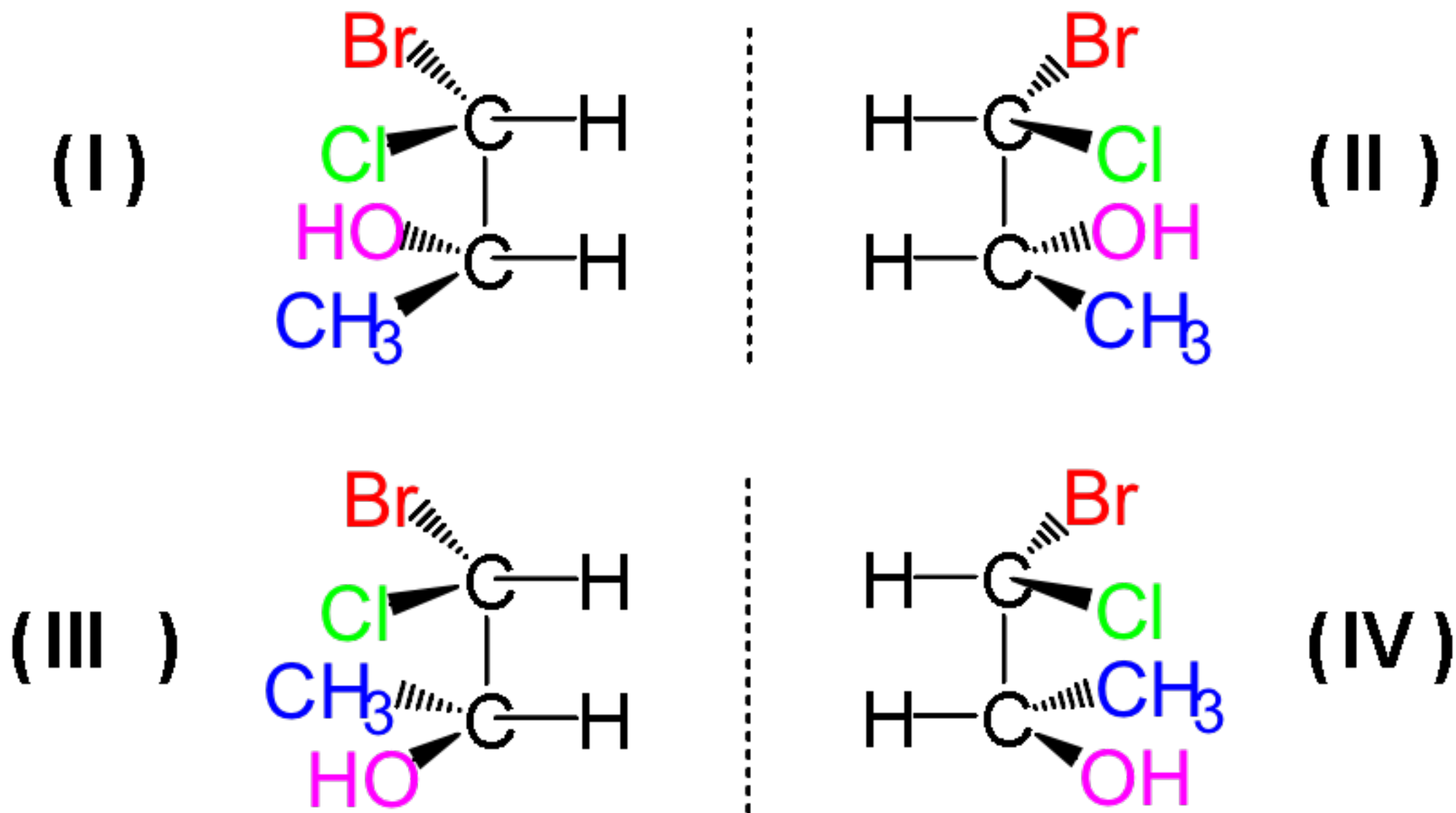
- Stereoisomers that are not enantiomers المتصاوغات الفراغية التي ليست متصاوغات ضوئية
- Unlike enantiomers, diastereomers usually have substantially different chemical and physical properties

• على عكس المتماثلات الضوئية، عادةً ما تمتلك المتماثلات الفراغية خصائص كيميائية وفيزيائية مختلفة بشكل كبير

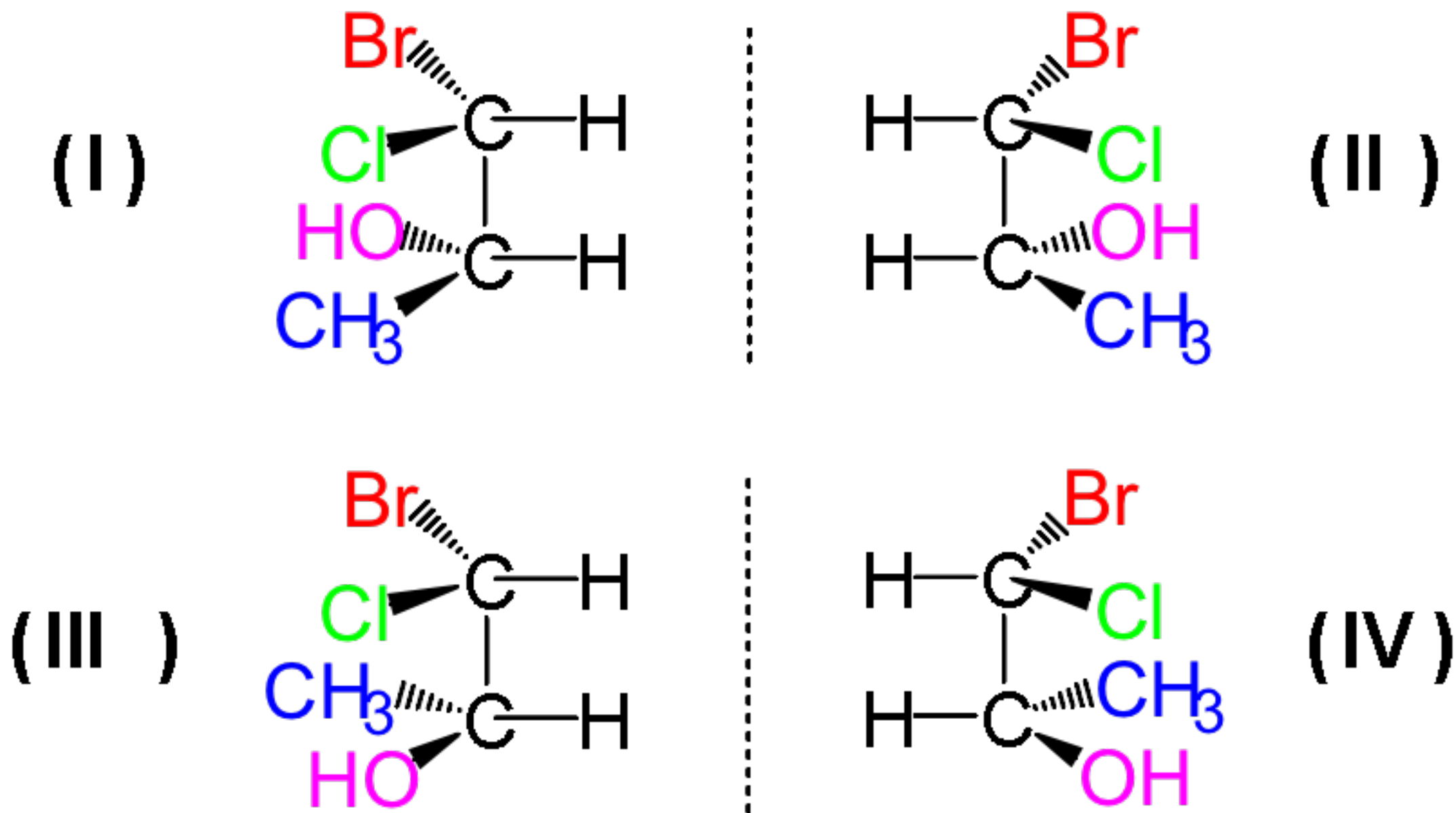


**Note:** In compounds with  $n$  tetrahedral stereocenters, the maximum number of stereoisomers is  $2^n$ .

ملاحظة: في المركبات التي تحتوي على  $n$  مركزًا فراغيًا رباعي الأوجه، يكون الحد الأقصى لعدد المتصاوغات الفراغية هو  $2n$ .



- ❖ (I) & (II) are enantiomers to each other
- ❖ (III) & (IV) are enantiomers to each other



❖ Diastereomers to each other:

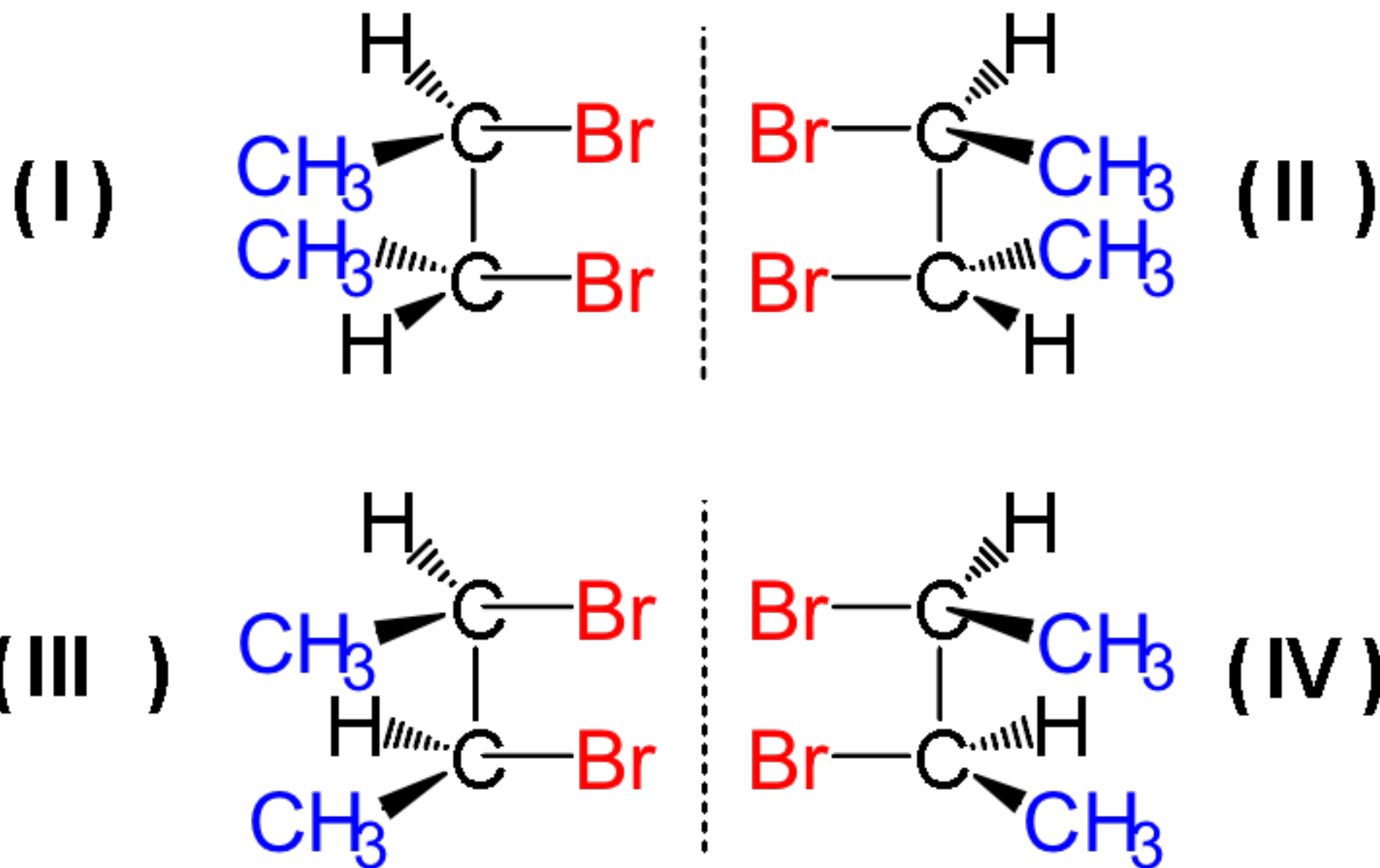
- (I) & (III), (I) & (IV), (II) & (III), (II) & (IV)

# 10A. Meso Compounds optically inactive

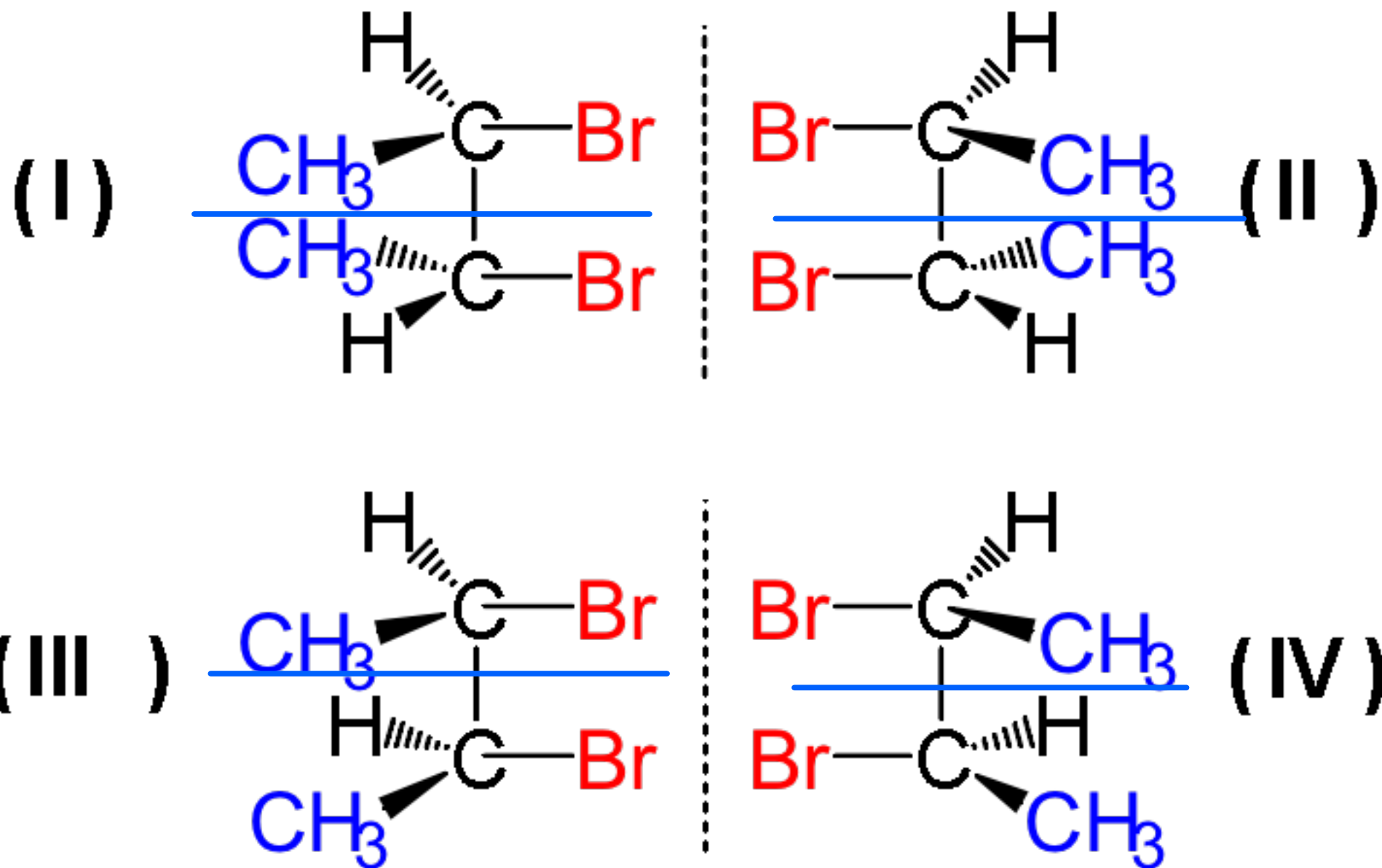
- ❖ Compounds with two stereocenters do not always have four stereoisomers ( $2^2 = 4$ ) since some molecules are achiral (not chiral), even though they contain stereocenters
- ❖ For example, 2,3-dichlorobutane has two stereocenters, but only has 3 stereoisomers (not 4)

• على سبيل المثال، يحتوي 2,3-ثنائي كلورو البيوتان على مركزين فراغيين، ولكنه يحتوي على 3 متصاوغات فراغية فقط (وليس 4)

لا تحتوي المركبات ذات المركزين الفراغيين دائمًا على أربعة متصاوغات فراغية ( $2^2 = 4$ ) لأن بعض الجزيئات غير كيرالية (ليست كيرالية)، على الرغم من احتوائها على مراكز فراغية

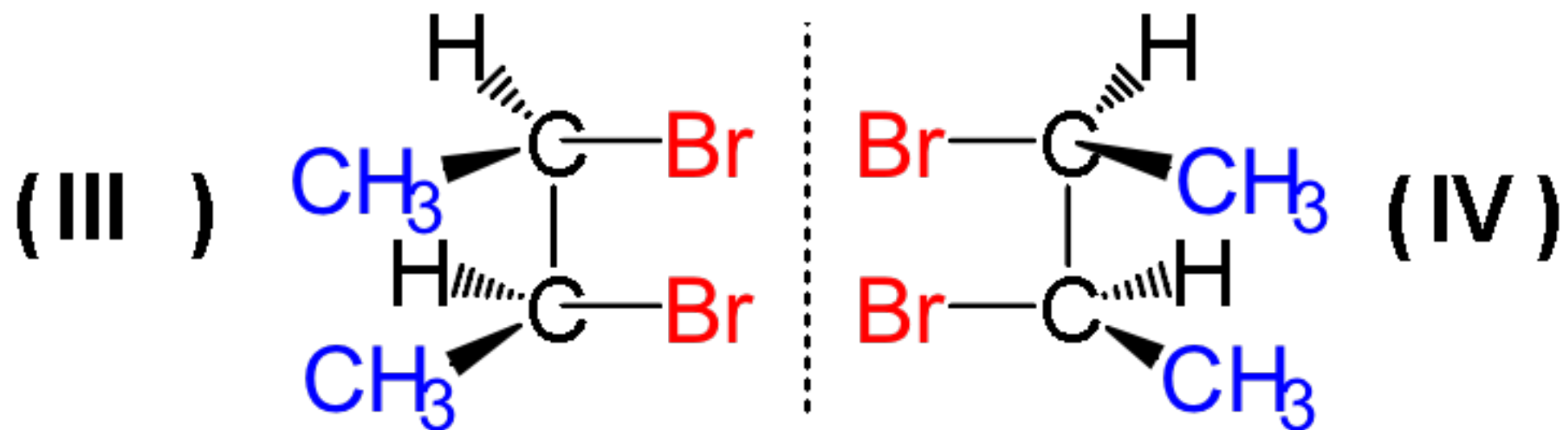
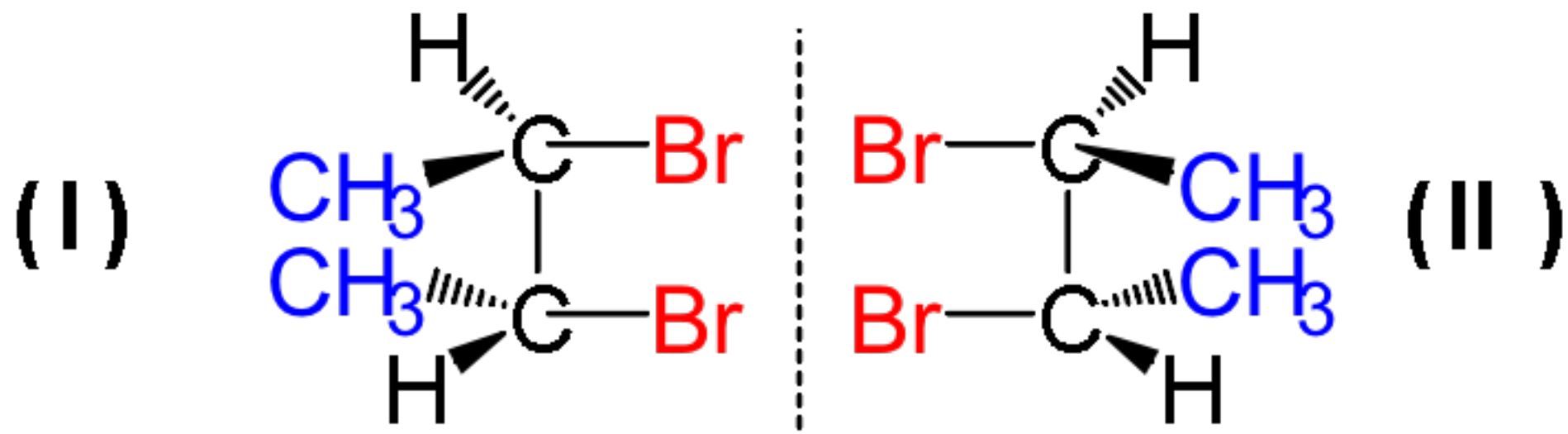


