

Pharmaceutical Organic Chemistry-1

Chapter-5: Stereoisomerism

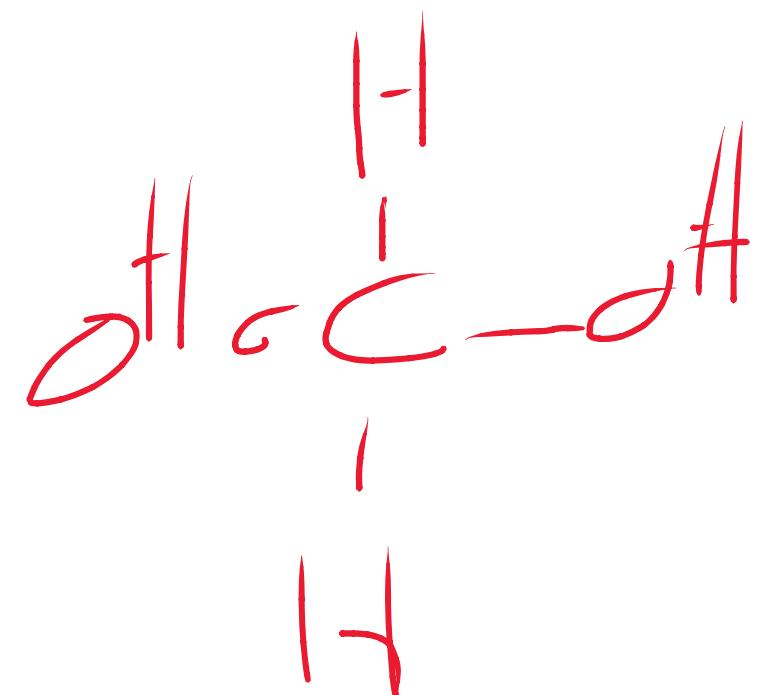
الفصل-5: التماكب الفراغي

Chirality & Stereochemistry

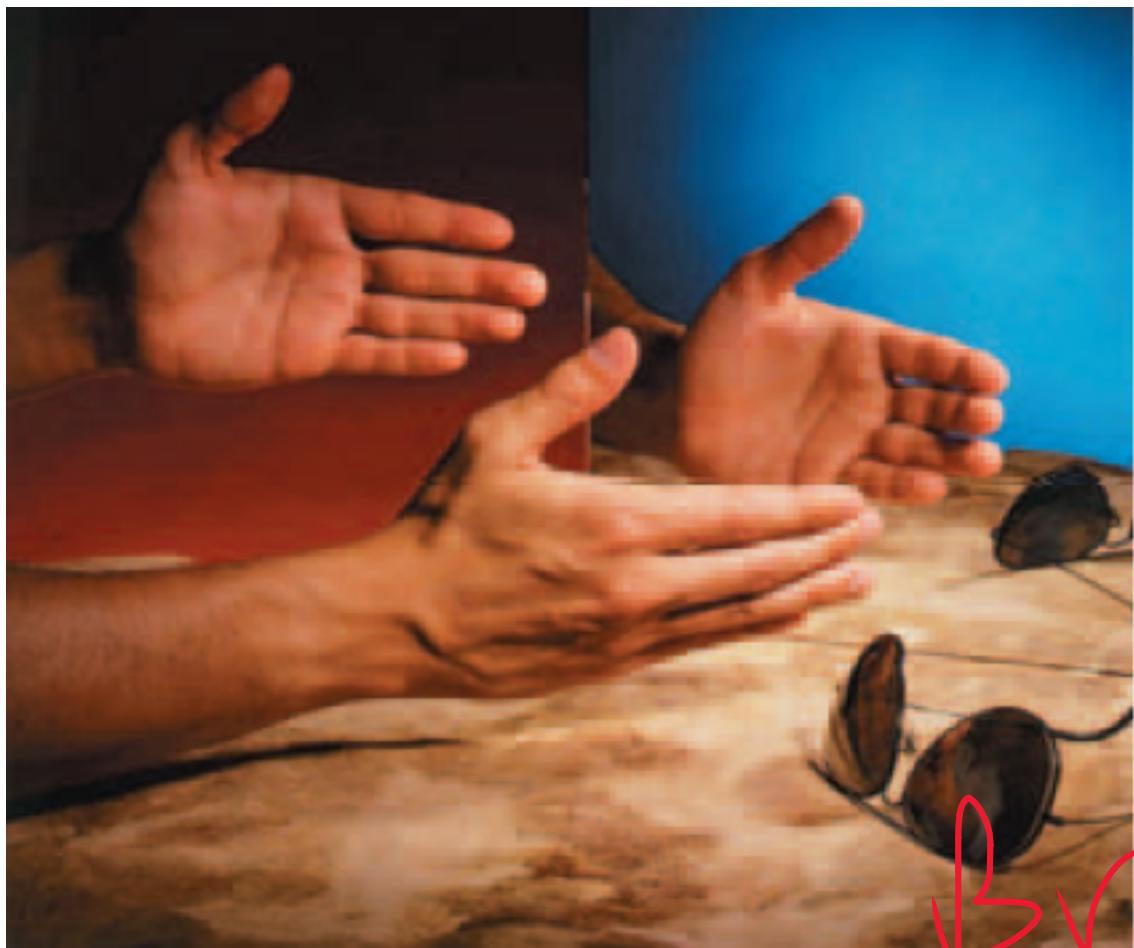
- ❖ An object is **achiral** (not chiral) if the object and its mirror image are identical



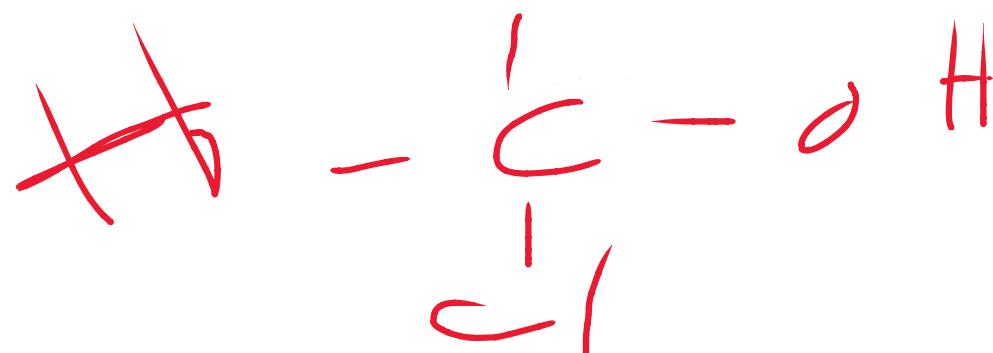
ب تكون الكربونه مش مرتبطة
بأربع مجموعات مختلفه تماما



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



الكريونه بتكون مرتبطه باربعه
مجموعات مختلفه تماما



1. Isomerism: Constitutional Isomers & Stereoisomers

1A. 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 الصيغه الجزيئيه بنقول عنهم isomers
اذا مو نفس الصيغه الجزيئيه بنقول عنهم different compound

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

اذا كانوا نفس الصيغه الجزيئيه ولكن
تختلف في ترتيب الذرات او التفرعات او
ال functional group
constitutional isomers

❖ Examples

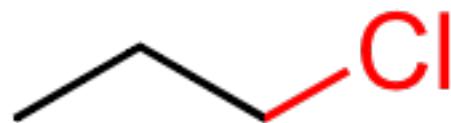
Molecular Formula



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



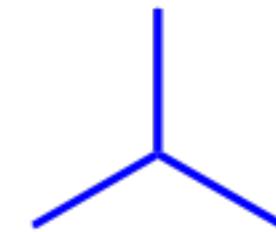
Butane



1-Chloropropane

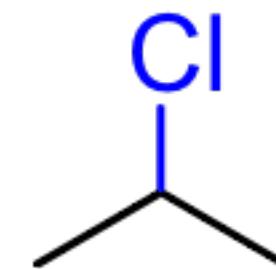
Constitutional Isomers

and



2-Methylpropane

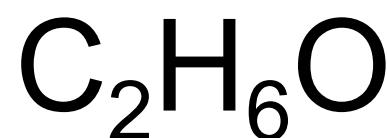
and



2-Chloropropane

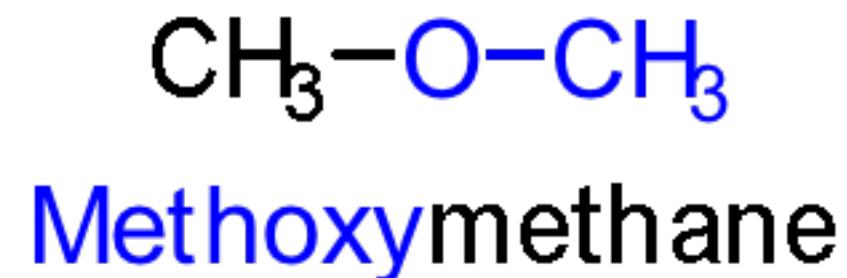
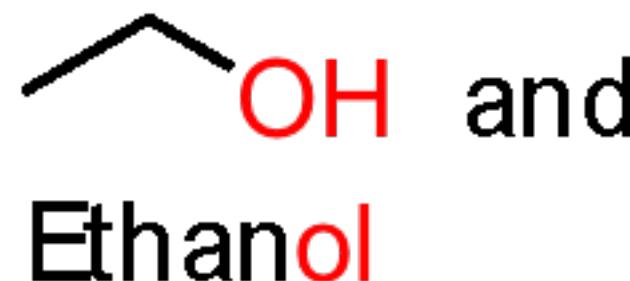
❖ Examples

Molecular Formula

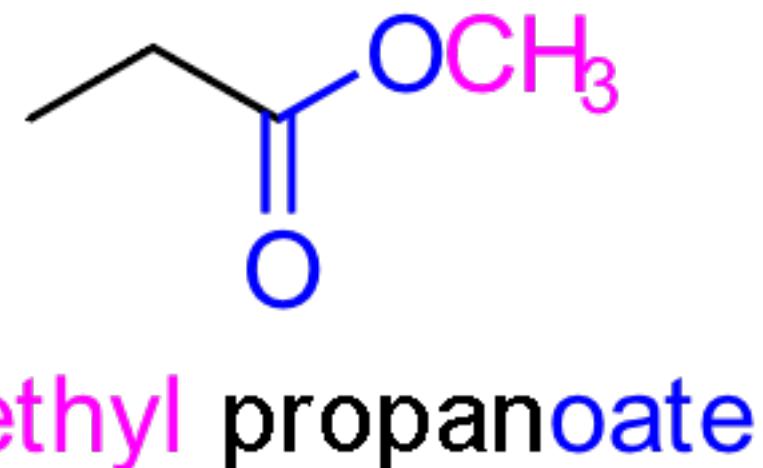
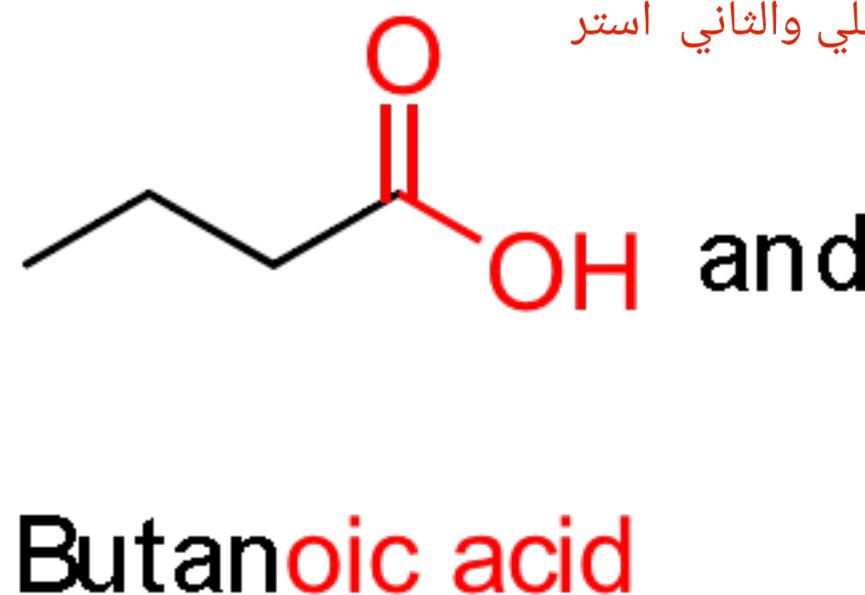


هون برضو الاثنين نفس الصيغه الجزيئيه ولكن اختلفت المجموعه الوظيفيه بحيث الاول كحول والثاني ايثر

Constitutional Isomers



نكرر نفس الصيغه الجزيئيه ولكن اختلف بالمجموعه الوظيفيه بحيث الاول حمض كربوكسيلي والثاني استر



1B. Stereoisomers

يعني فعليا على الورق هم متشابهين تماما ولكن
يختلفوا فقط في ترتيبهم في الفراغ اما هم نفس
الشكل ونفس الصيغة 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 & *diasteromers*

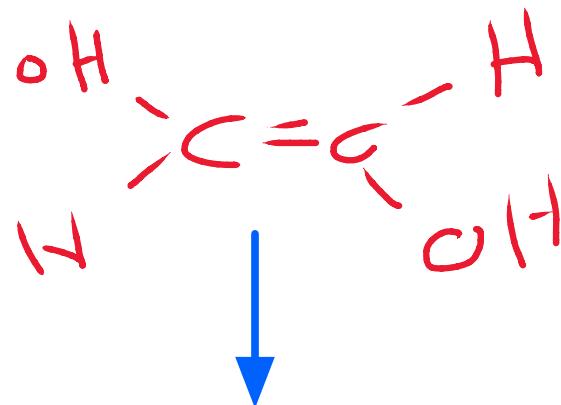
- **Enantiomers** – stereoisomers whose molecules are chiral compounds nonsuperposable mirror images of each other
- **Diastereomers** – stereoisomers whose molecules are achiral compounds not mirror images of each other

الاسم الثاني
geometrical isomers

achiral compounds

شويه تذكير

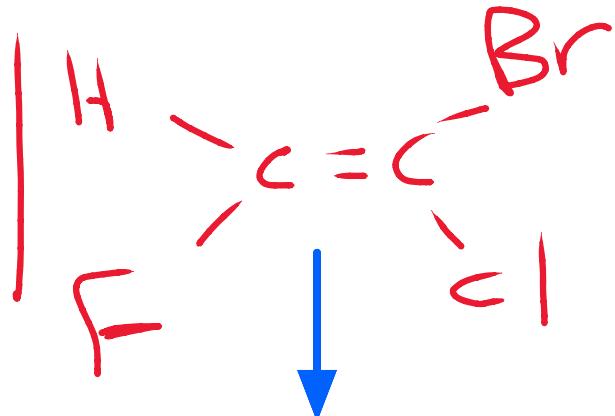
cis and trans compounds :



هذا بسميه

(على طريقة ال cis و trans)

لازم يكون على الاقل عندك 2 هايدروجين عشان اسميه هذه التسميه



هذا بسميه E

(على طريقة E and Z)

ال cis تكون الذرات ذات ال
الاكبر في نفس الاتجاه
اما ال trans العكس

E and Z compounds:

ال E تكون الذرات ذات ال
الاعلى على الاتجاه
المعاكس و ال Z العكس

❖ Geometrical isomers
(cis & trans isomers) are:

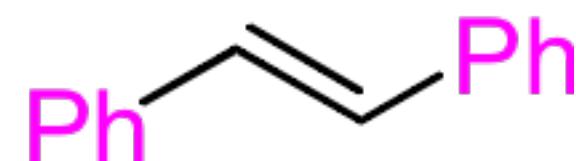
- Diastereomers

e.g.

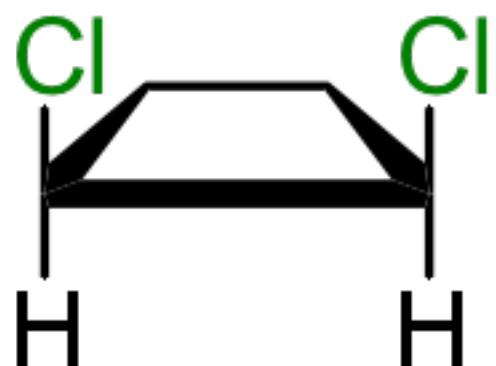


(*cis*)

and

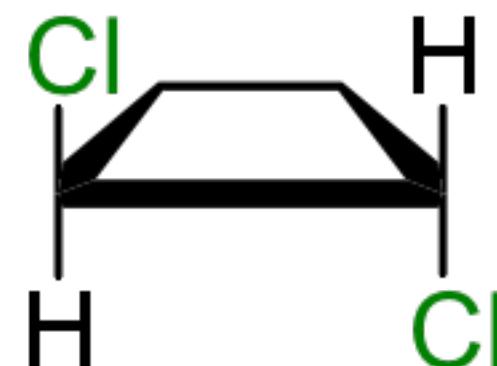


(*trans*)



(*cis*)

and



(*trans*)

Subdivision of Isomers

هذا تلخيص كل يلي حكيناه فقط

Isomers

(different compounds with same molecular formula)

Constitutional Isomers

(isomers whose atoms have a different connectivity)

Stereoisomers

(isomers that have the same connectivity but differ in spatial arrangement of their atoms)

Enantiomers

(stereoisomers that are nonsuperposable mirror images of each other)

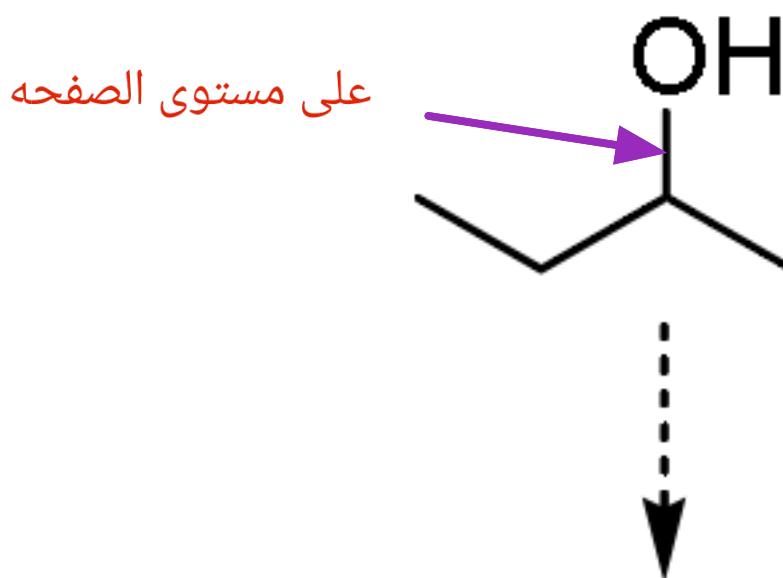
Diastereomers

(stereoisomers that are NOT mirror images of each other)

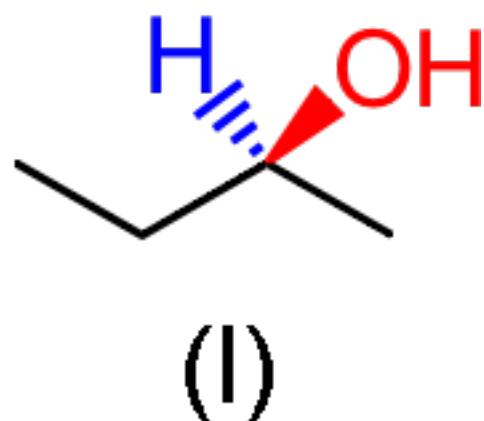
2. Enantiomers and Chiral Molecules

- ❖ 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

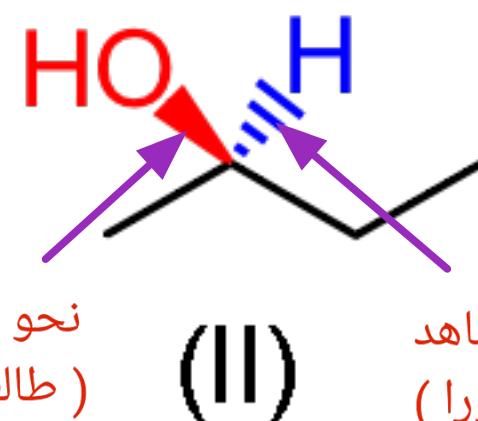
على مستوى الصفحه



(2-Butanol)



نحو المشاهد
(طالعه لبرا)



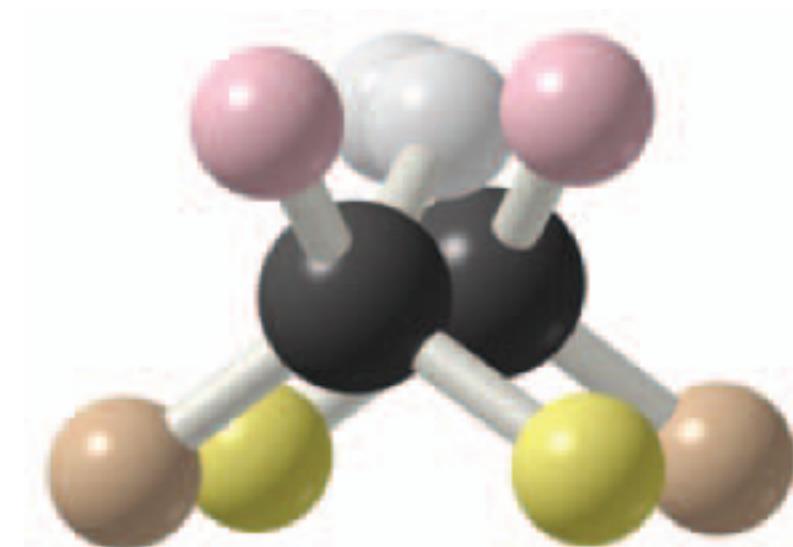
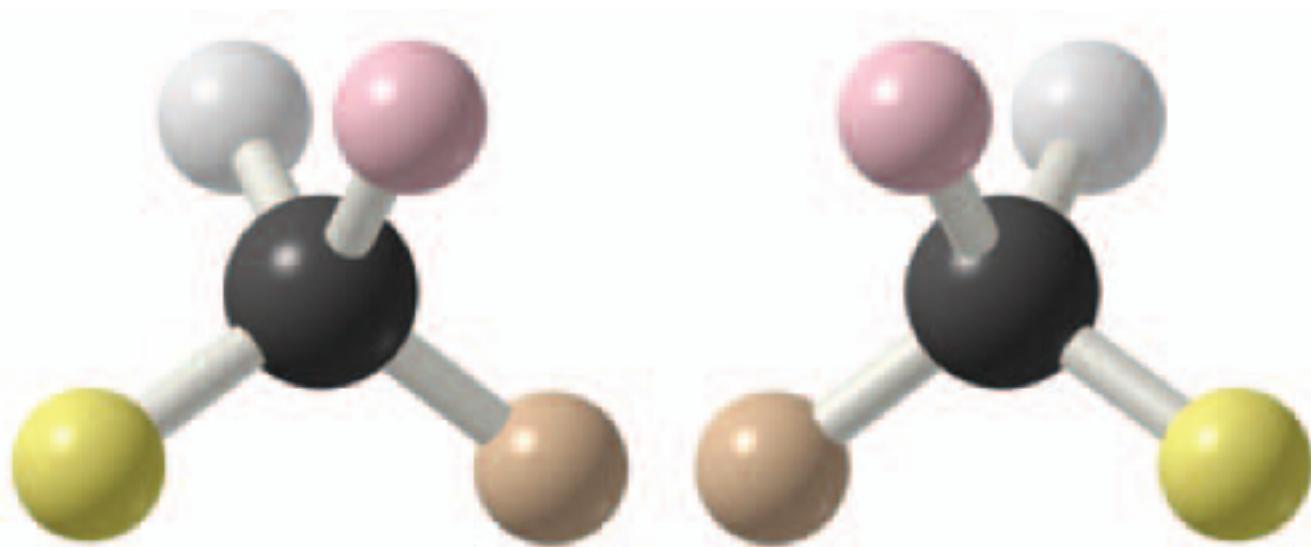
بعيد عن المشاهد
(يعني لورا)

يعني في عندنا شرطين حتى نقول عنهم enantiomers

1. they are mirror images
2. nonsuperposable

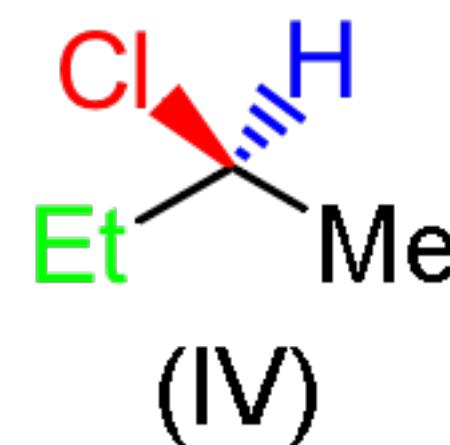
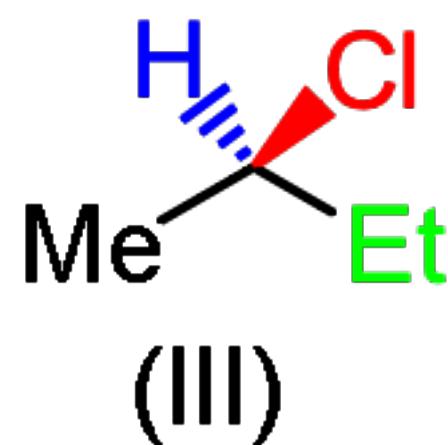
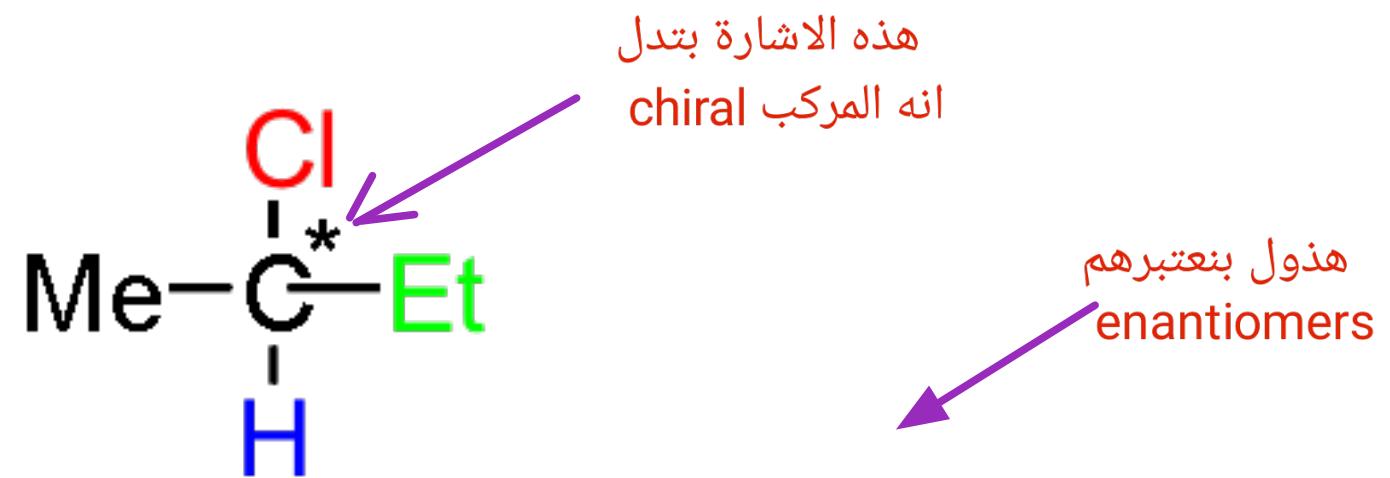
(يعني لو حملت المركب الاول وحطيته فوق الثاني ما رح يركبوا مية بالمية)

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



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

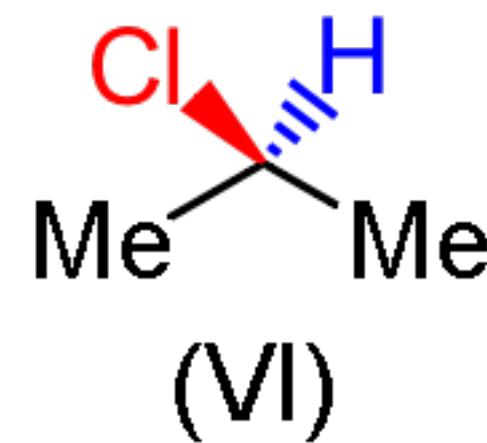
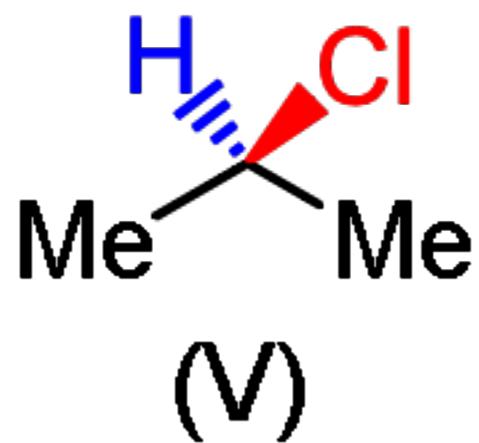
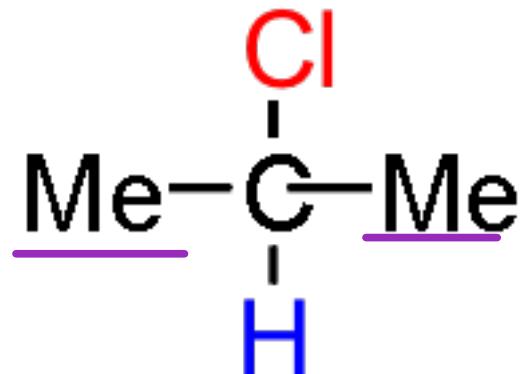
- ❖ The most common type of chiral compounds that we encounter are molecules that contain a carbon atom bonded to *four different groups*. Such a carbon atom is called an asymmetric carbon or a *chiral center* and is usually designated with an asterisk (*)



mirror

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

مو كلهم مختلفين لذلك
بنعتبره achiral



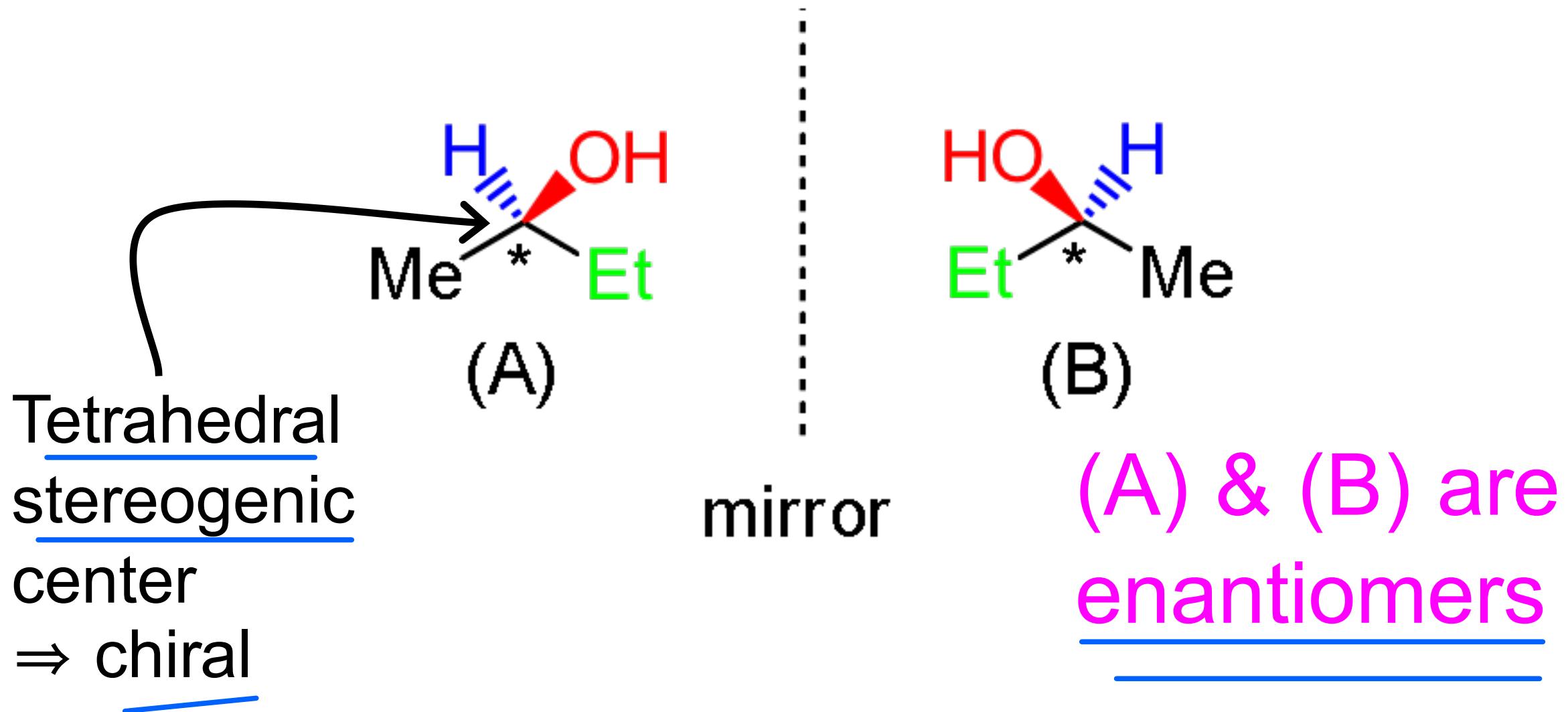
mirror

(V) and (VI) are superposable
⇒ not enantiomers ⇒ achiral

3A. Tetrahedral vs. Trigonal Stereogenic Centers

مركز رباعي السطوح

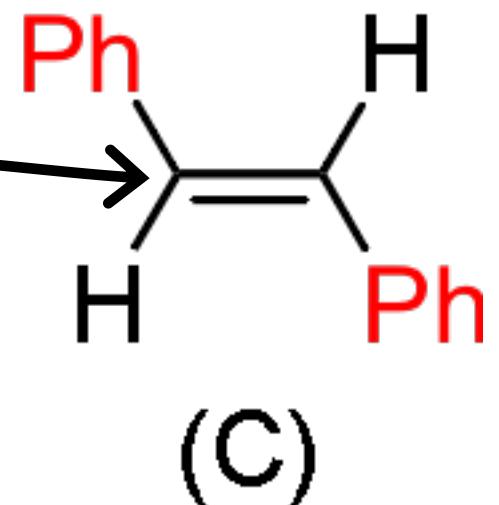
- ❖ Chirality centers are tetrahedral stereogenic centers