**Note:** (III) contains a plane of symmetry, is a meso compound, and is achiral ( $[\alpha] = 0^\circ$ ).



- ❖ (I) & (II) are enantiomers to each other and chiral
- ❖ (III) & (IV) are identical and achiral



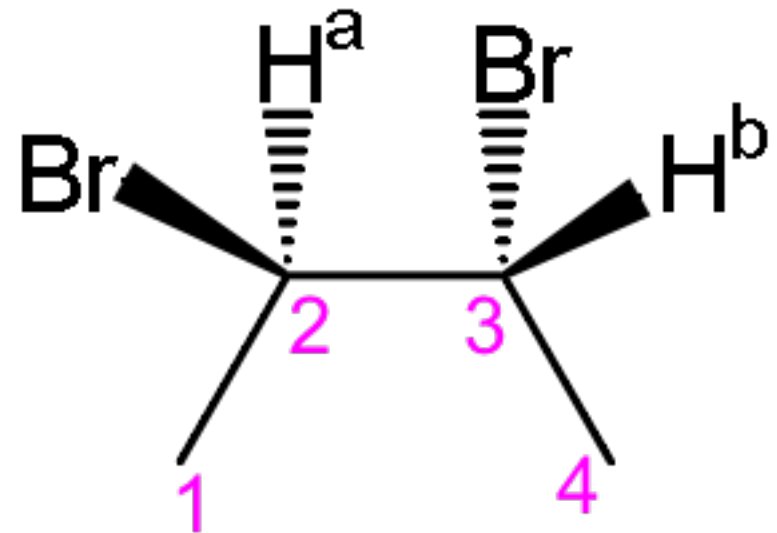


- ❖ (I) & (III), (II) & (III) are diastereomers
- ❖ Only 3 stereoisomers:
  - (I) & (II) {enantiomers}, (III) {meso}

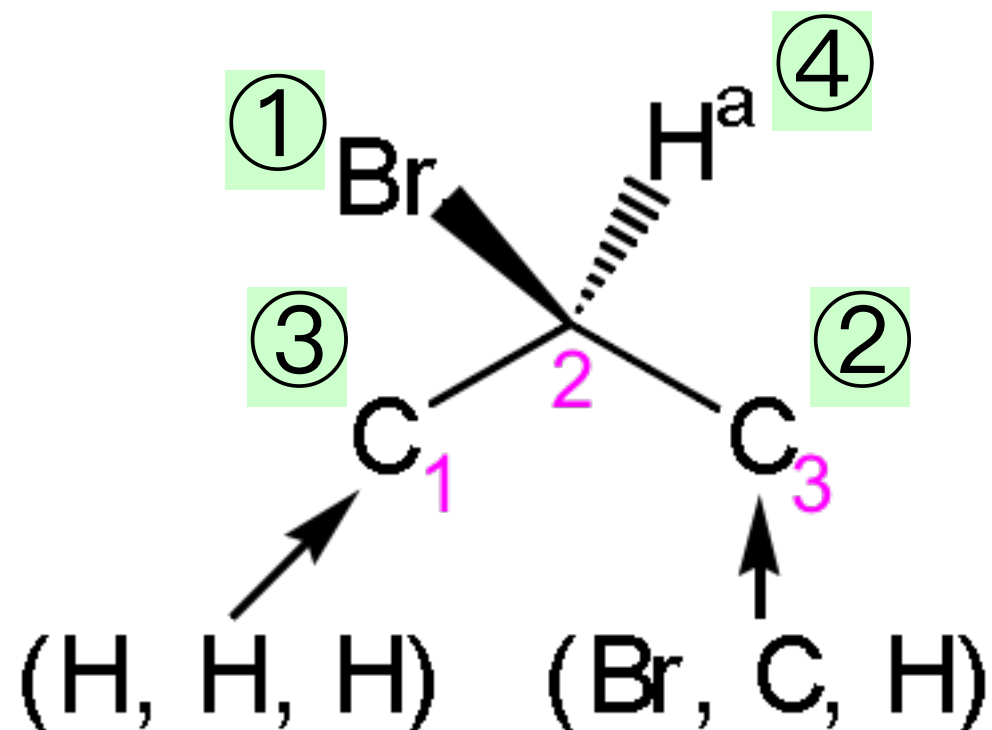
# 10B. How to Name Compounds with More than One Chirality Center