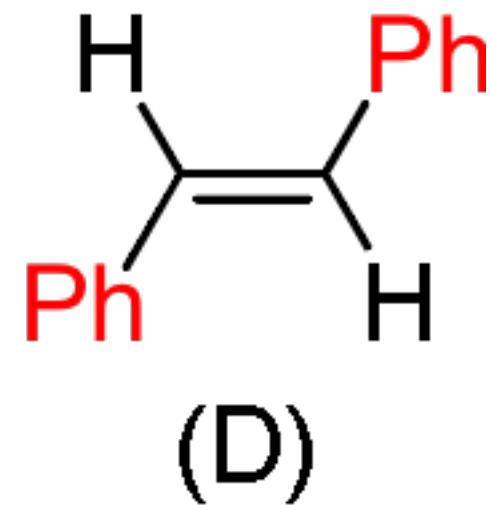
❖ *Cis* and *trans* alkene isomers contain trigonal stereogenic centers

ثلاثي السطوح

Trigonal stereogenic center
⇒ achiral



mirror

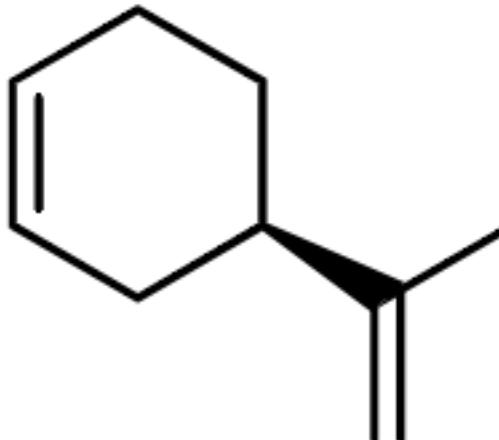


Diastereomers

(C) & (D) are identical

4. More about the Biological Importance of Chirality

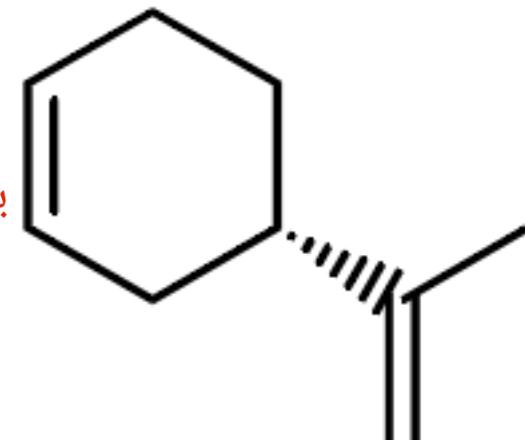
يعني بحرف
الضوء ناحية
اليمين وممكن
نرمز له باشارة
ال + او حرف d



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



يعني بحرف الضوء ناحية اليسار
وبنرمز له باشارة - او بحرف l
(small letter of L)



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



Thalidomide

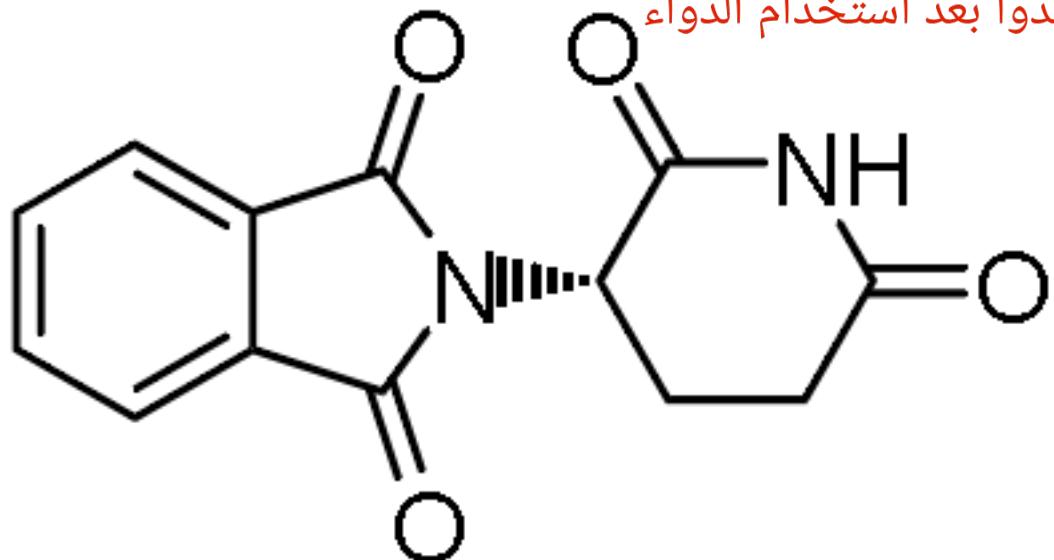
يمكن أن يختلف نشاط الأدوية التي تحتوي على مراكز كيرالية بين المتماثلات الضوئية، وأحياناً مع عاقب وخيمة أو حتى مأساوية

- ❖ 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 لتخفييف أعراض غثيان الصباح لدى النساء الحوامل

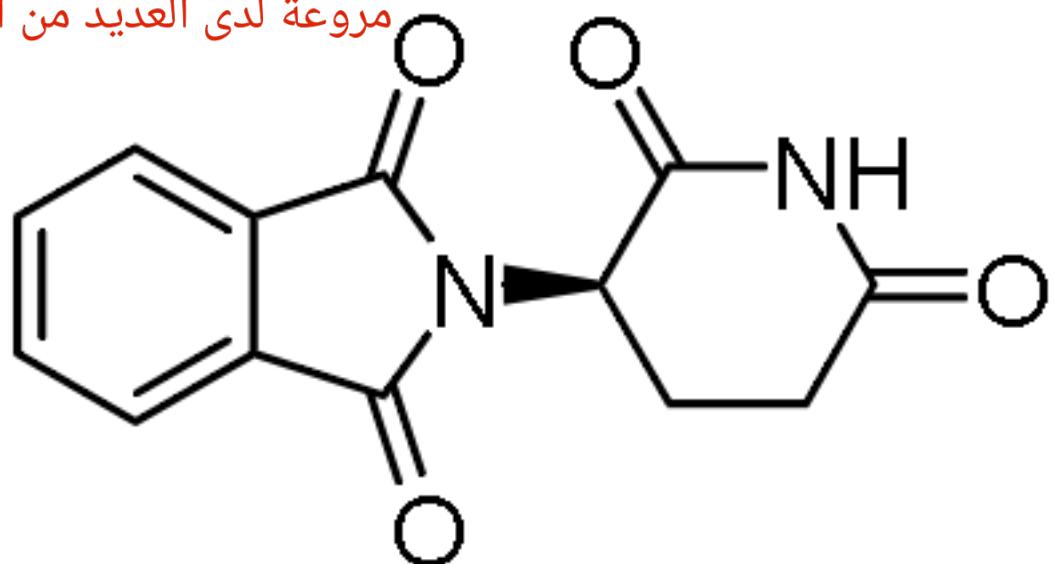
- ❖ In 1963 it was discovered that thalidomide (sold as a mixture of both enantiomers) was the cause of horrible birth defects in many children born subsequent to the use of the drug

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



Thalidomide
(cures morning sickness)

ميز اي واحد الضار
واي واحد النافع



enantiomer of Thalidomide
(causes birth defects)

5. How to Test for Chirality:

مستويات التناظر

Planes of Symmetry

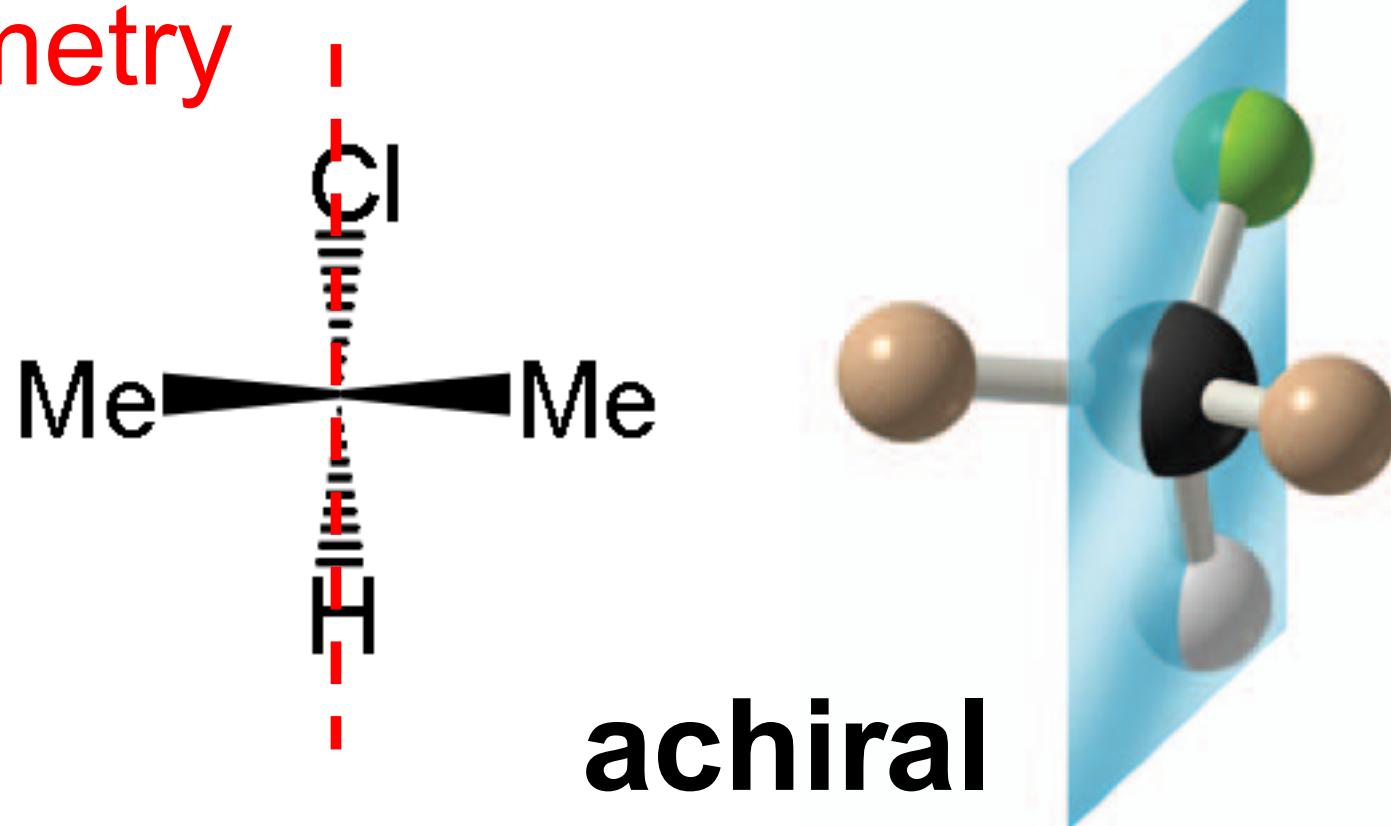
& لن يكون الجزيء كيراليًا إذا
كان يمتلك مستوى تناظر

- ❖ 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

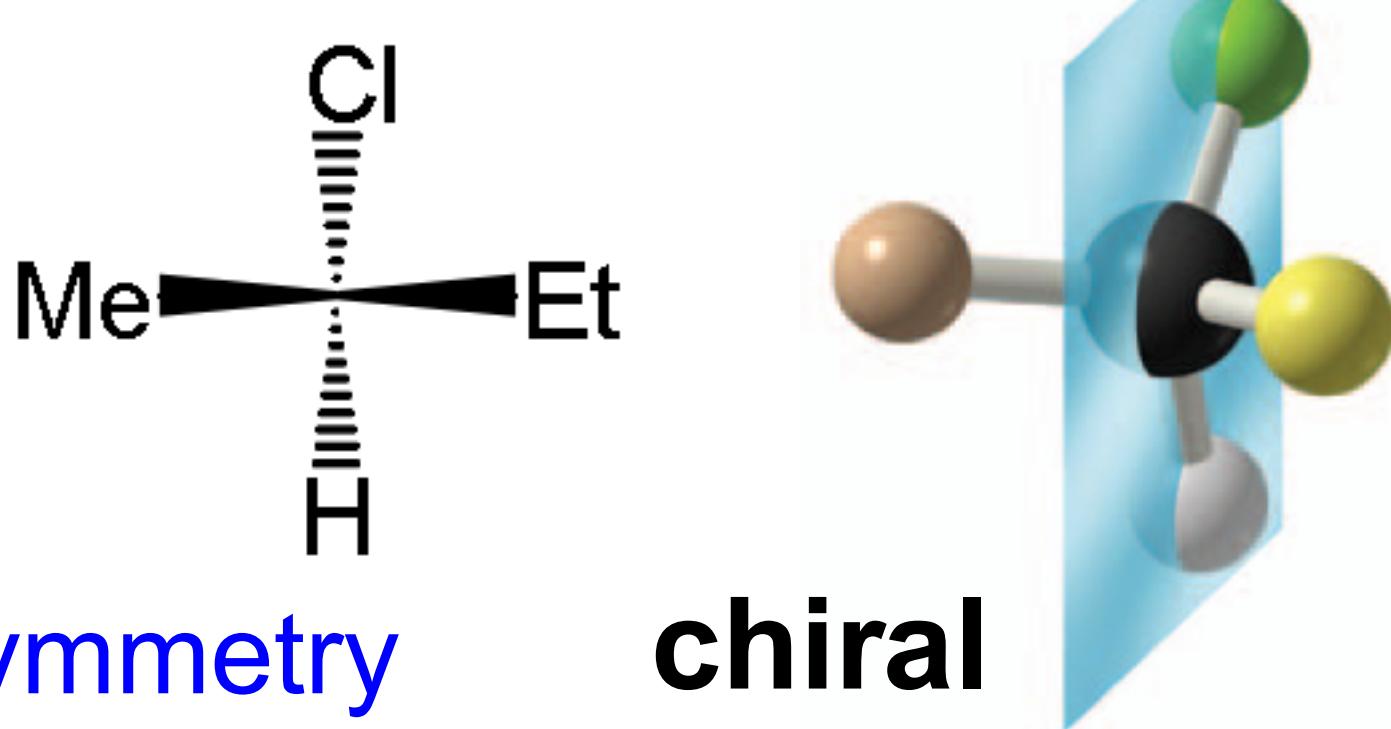
مستوى التناظر (مستوى المرأة) هو مستوى وهمي يقسم الجزيء بحيث يكون نصفي الجزيء صورتين معكوسين لبعضهما البعض

Plane of symmetry

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



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



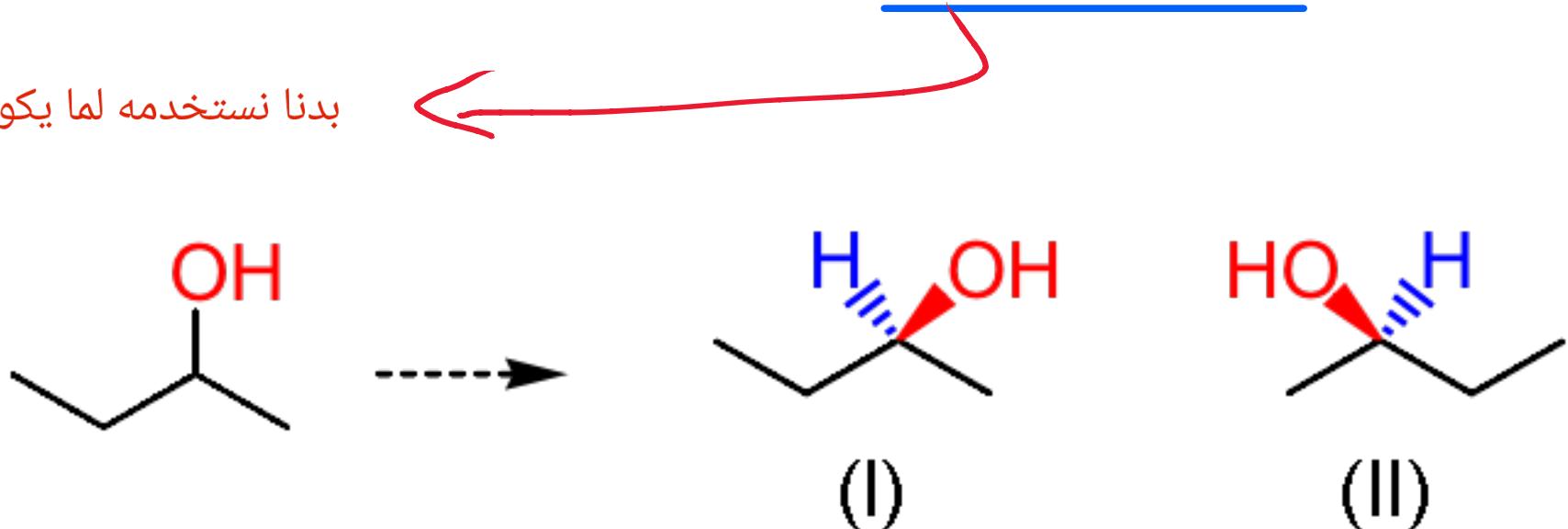
No plane of symmetry

chiral

6. Naming Enantiomers: R,S-System

بُدنا نستخدمه لما يكون المركب chiral

Recall:



- ❖ 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.

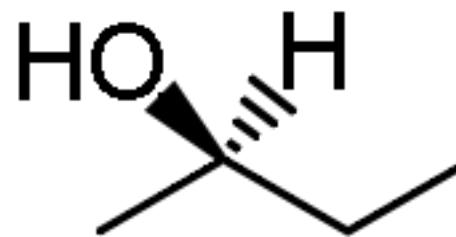
عندما يتعدى تحديد أولوية بناءً على العدد الذري للذرات المرتبطة مباشرة بمركز الكيرالية، يتم فحص المجموعة التالية من الذرات في المجموعات غير المخصصة. تستمر هذه العملية حتى يتم اتخاذ قرار.

• تخيل الجزيء بحيث تكون المجموعة ذات الأولوية الأدنى موجهة بعيداً عنك، ثم ارسم مساراً من الأعلى إلى الأولوية. 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

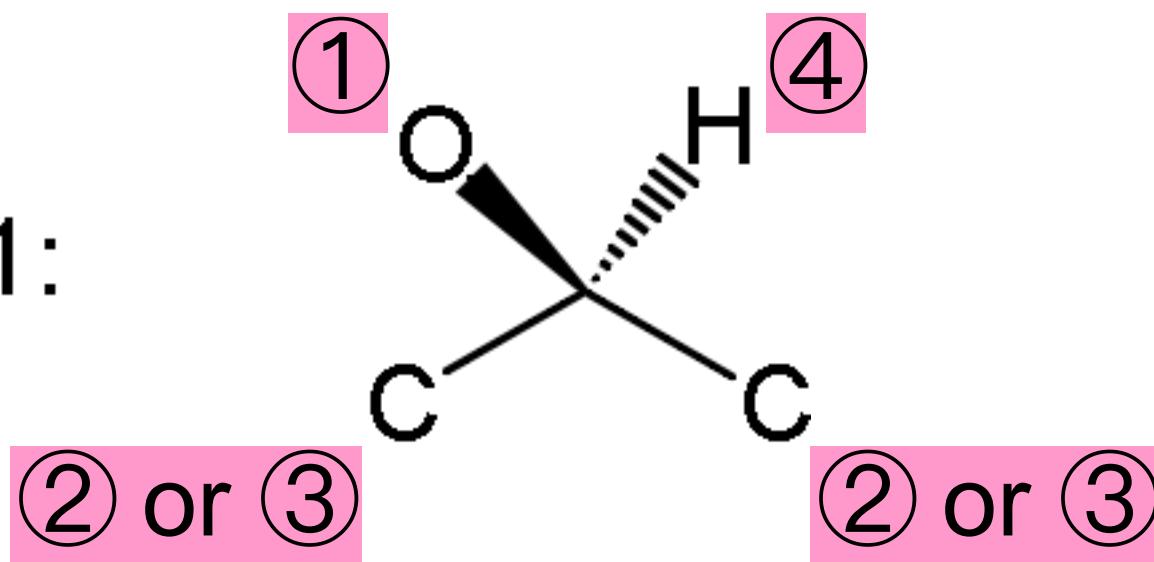


(2-Butanol)

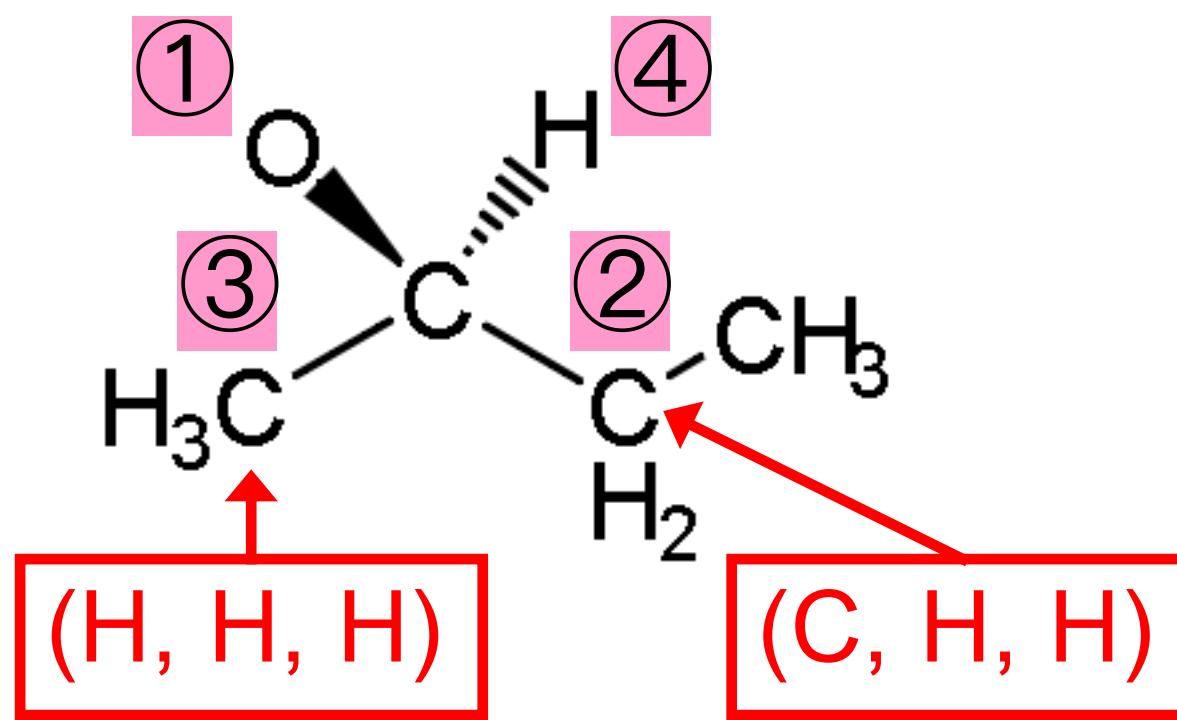
HCNOF
Cl
Br
I

increase Mw

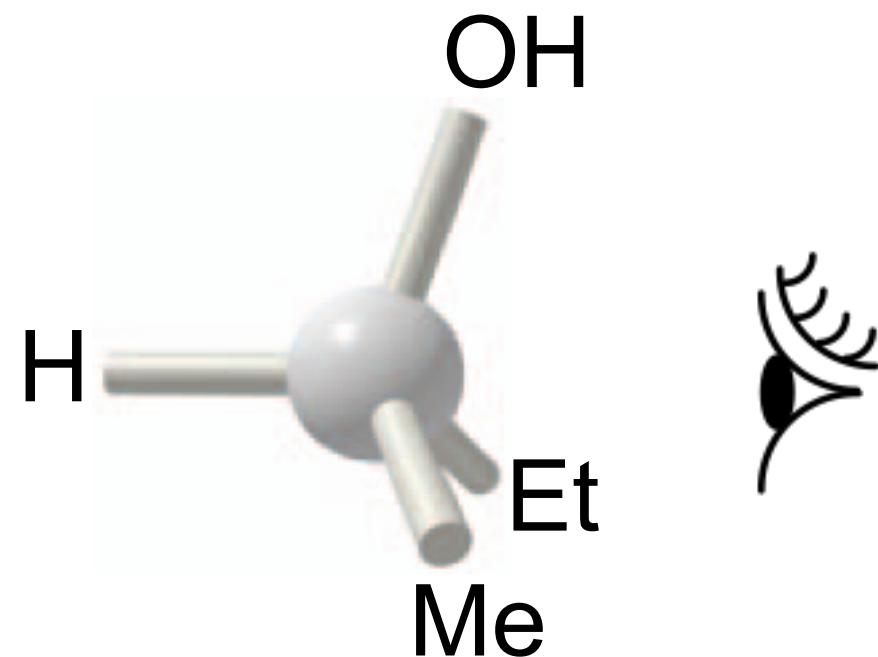
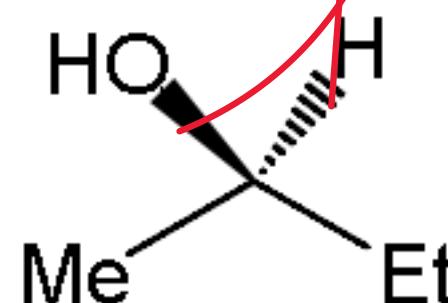
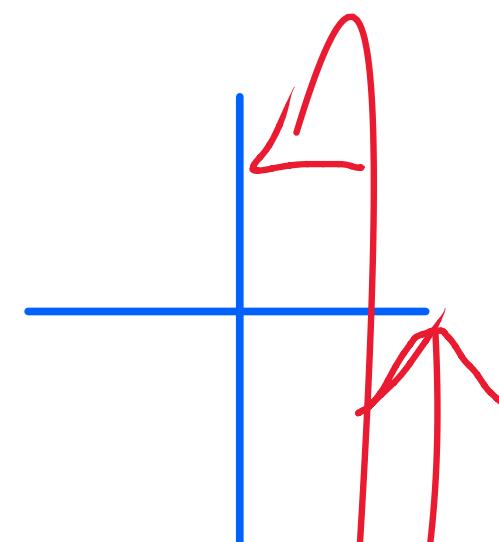
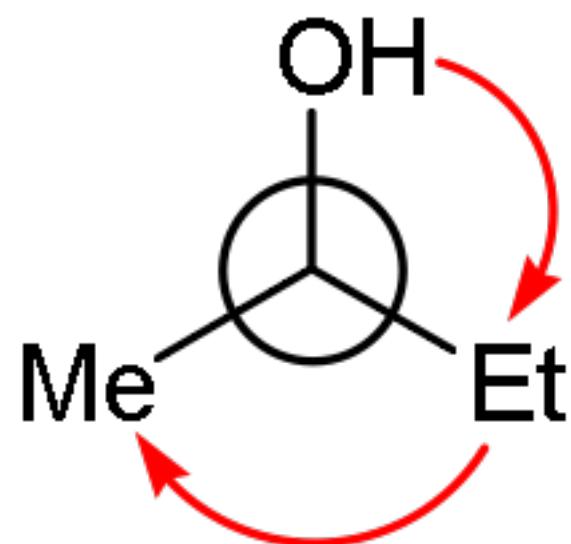
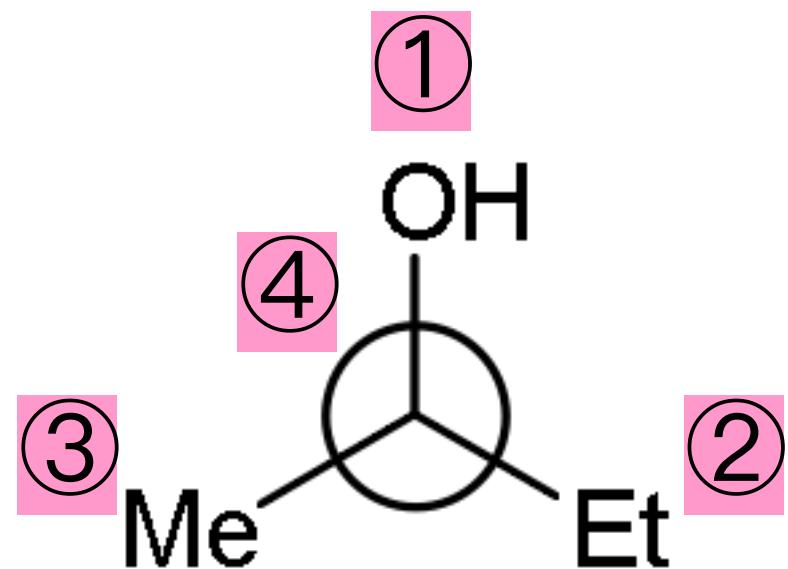
Step 1:



Step 2:



لما يكونوا متشابهين بنطلع مع
شو مرتبطين وبنقارن

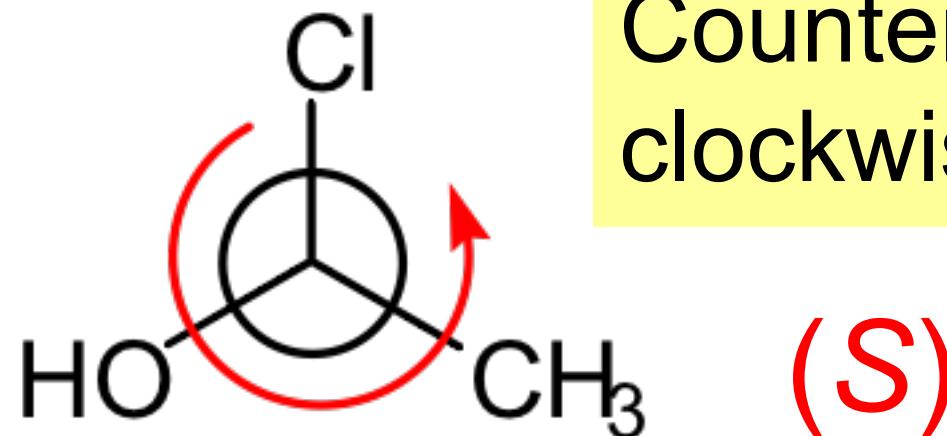
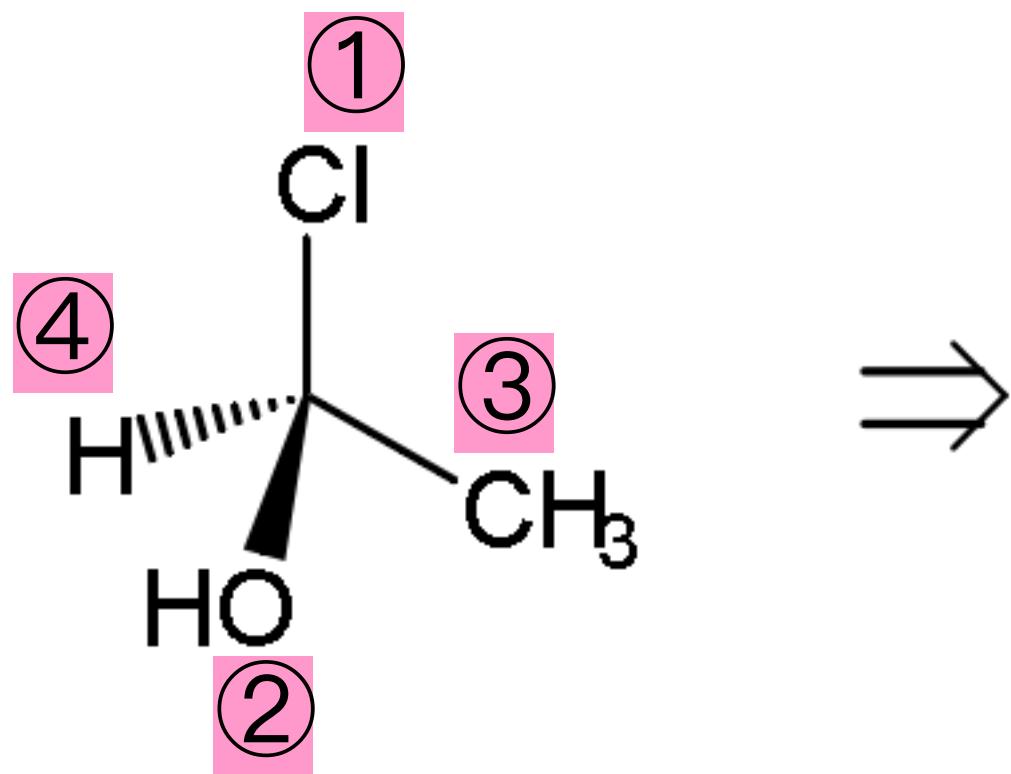