## ❖ 2,3-Dibromobutane

حدد كل جزء لحال



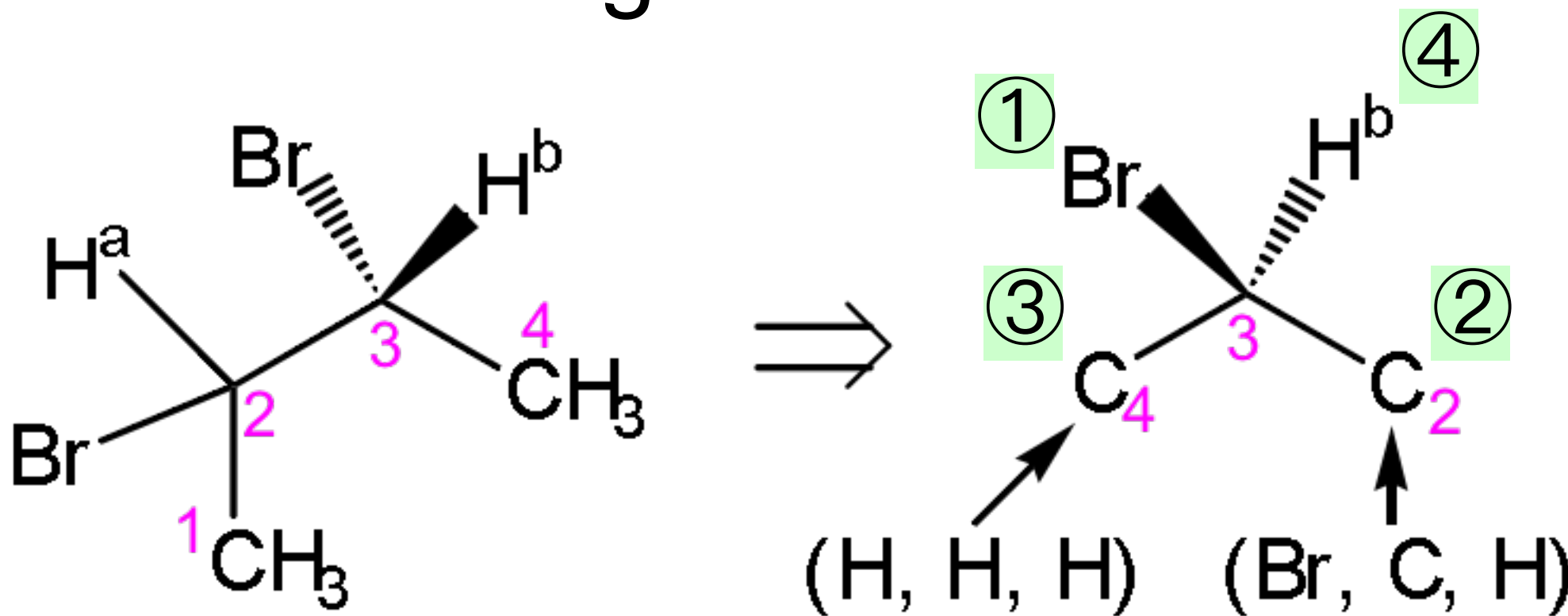
- Look through C2–H<sup>a</sup> bond



C2: (*R*) configuration

- Look through C3–H<sup>b</sup> bond

هون بدنا ندوره عشان ال H



C3: (*R*) configuration

- Full name:
  - ◆ (*2R, 3R*)-2,3-Dibromobutane

# 11. Fischer Projection Formulas

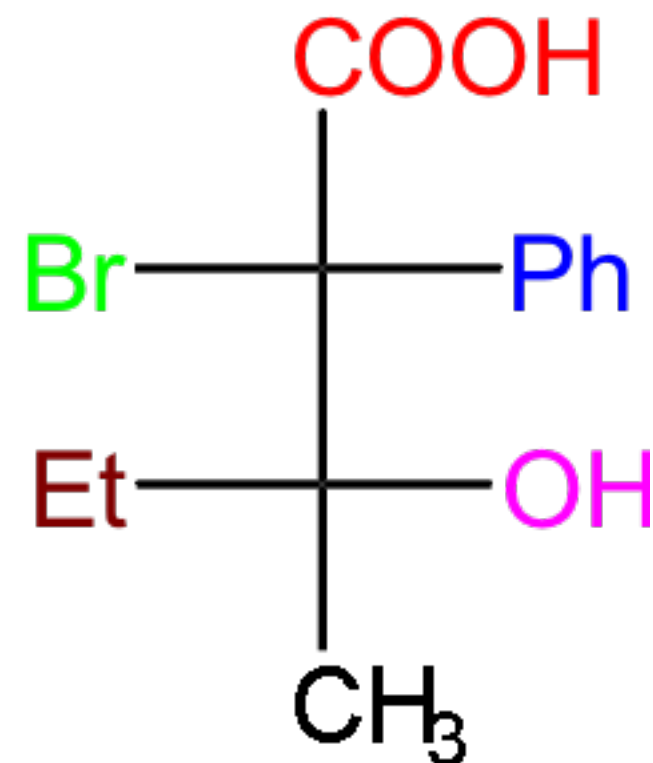
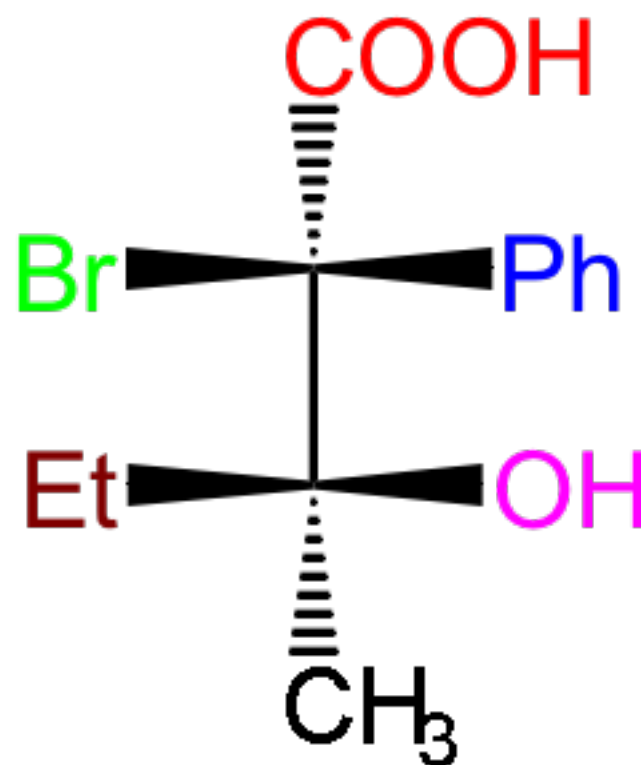
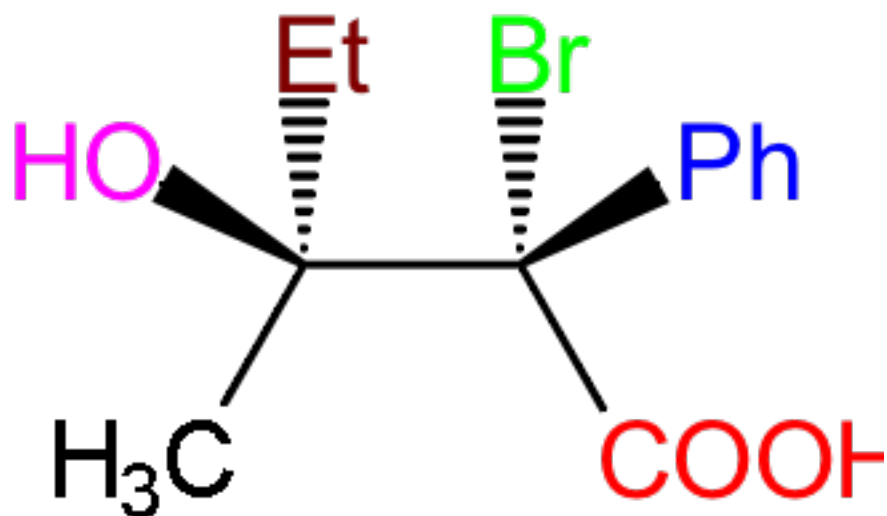
من 3D الى 2D

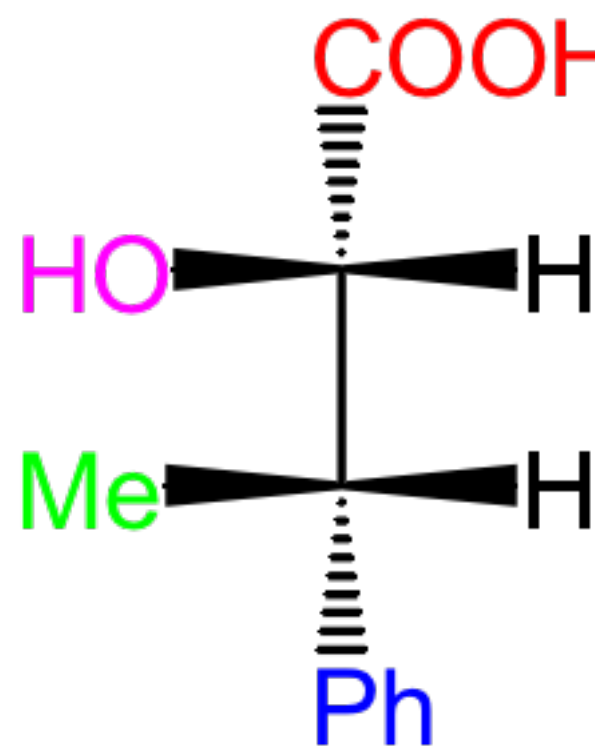
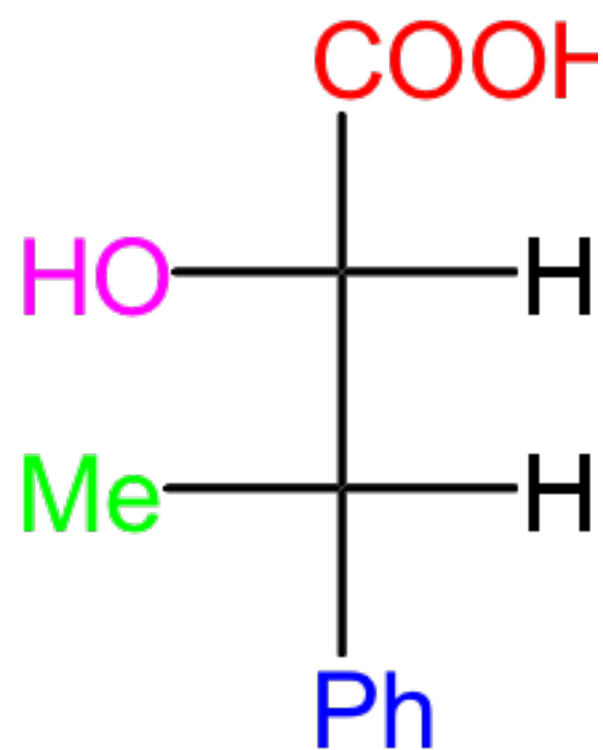
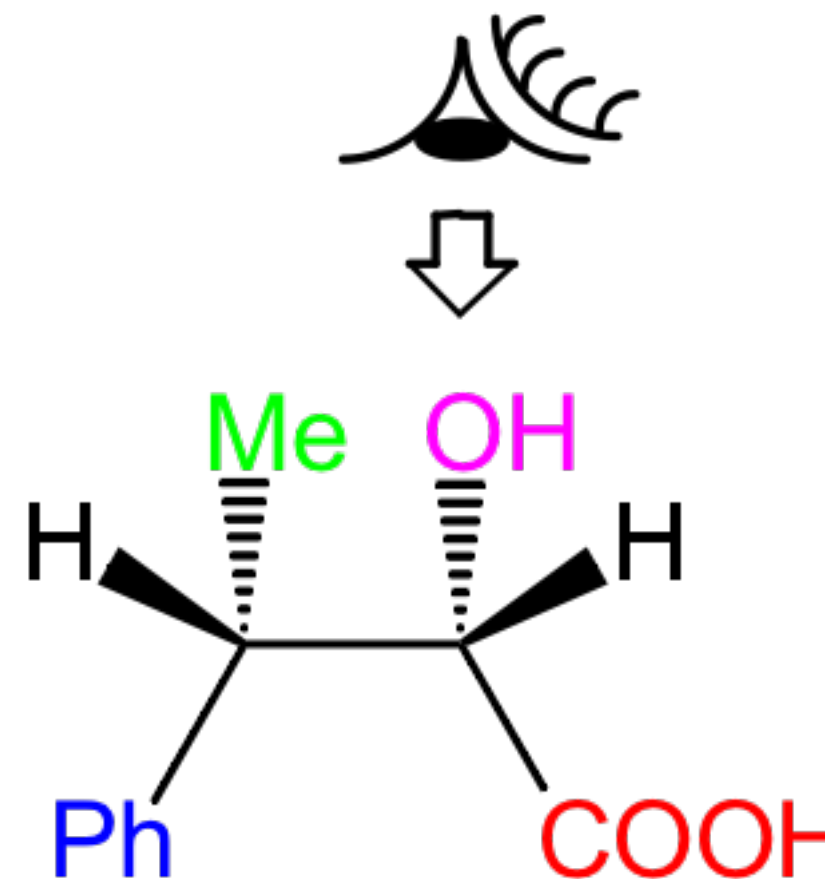
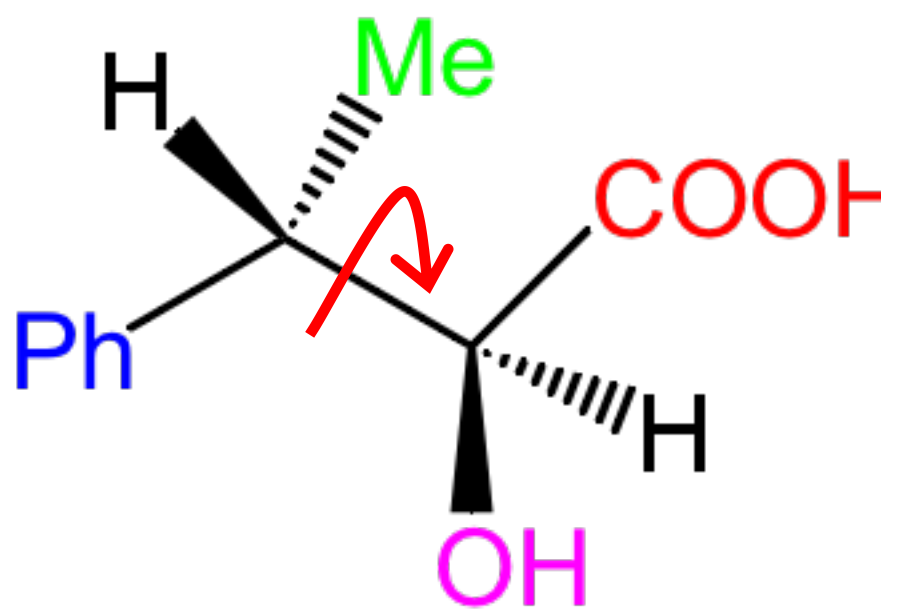
## 11A. How To Draw and Use Fischer Projections