Arrows are clockwise

R

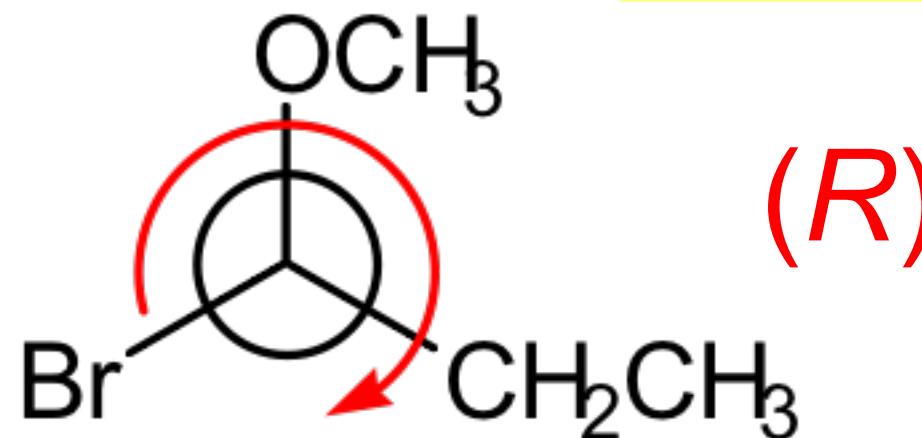
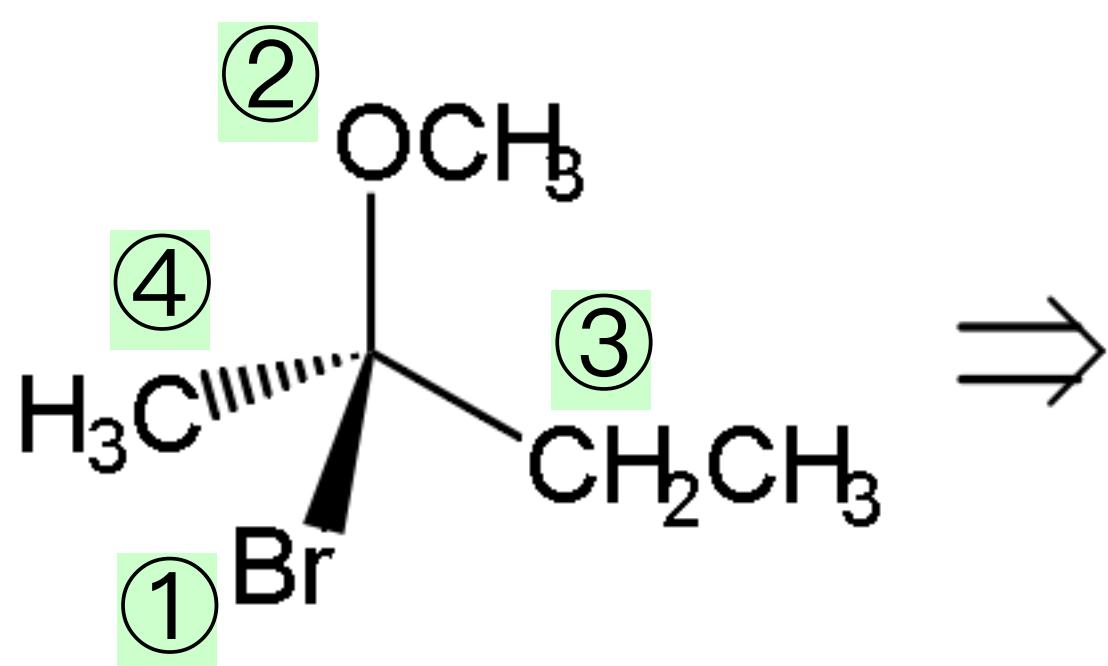
(R)-2-Butanol

❖ Other examples



Counter-clockwise

(S)

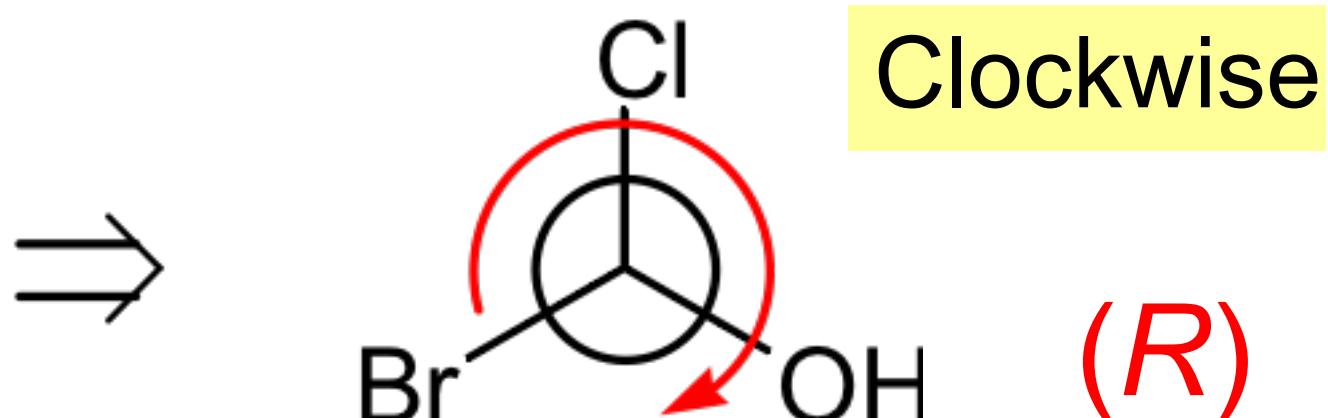
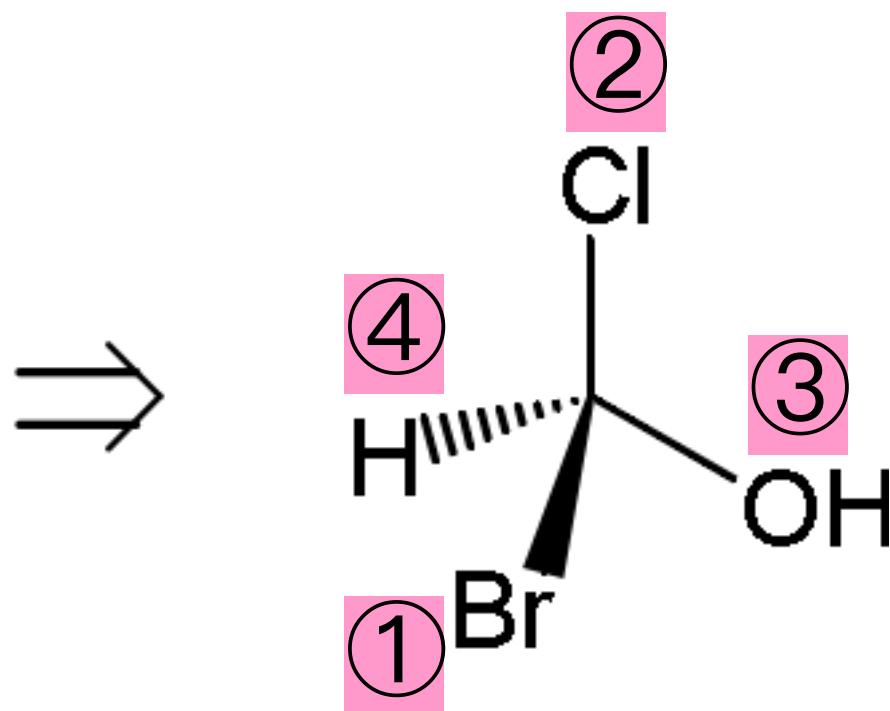
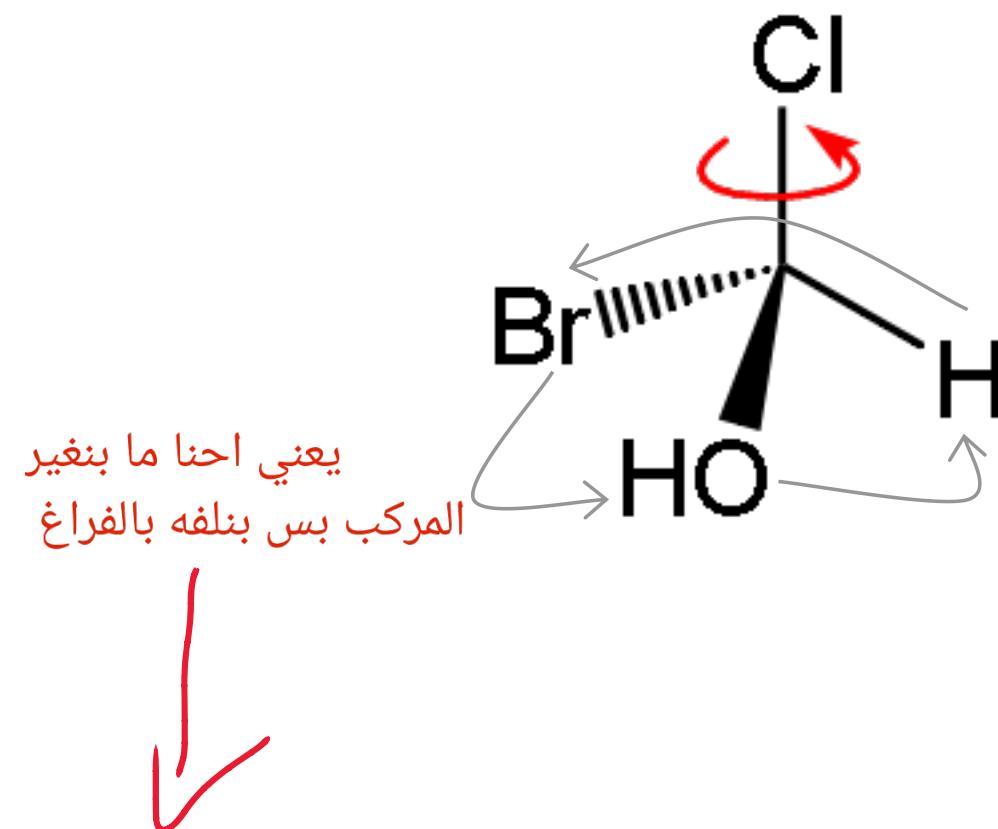


Clockwise

(R)

❖ Other examples

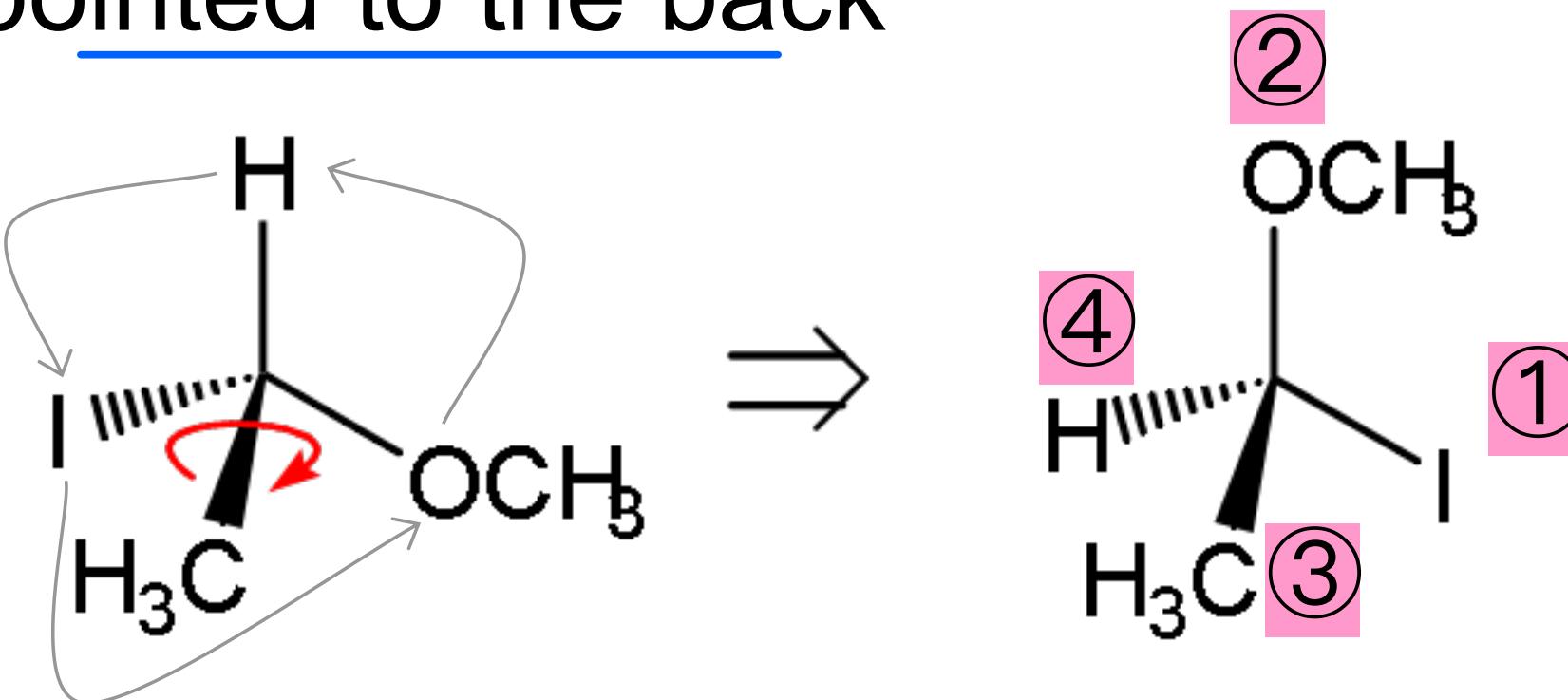
- Rotate C–Cl bond such that H is pointed to the back



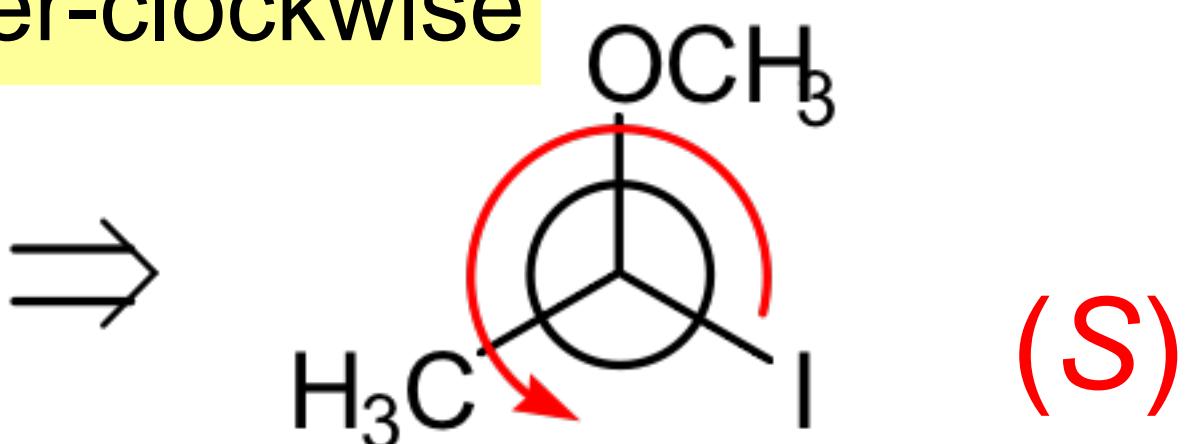
هذا بس لما ال H ما تكون
بالخلف فلازم نوديها للخلف

❖ Other examples

- Rotate C–CH₃ bond such that H is pointed to the back



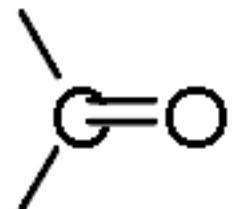
Counter-clockwise



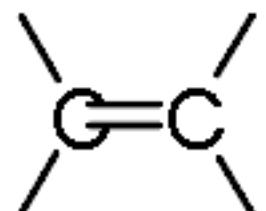
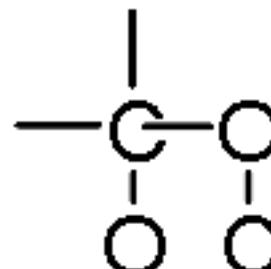
❖ Rule 4

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

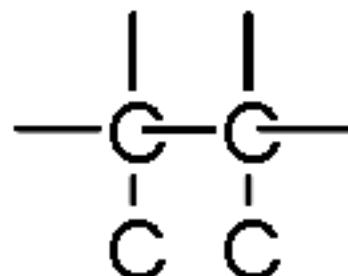
e.g.



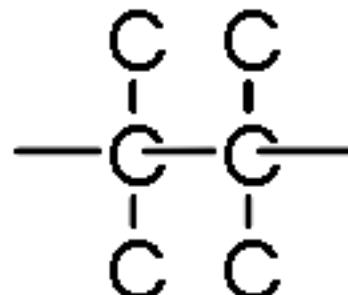
as



as



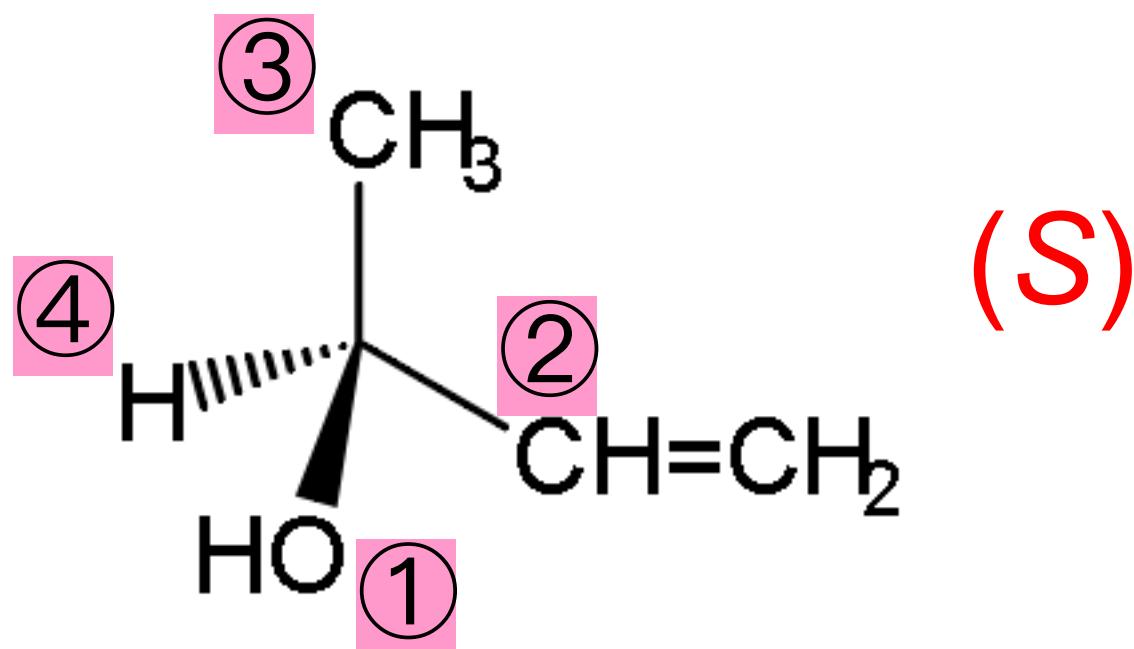
as



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

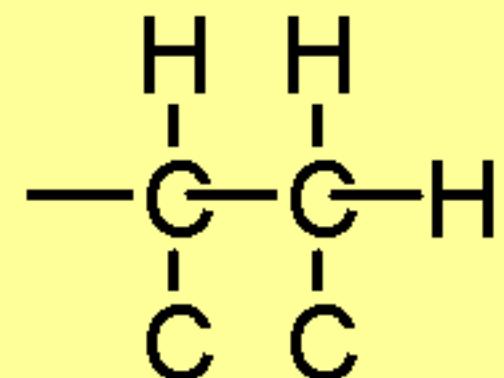
يعني بنفك ونكرر بس

❖ Example



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

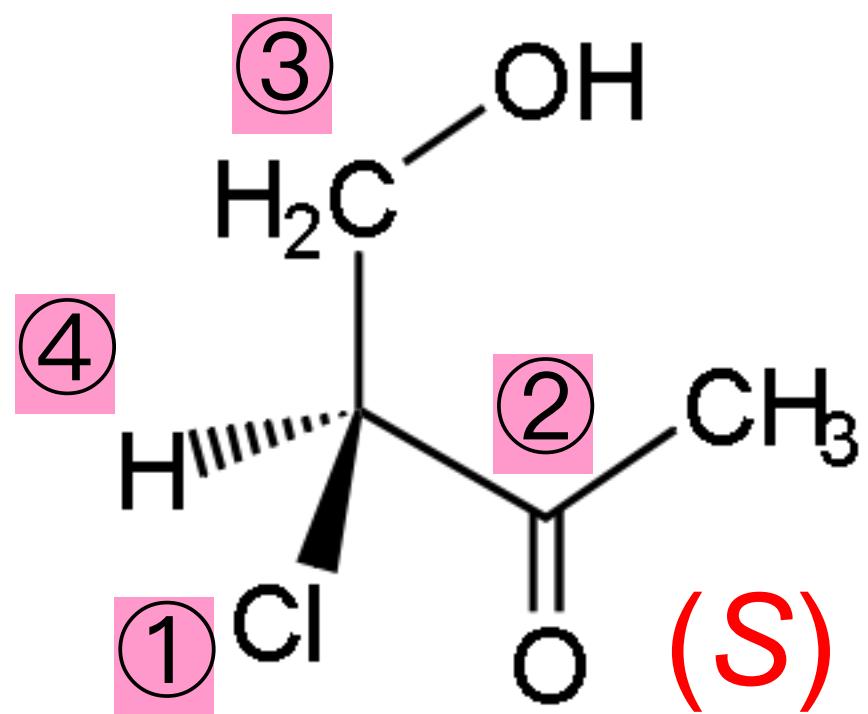
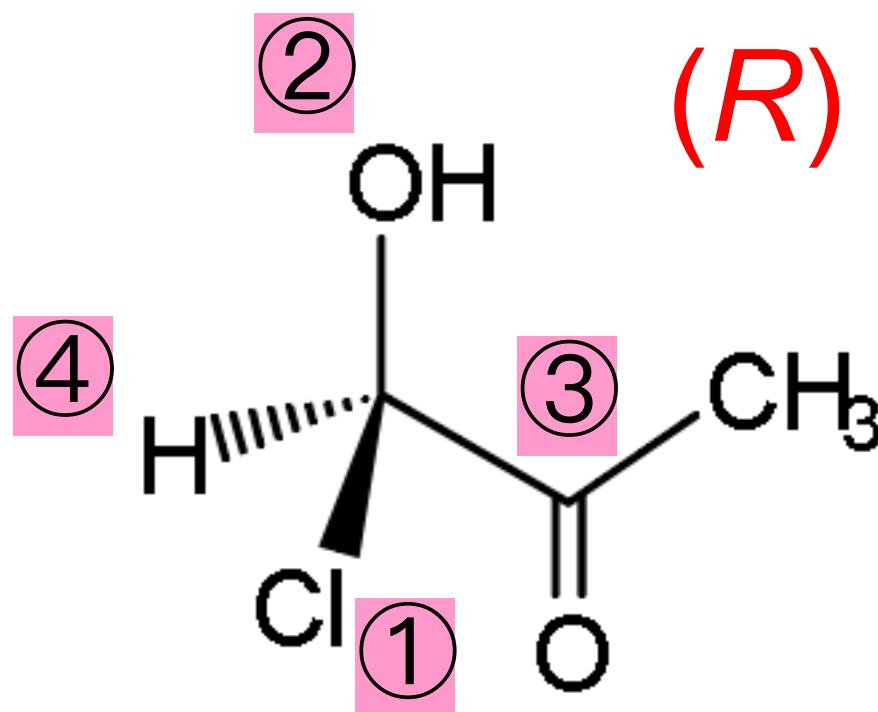
$-\text{CH}=\text{CH}_2$ equivalent to



Thus, $-\text{CH}_3 \rightarrow (\text{H}, \text{H}, \text{H})$

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

❖ Other examples



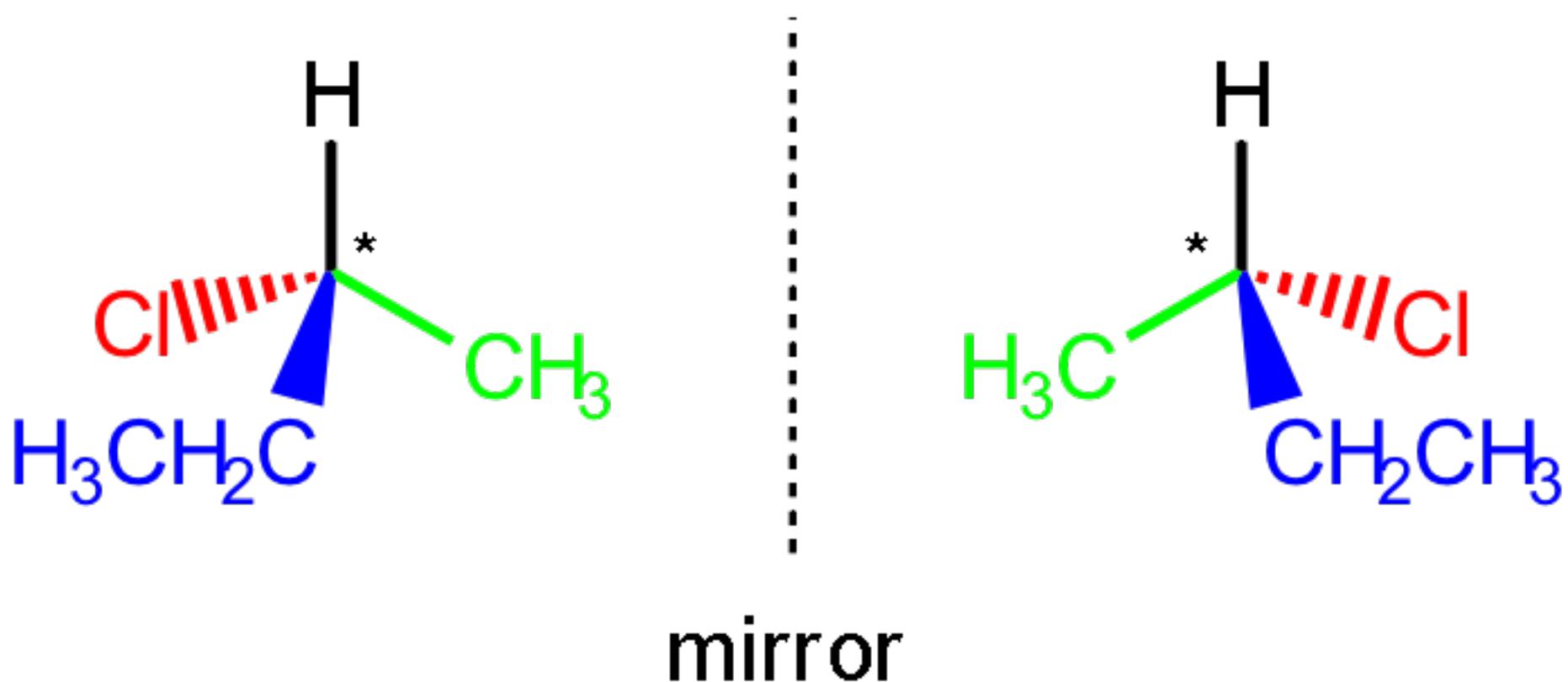
② C \Rightarrow (O, O, C)
③ C \Rightarrow (O, H, H)

7. Properties of Enantiomers: Optical Activity

❖ Enantiomers

- Mirror images that are not superposable

• صور معاكسة غير قابلة للتراكب



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

Compound	bp (°C)	mp (°C)
(R)-2-Butanol	99.5	المتماثلات الضوئية لها خصائص فيزيائية متطابقة (مثل نقطة الانصهار، نقطة الغليان، معامل الانكسار، الذوبانية، إلخ)
(S)-2-Butanol	99.5	
(+)-(R,R)-Tartaric Acid		168 – 170
(-)-(S,S)-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 سلوكاً مختلفاً فقط عند تفاعلها مع مواد كيرالية أخرى

اقلب الضوء المستقطب في الاتجاه المعاكس

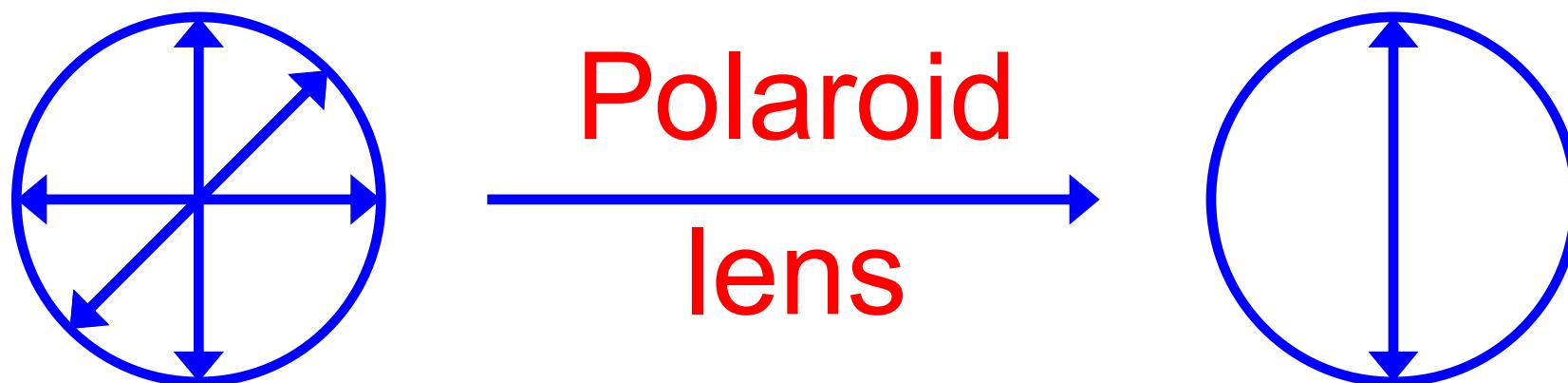
❖ Optical activity

- 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 مستويًا

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)

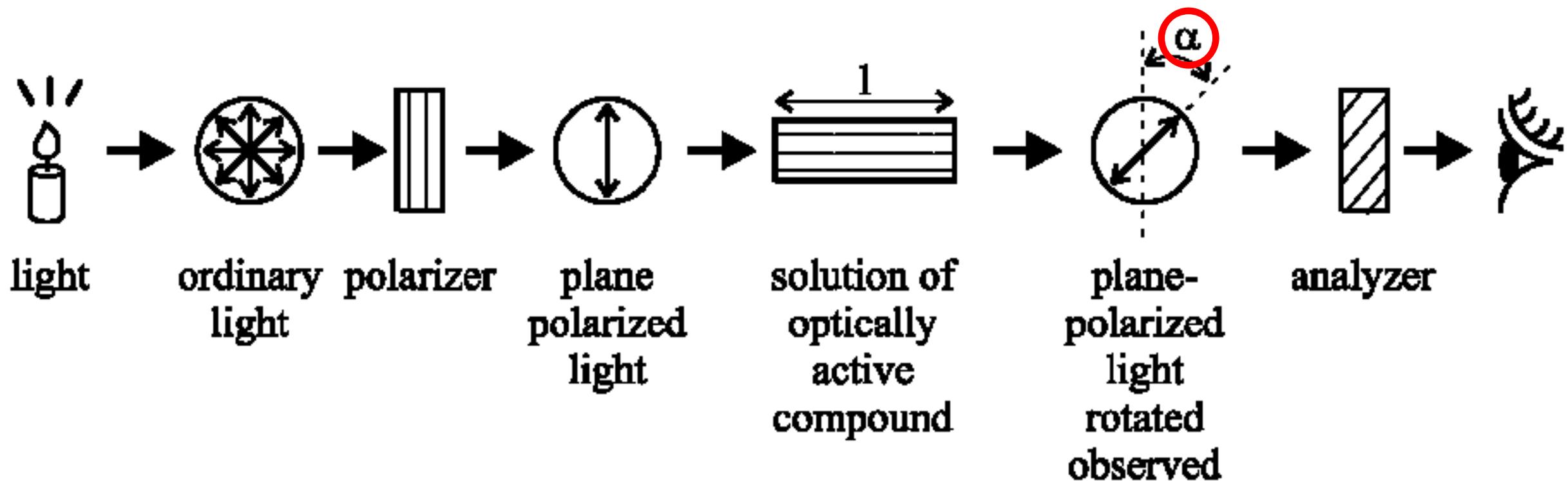


7B. The Polarimeter

جهاز لقياس النشاط البصري لمركب كيرالي

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

$\underline{a} = \underline{\text{observed}} \underline{\text{optical rotation}}$