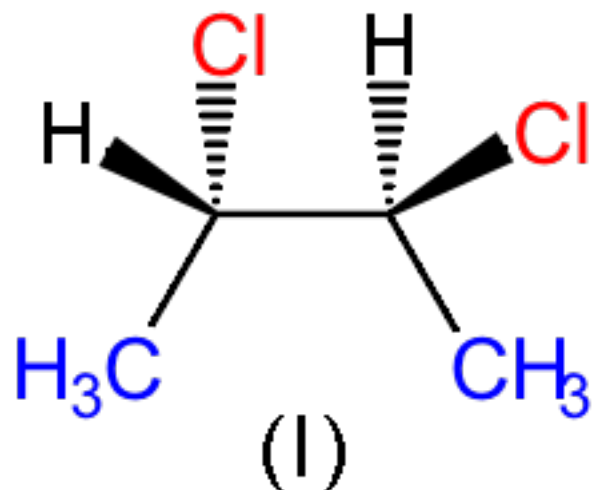
المتقطع على اليسار  
الي بشكل مثلث على اليمين  
الخطوط العادية فوق وتحت

Fischer  
Projection



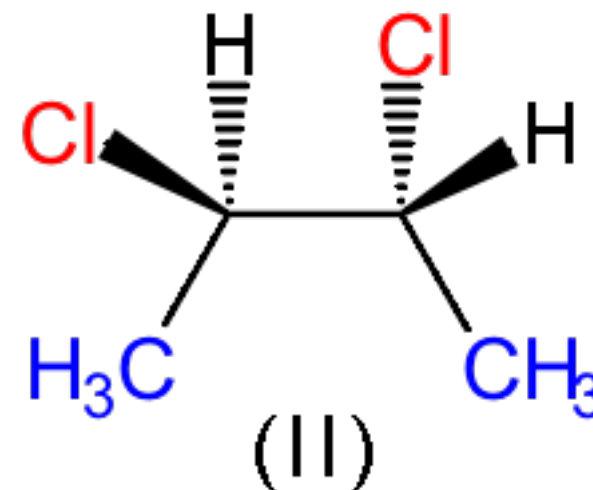


Fischer  
Projection

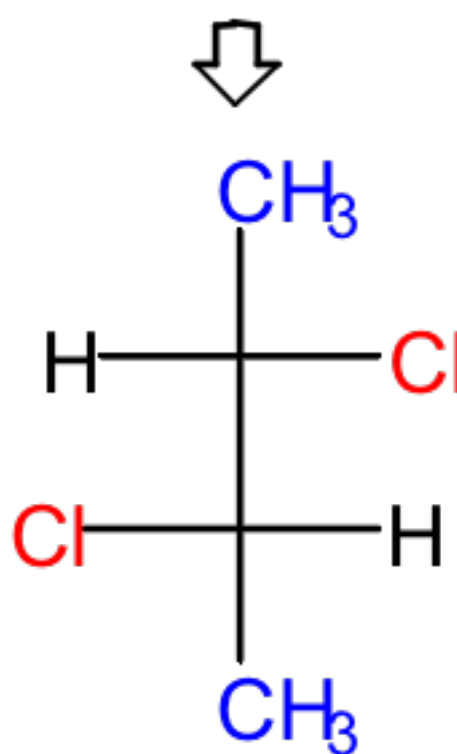


(2*S*, 3*S*)-Dichlorobutane

يعني بتقدر تستخدم هذه طريقه  
الرسم لحتى نتعرف على العلاقة

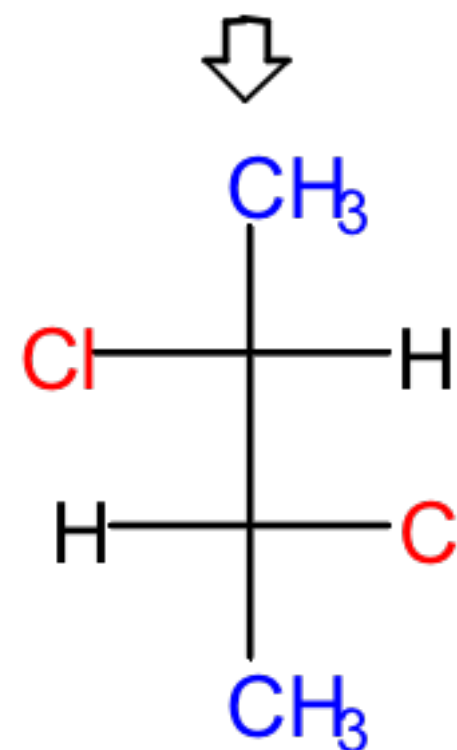


(2*R*, 3*R*)-Dichlorobutane

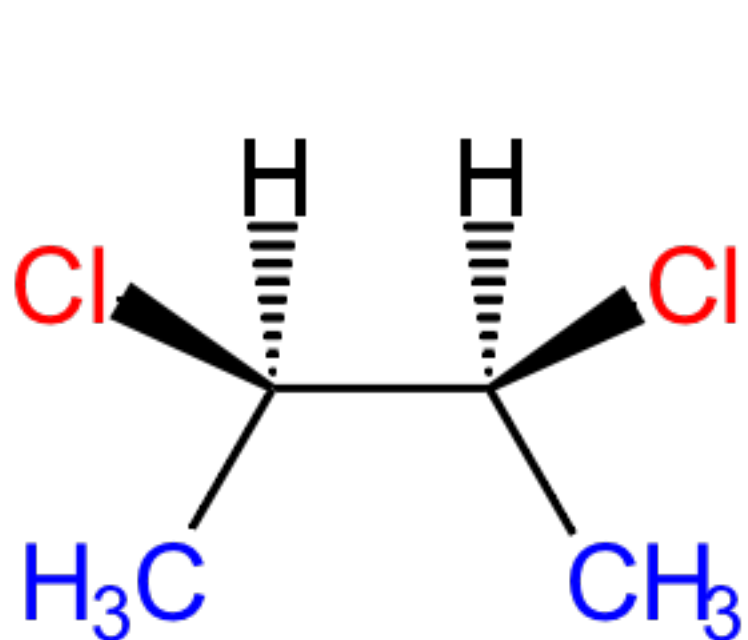


enantiomers

mirror

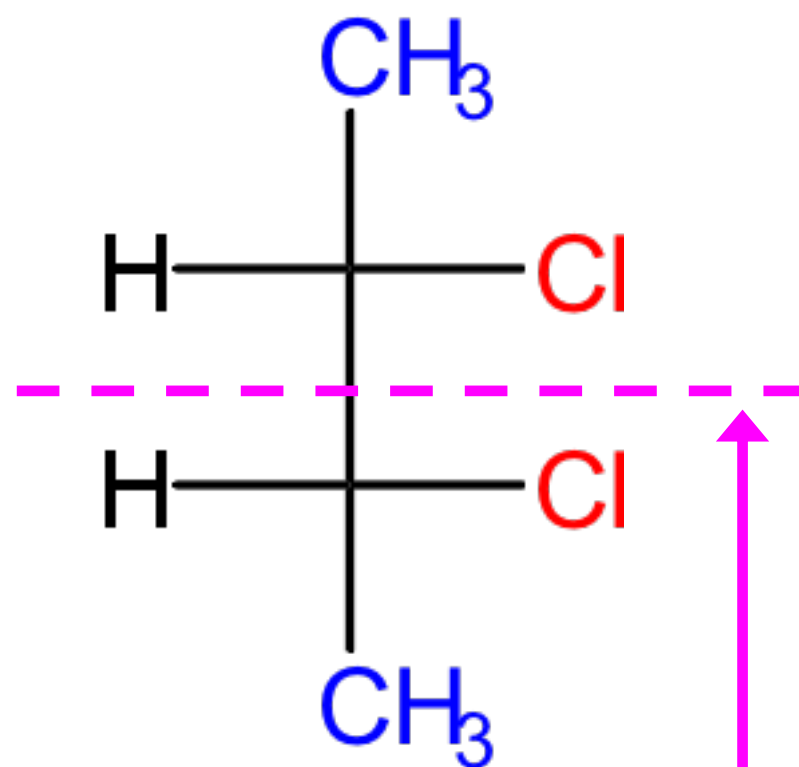
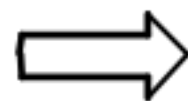


❖ (I) and (II) are both chiral and they are enantiomers with each other



(III)