7C. Specific Rotation

الدوران المخصوص

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{C \times \ell}$$

temperature → temperature

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

concentration of sample solution in g/mL → concentration of sample solution in g/mL

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

observed rotation → الدوران المخصوص

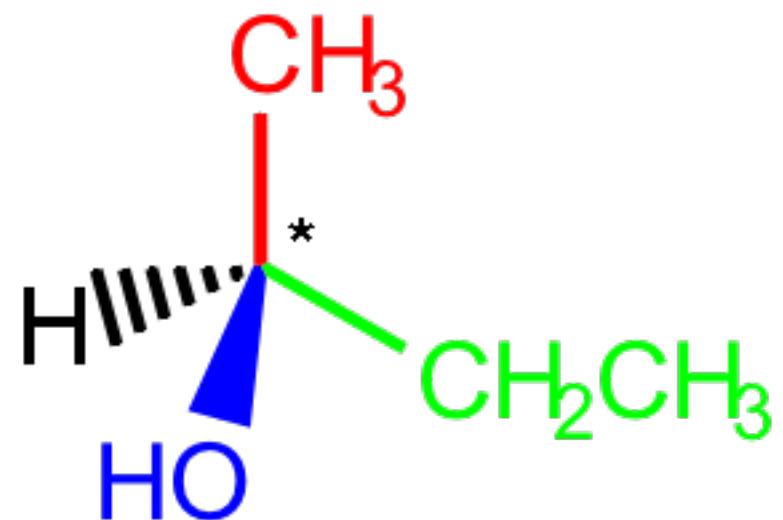
- ❖ The value of a depends on the particular experiment (since there are different concentrations with each run)
 - But specific rotation $[a]$ should be the same regardless of the concentration

تعتمد قيمة a على التجربة المحددة (نظرًا لوجود تركيزات مختلفة مع كل تشغيل)

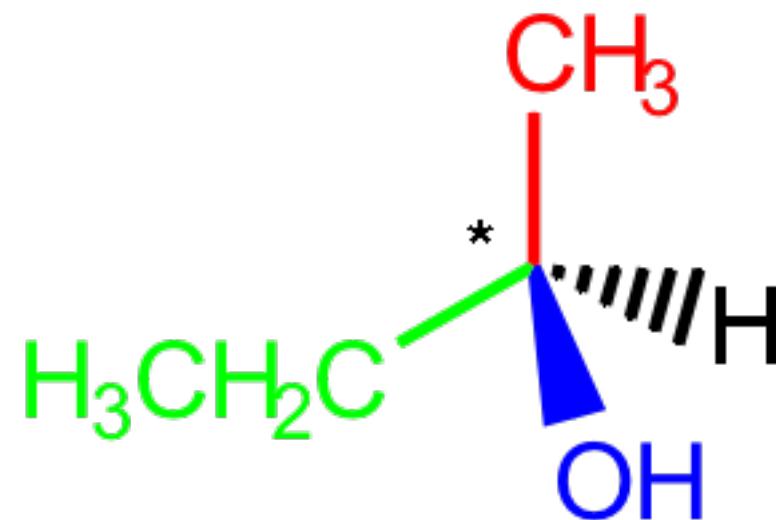
• لكن الدوران النوعي (a) يجب أن يكون هو نفسه بغض النظر عن التركيز

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

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



mirror



$$[\alpha]_D^{25} = + 13.5^\circ$$

$$[\alpha]_D^{25} = - 13.5^\circ$$

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

8A. Racemic Forms

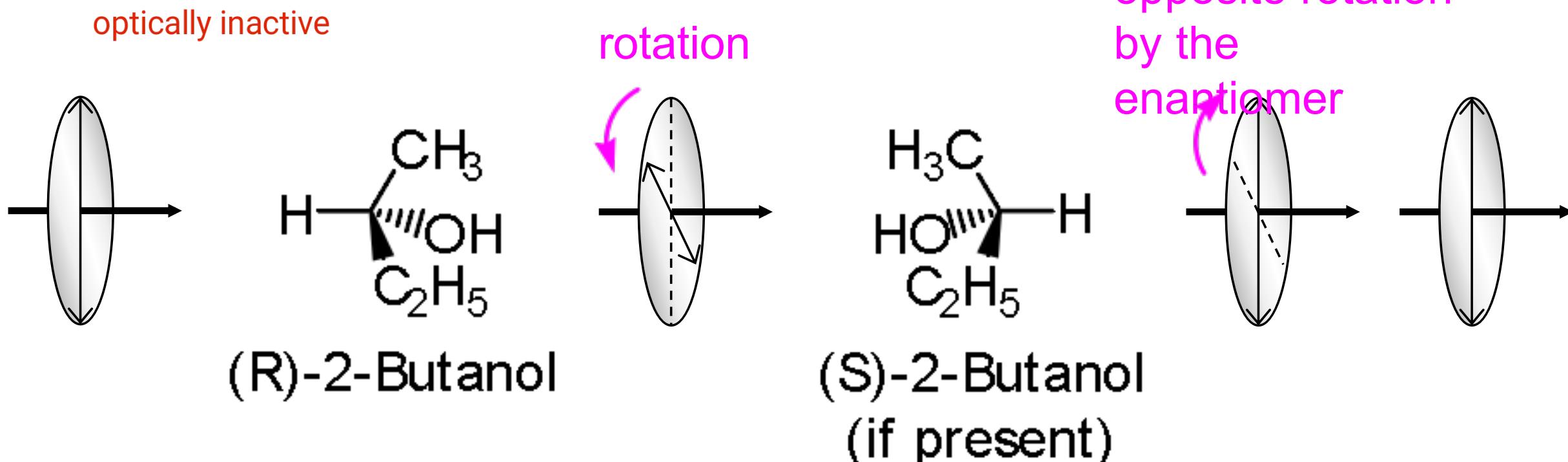
- ❖ An equimolar mixture of two enantiomers is called a racemic mixture (or racemate or racemic form)
- ❖ A racemic mixture causes no net rotation of plane-polarized light

لا يتسبب الخليط الراسيمي في دوران صاف للضوء المستقطب متساوياً

equal &

opposite rotation
by the
enantiomer

مش chiral



10. Molecules with More than One Chirality Center

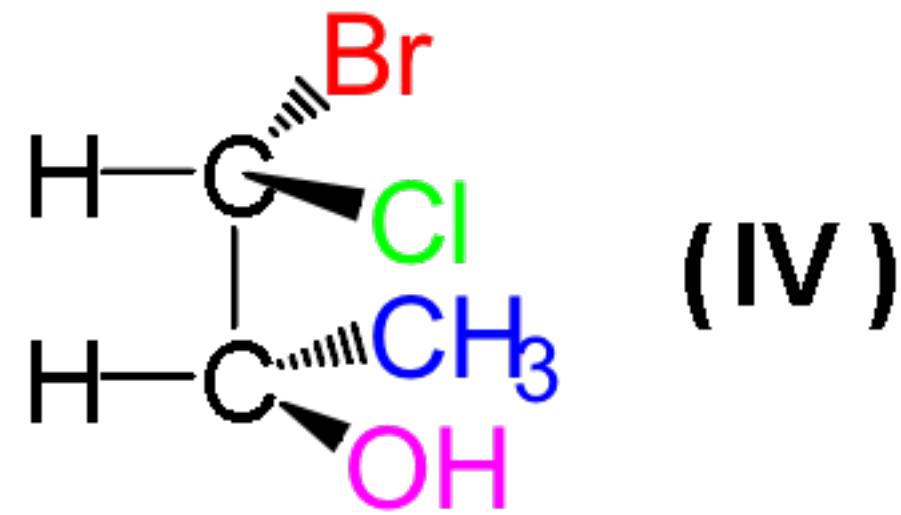
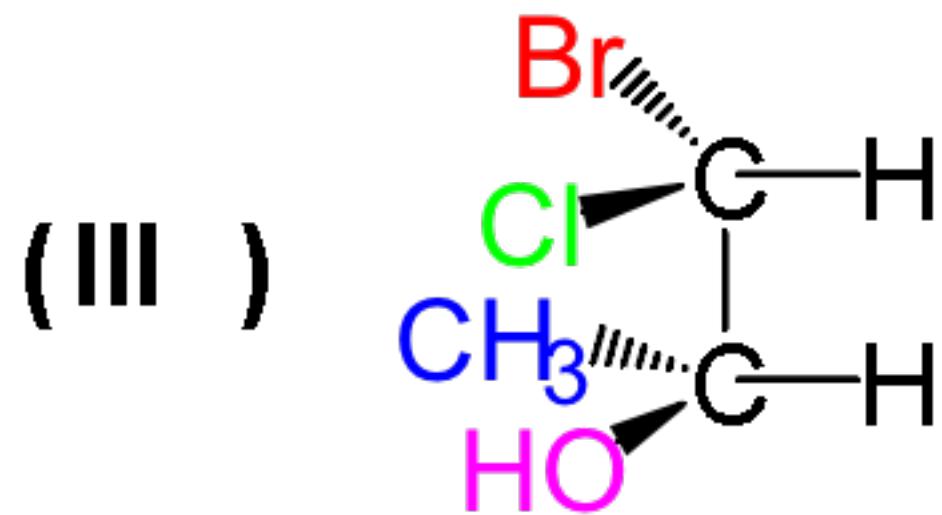
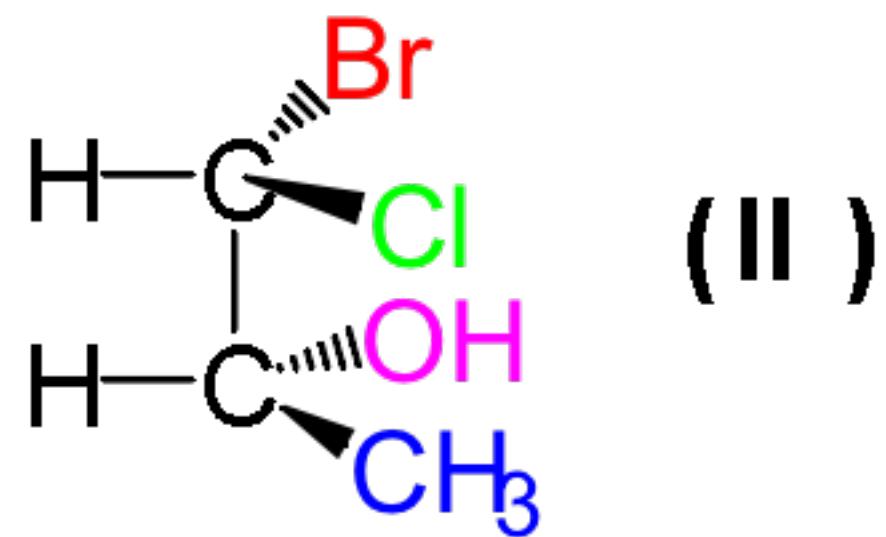
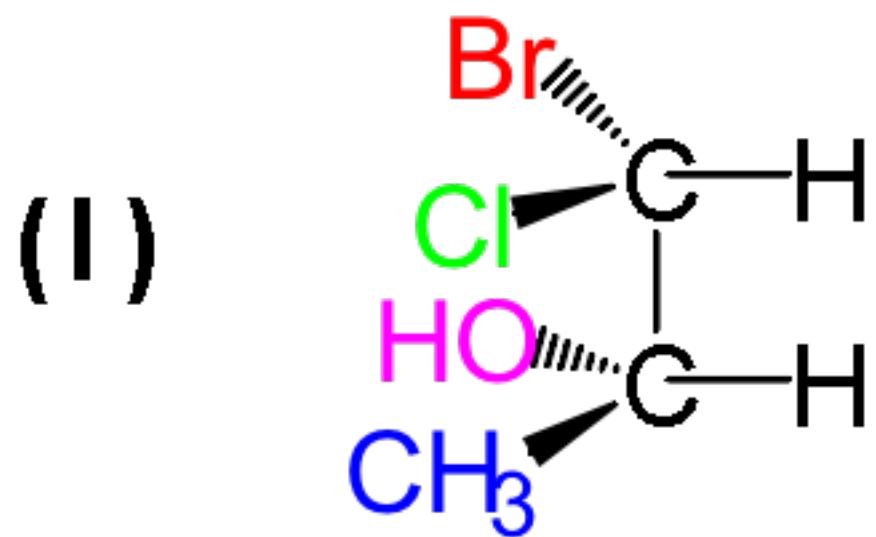
10. جزيئات تحتوي على أكثر من مركز كيرالي واحد

❖ Diastereomers

- Stereoisomers that are not enantiomers
- Unlike enantiomers, diastereomers usually have substantially different chemical and physical properties