(2*S*, 3*R*)-Dichlorobutane



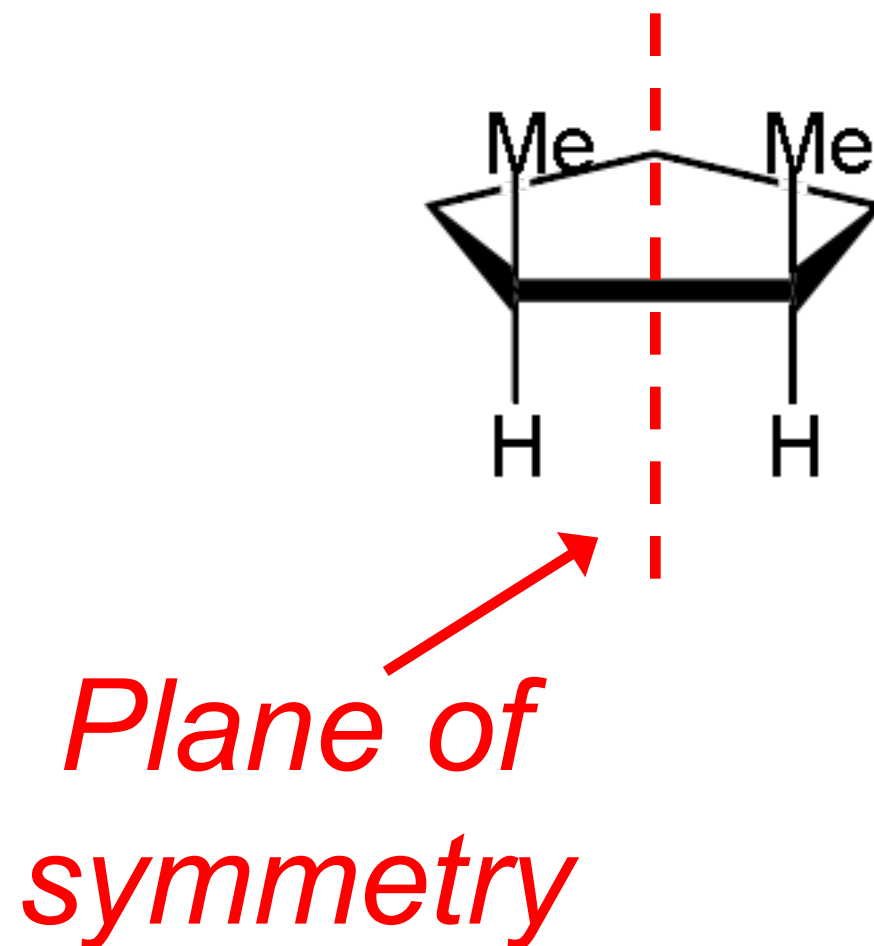
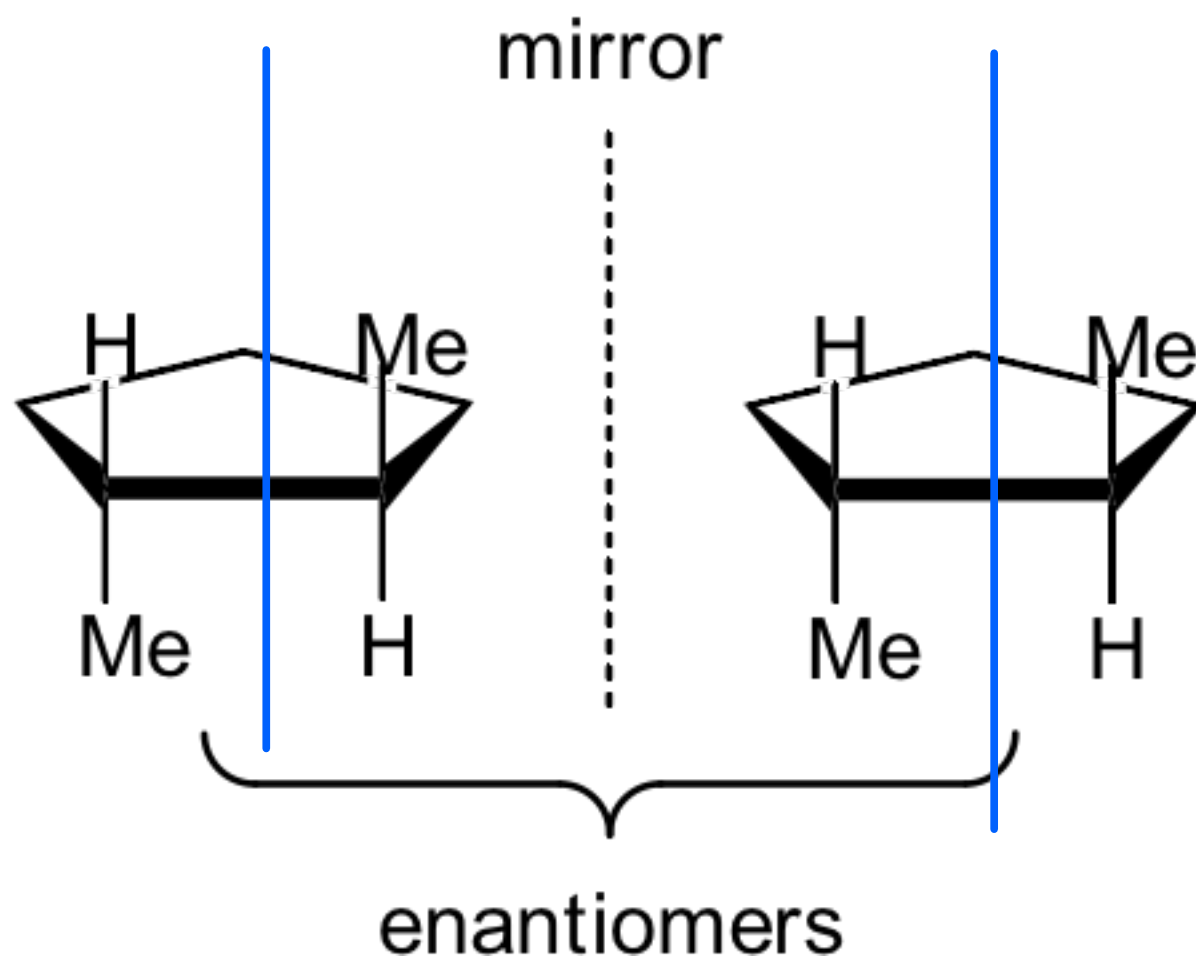
*Plane of  
symmetry*

- ❖ (III) is achiral (a meso compound)
- ❖ (III) and (I) are diastereomers to each other

# 12. Stereoisomerism of Cyclic Compounds

بس الامثلة يلي بالاسلايدات قالت الدكتورة

a meso compound  
*achiral*

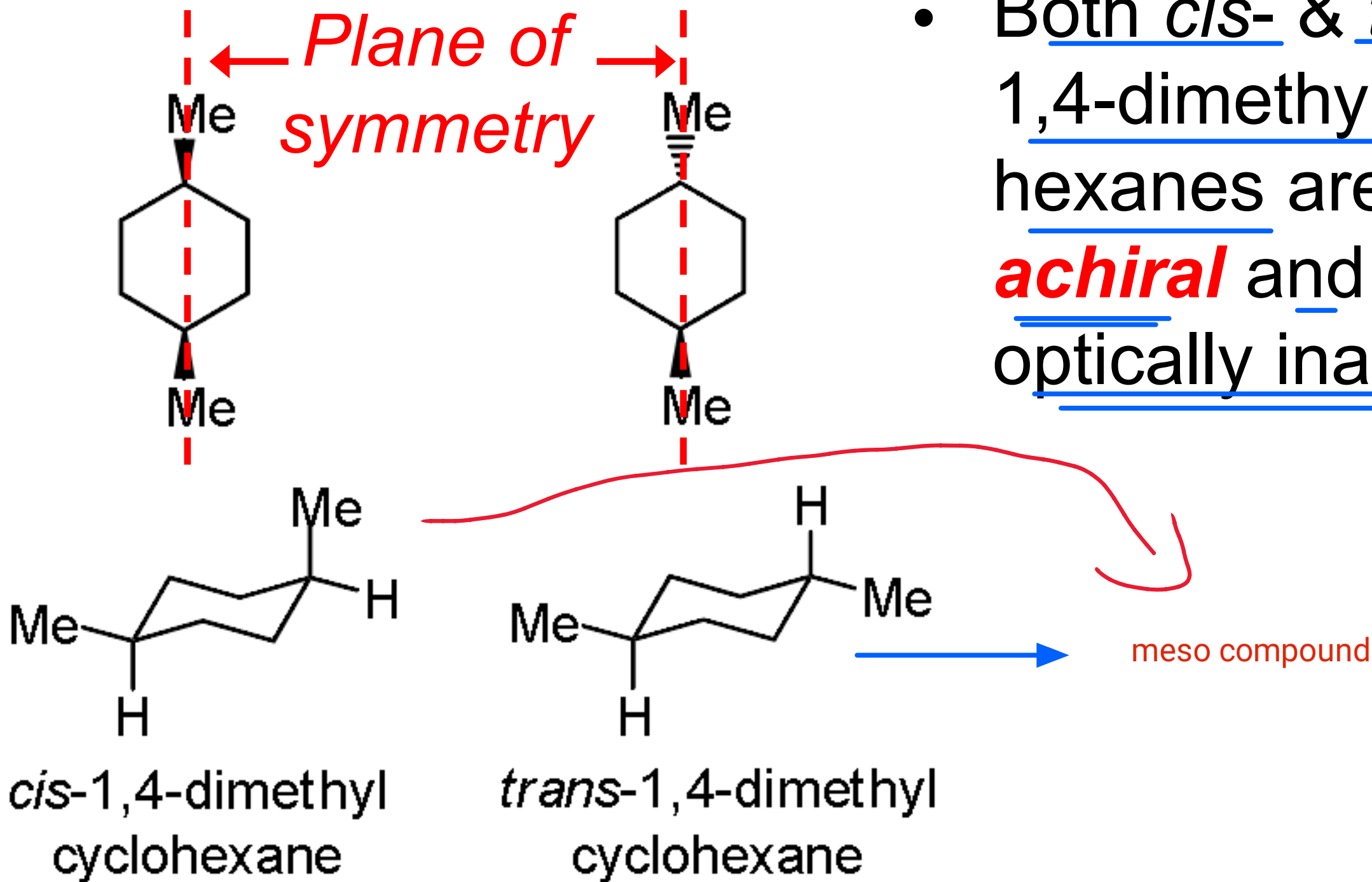




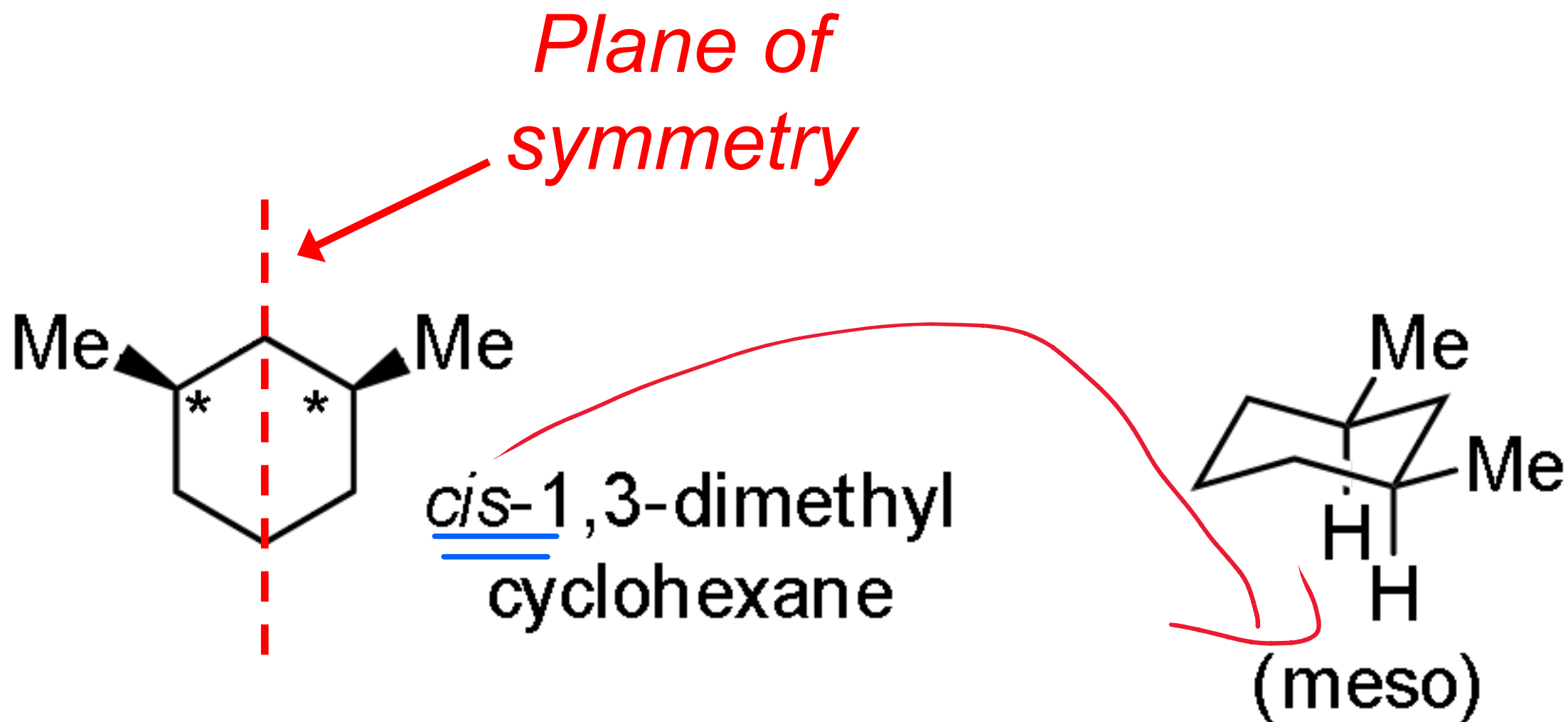
# 12A. Cyclohexane Derivatives

## ❖ 1,4-Dimethylcyclohexane

- Both cis- & trans- 1,4-dimethylcyclohexanes are achiral and optically inactive



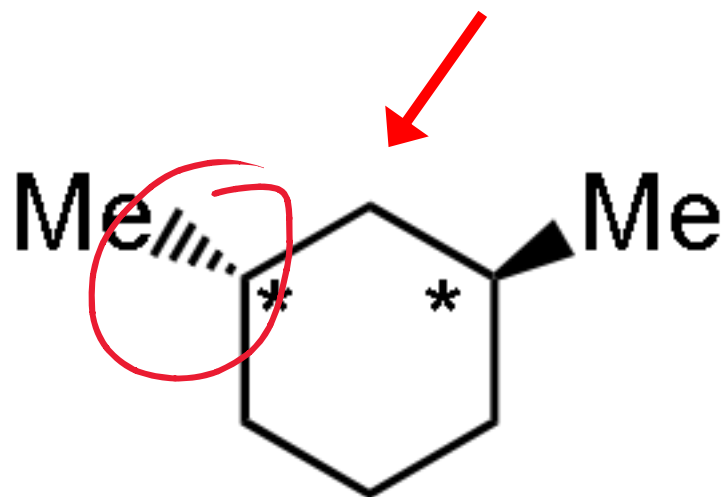
## ❖ 1,3-Dimethylcyclohexane



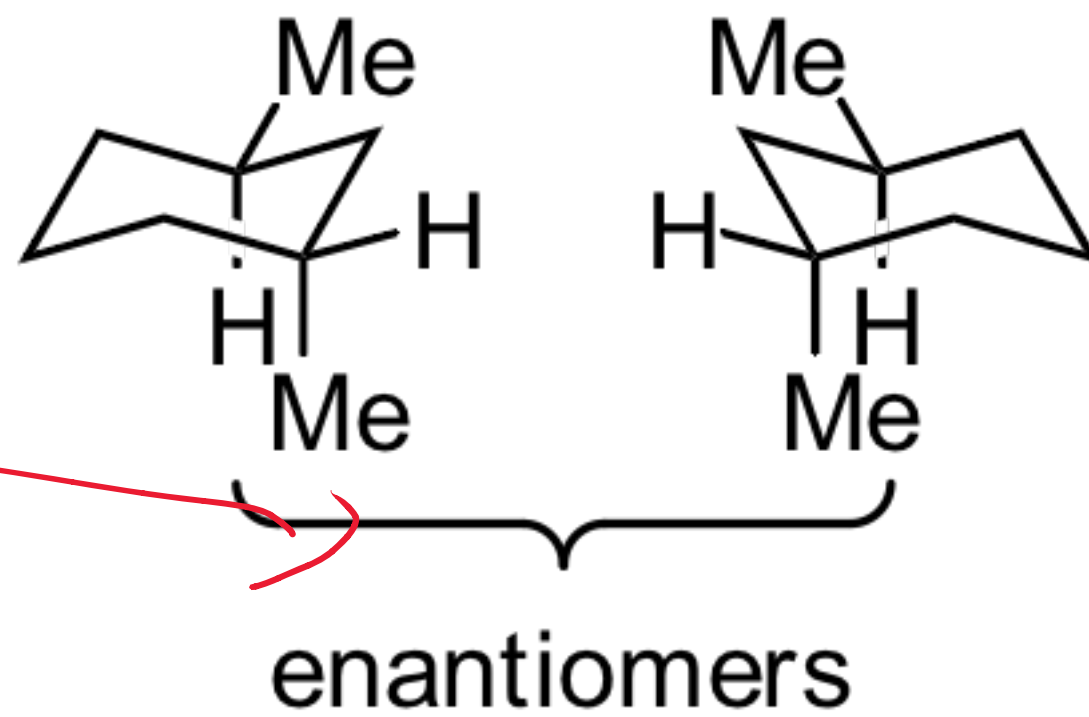
- cis-1,3-Dimethylcyclohexane has a plane of symmetry and is a meso compound

# ❖ 1,3-Dimethylcyclohexane

**NO plane of symmetry**



trans-1,3-dimethyl  
cyclohexane

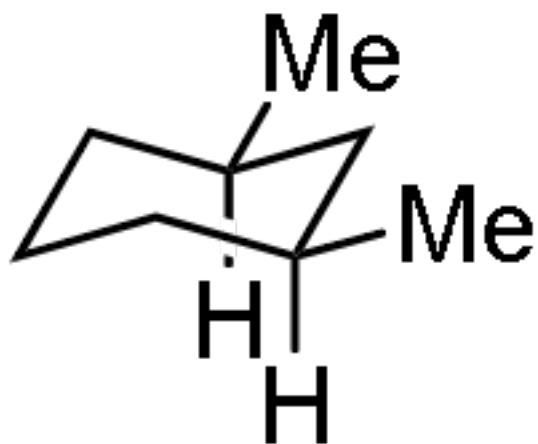


- trans-1,3-Dimethylcyclohexane exists as a pair of enantiomers

# ❖ 1,3-Dimethylcyclohexane

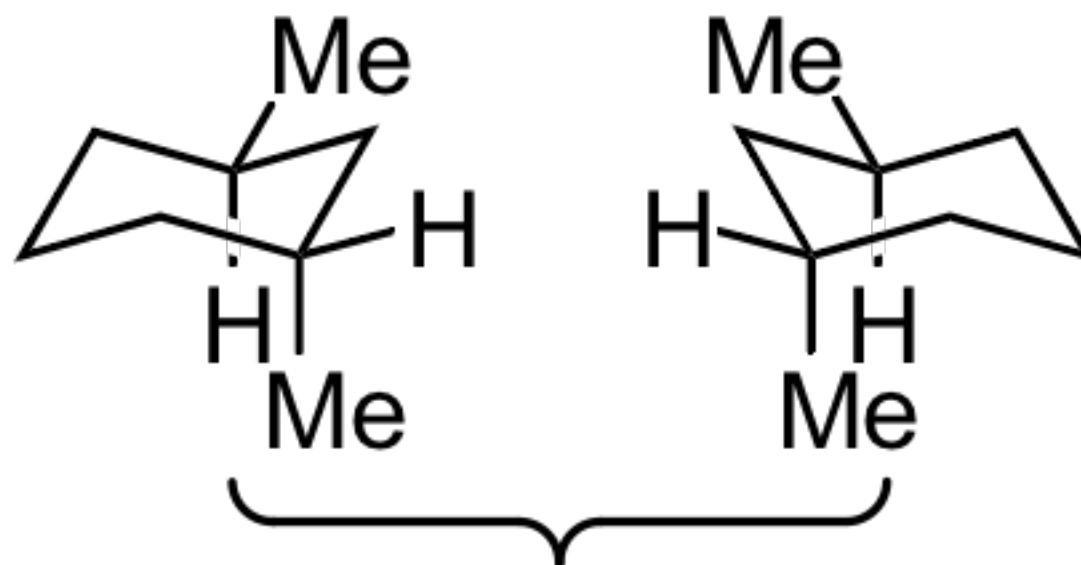
- Has two chirality centers but only **three** stereoisomers

cis-1,3-dimethyl  
cyclohexane



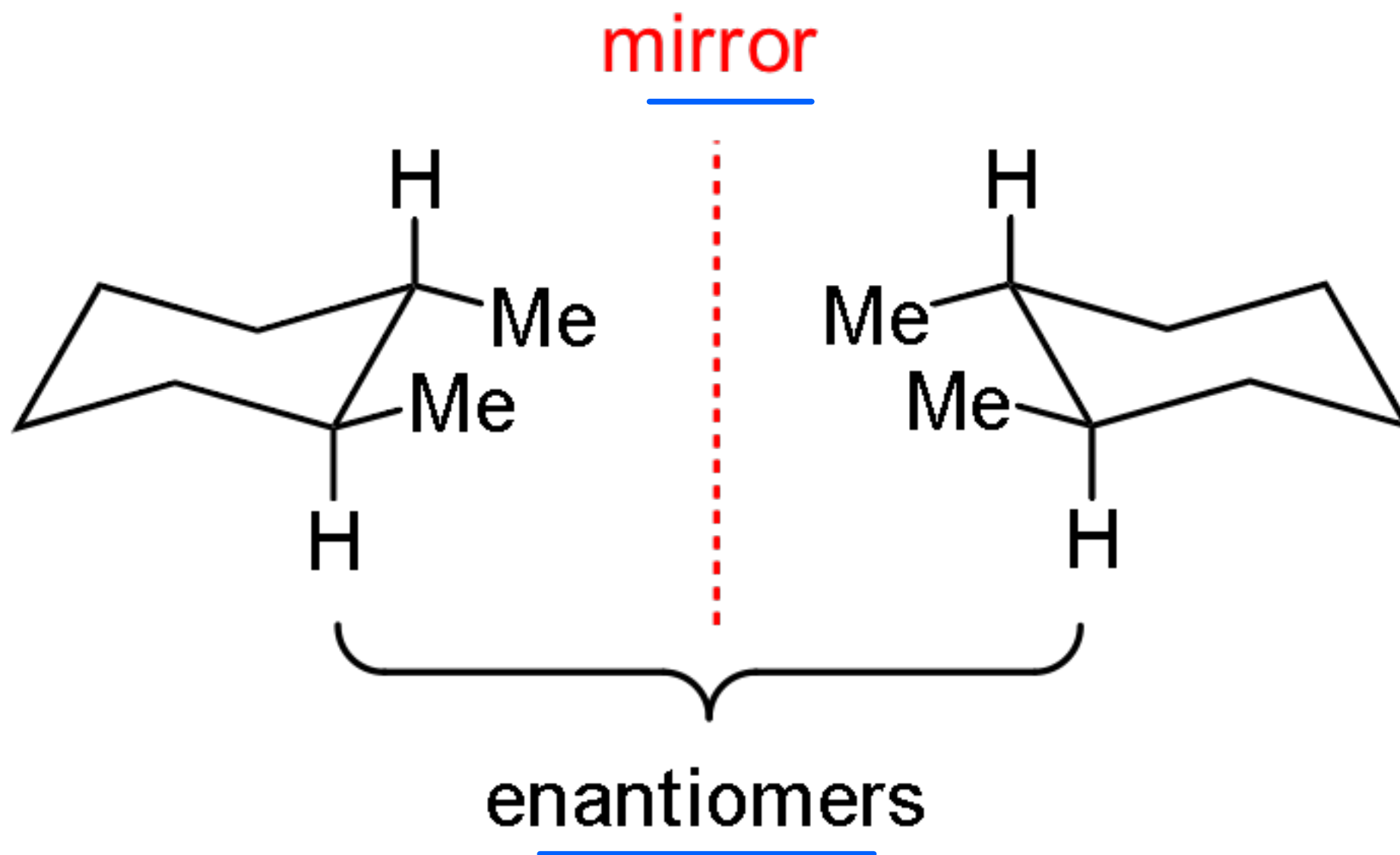
(meso)

trans-1,3-dimethyl  
cyclohexane



enantiomers

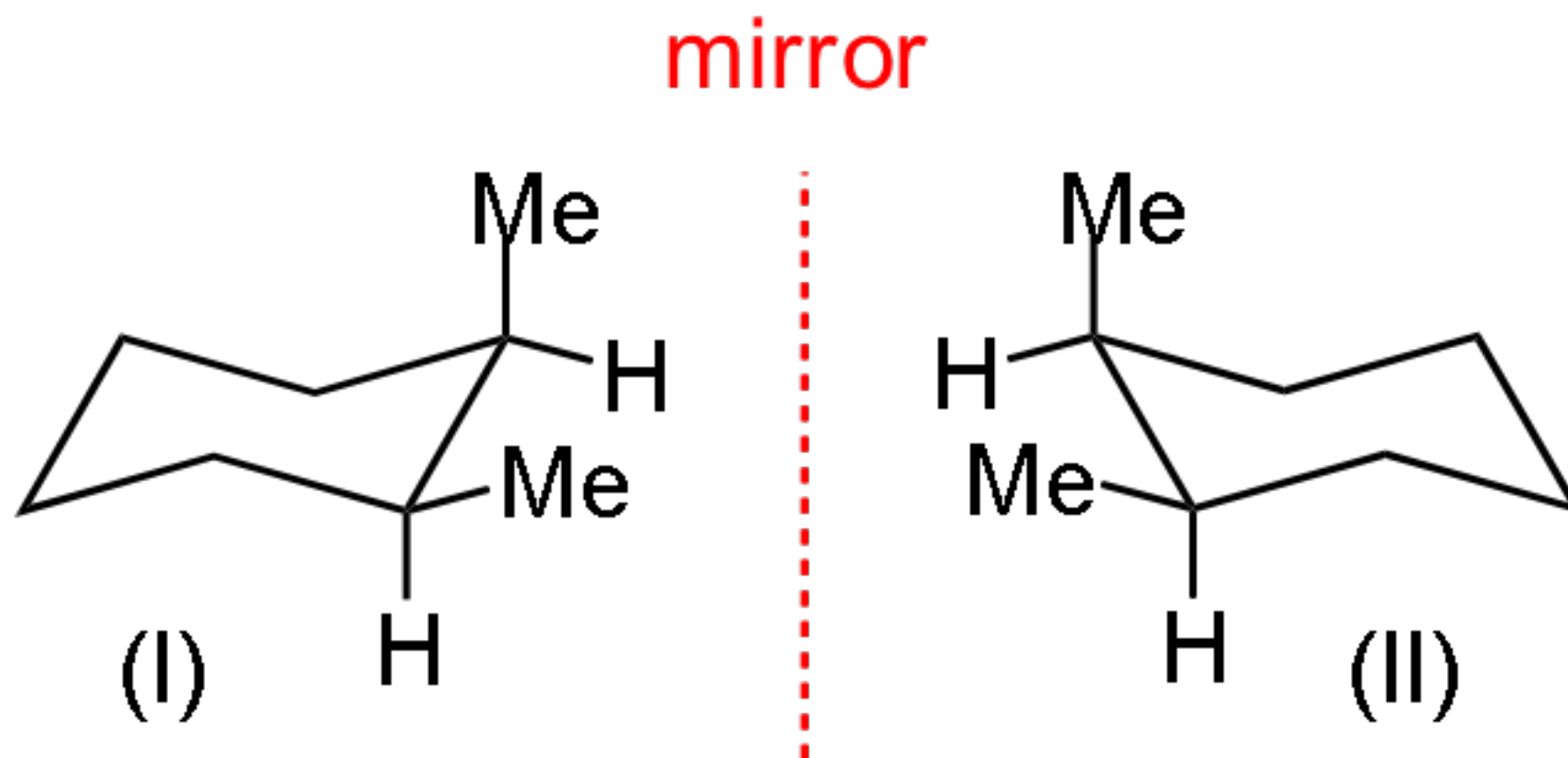
## ❖ 1,2-Dimethylcyclohexane



- *trans*-1,2-Dimethylcyclohexane  
exists as a pair of enantiomers

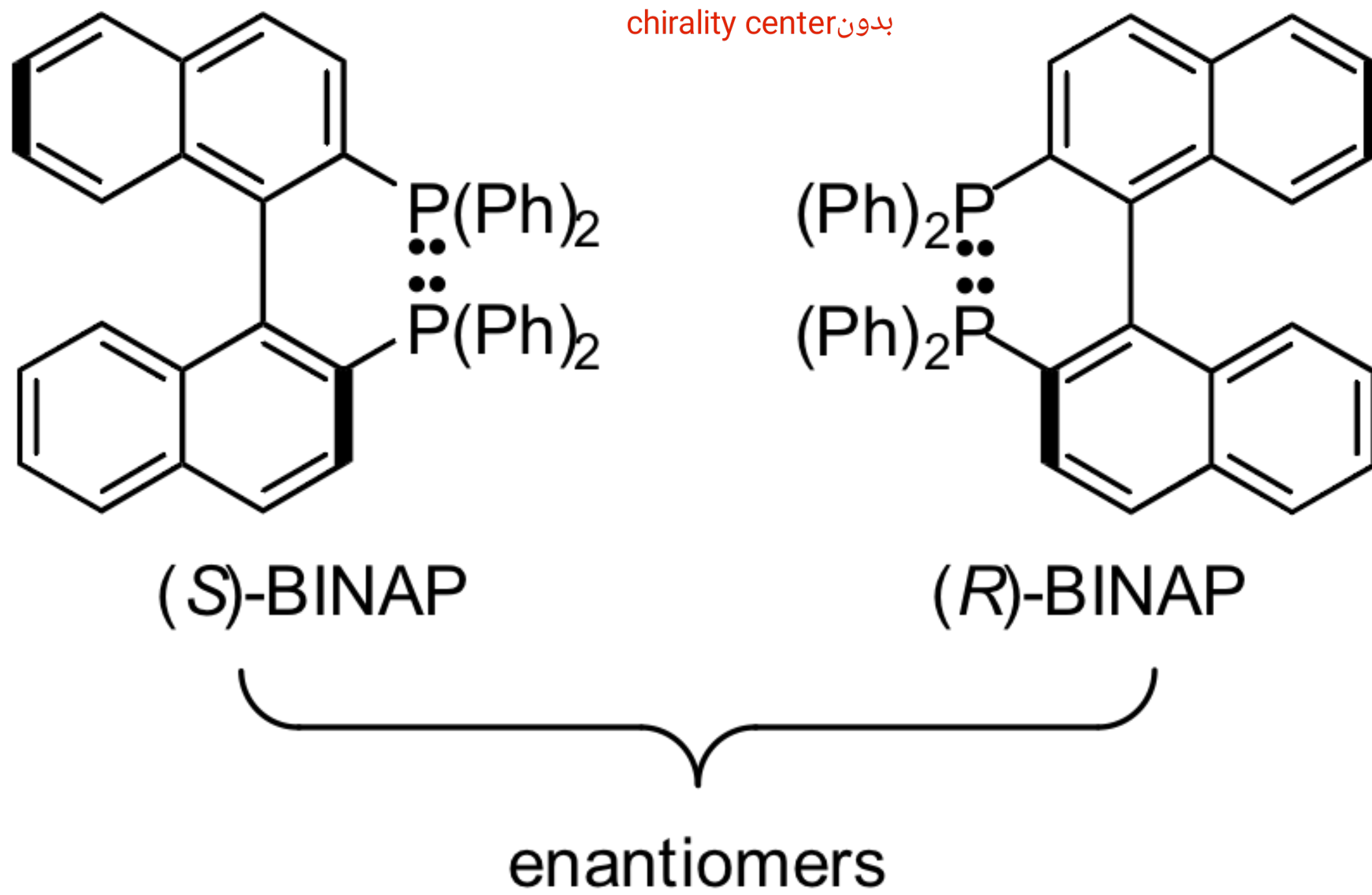
## ❖ 1,2-Dimethylcyclohexane

- With cis-1,2-dimethylcyclohexane the situation is quite complicated



- (I) and (II) are enantiomers to each other

# 13. Chiral Molecules That Do Not Possess a Chirality Center



cumulated double bond