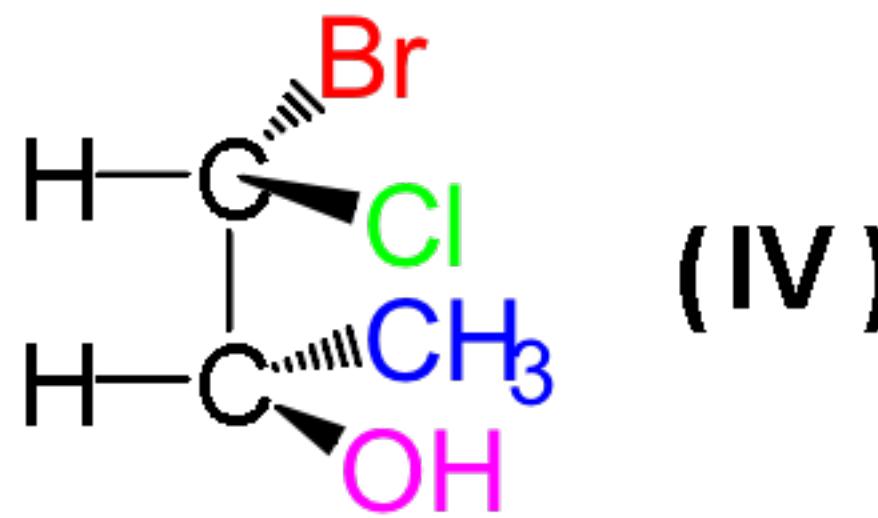
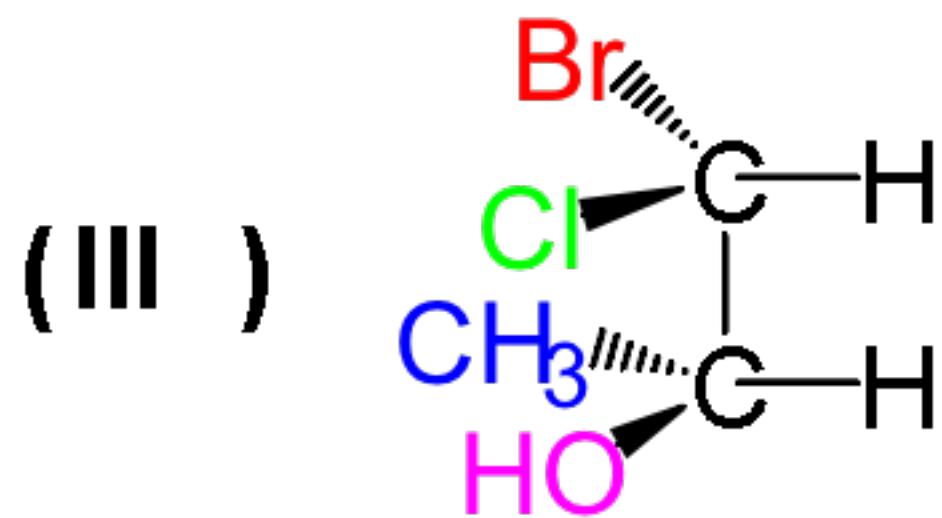
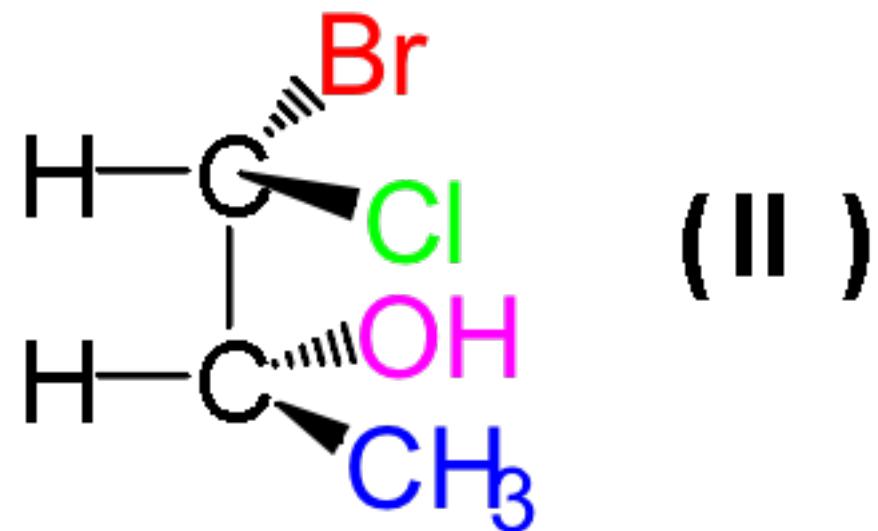
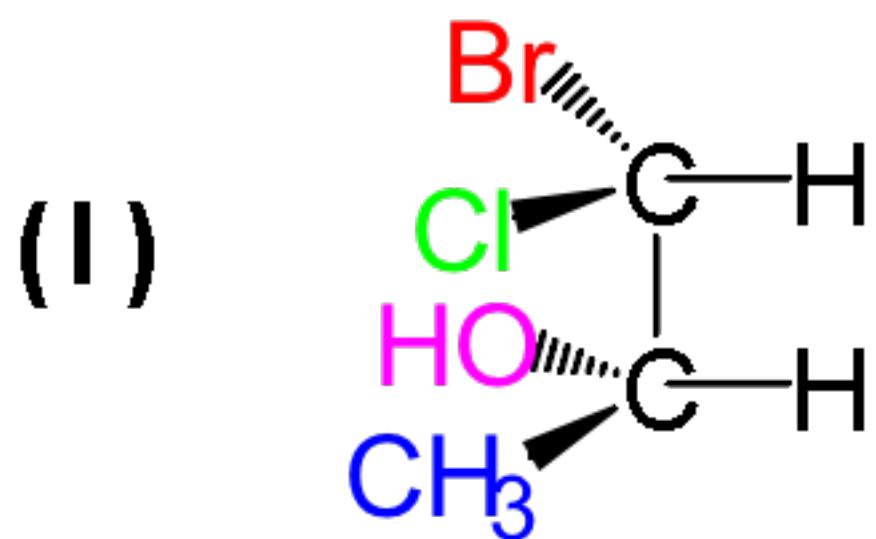
المتصاوغات الفراغية التي
ليست متصاوغات ضوئية

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

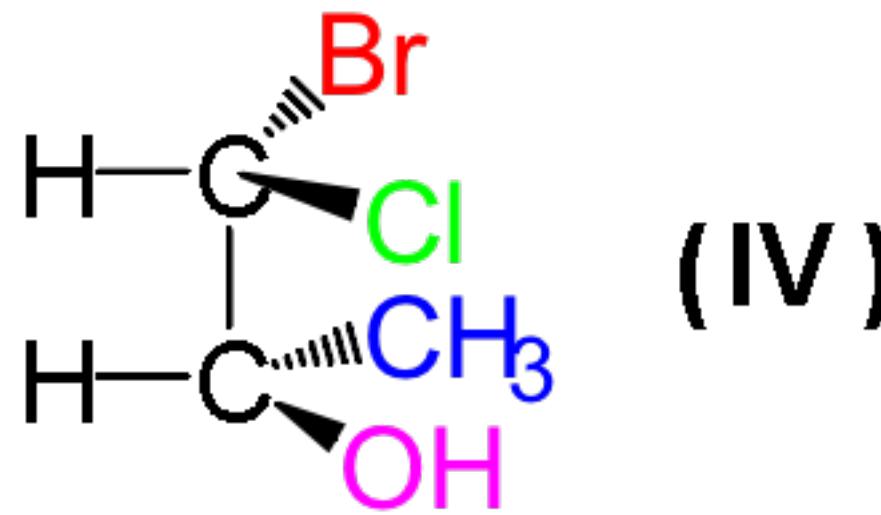
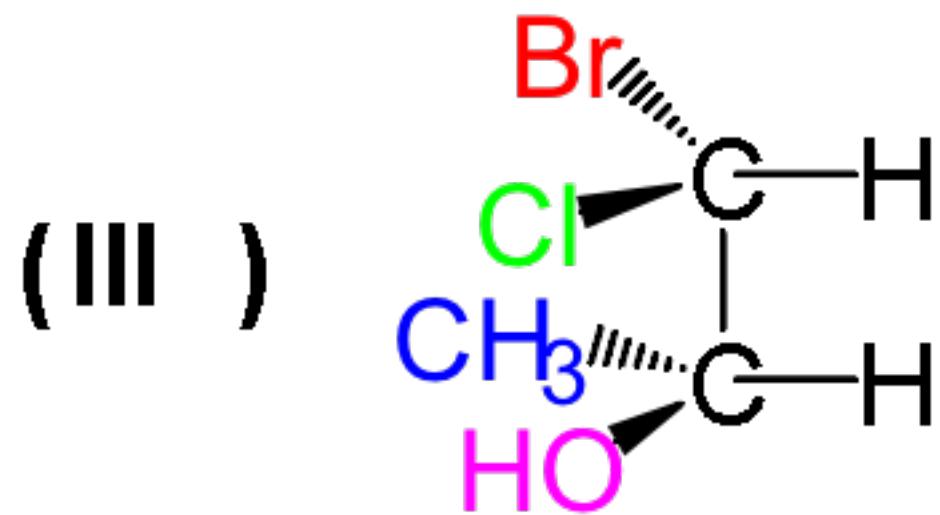
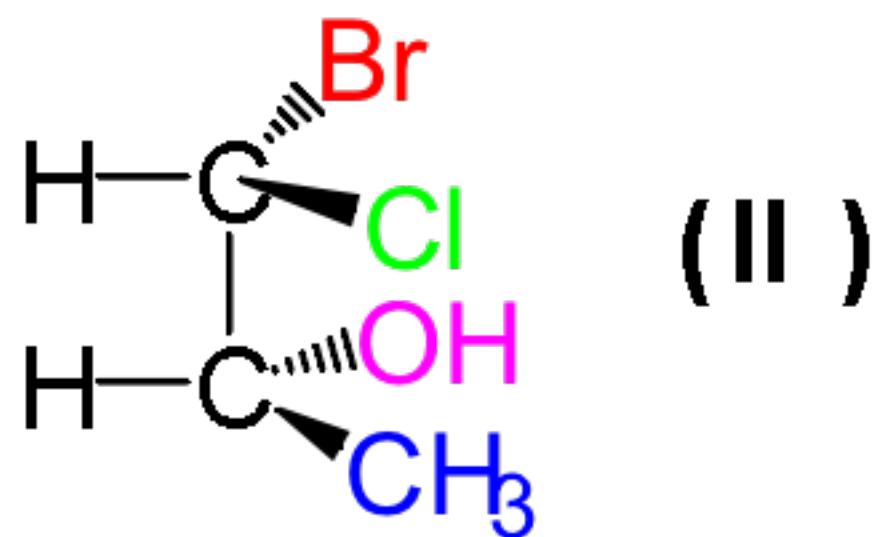
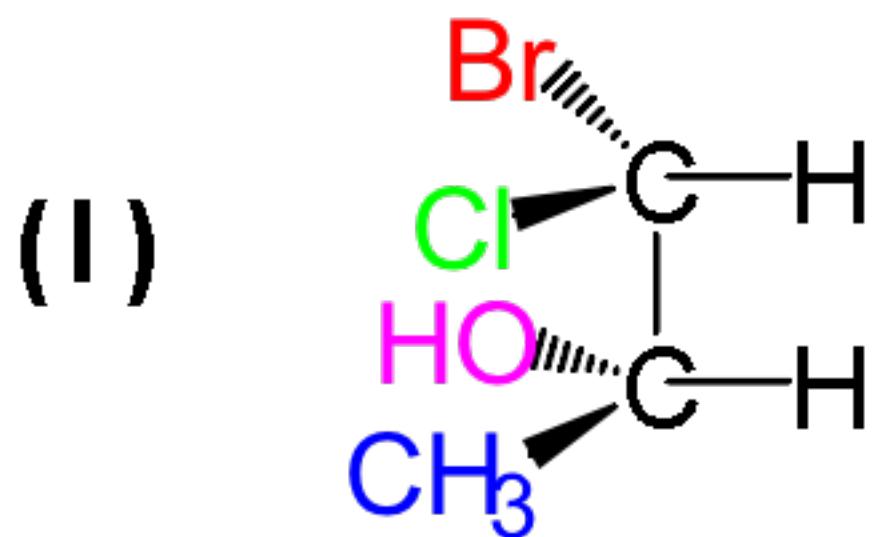


Note: In compounds with n tetrahedral stereocenters, the maximum number of stereoisomers is 2^n .

ملاحظة: في المركبات التي تحتوي على n مركزاً فراغياً رباعياً الأوجه، يكون الحد الأقصى لعدد المتصاوغات الفراغية هو 2^n .



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



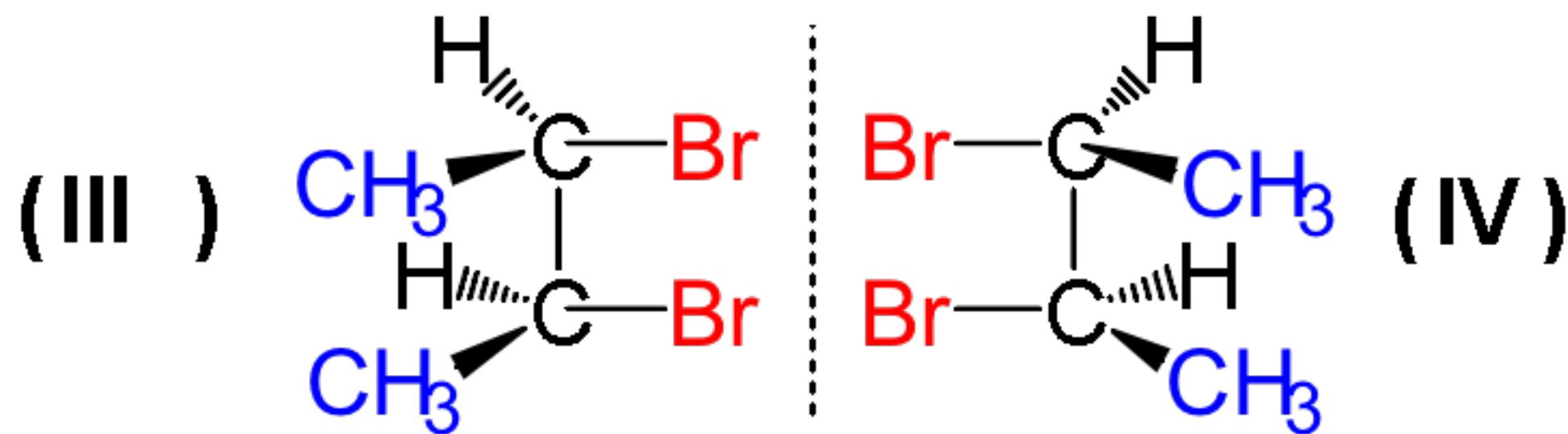
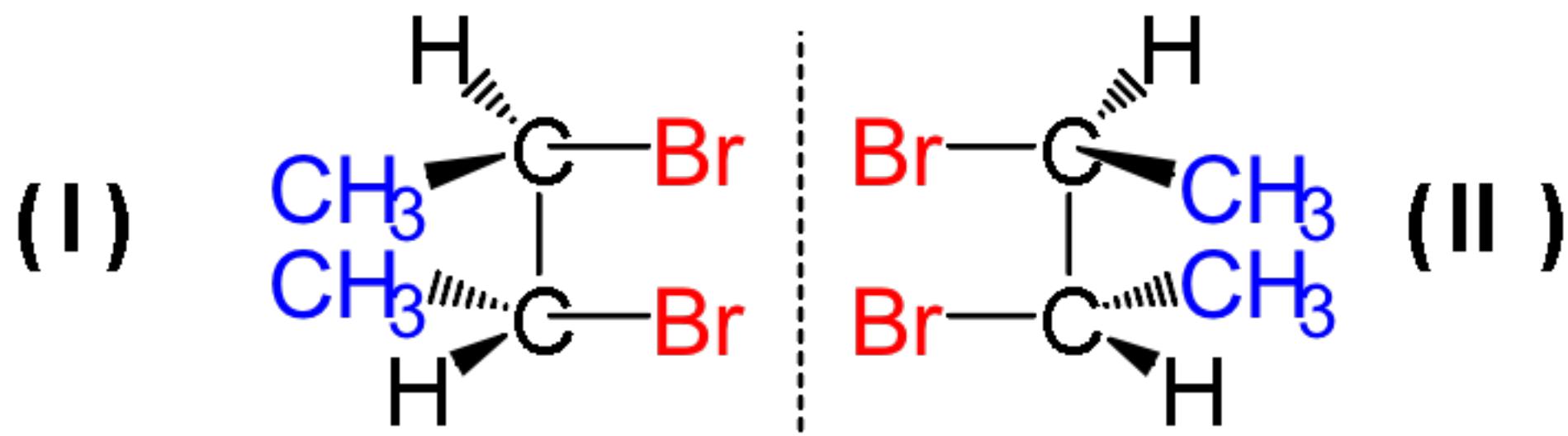
❖ Diastereomers to each other:

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

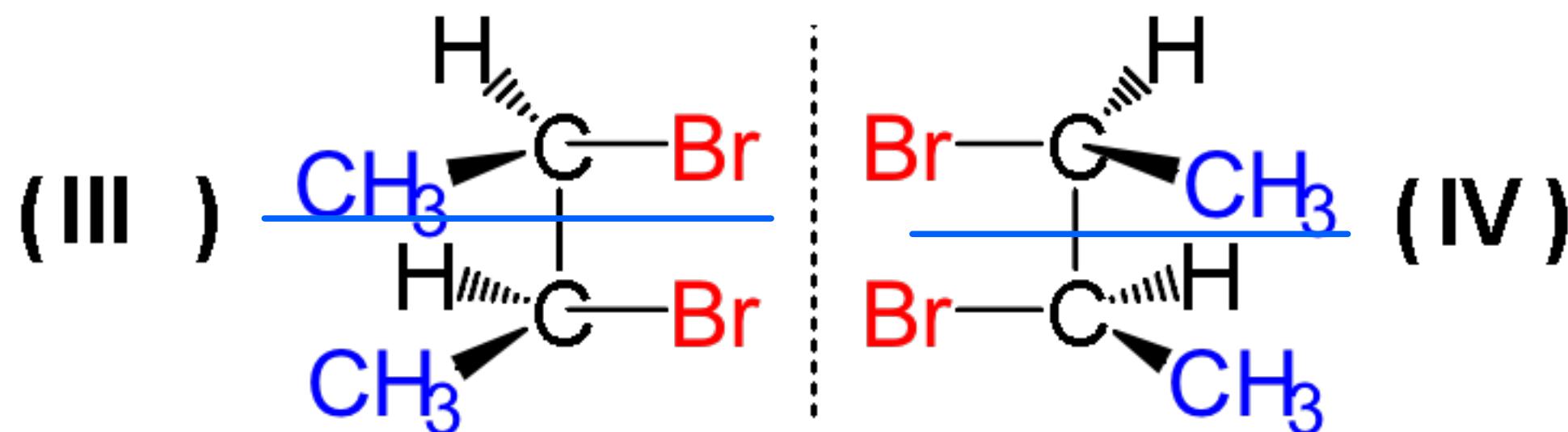
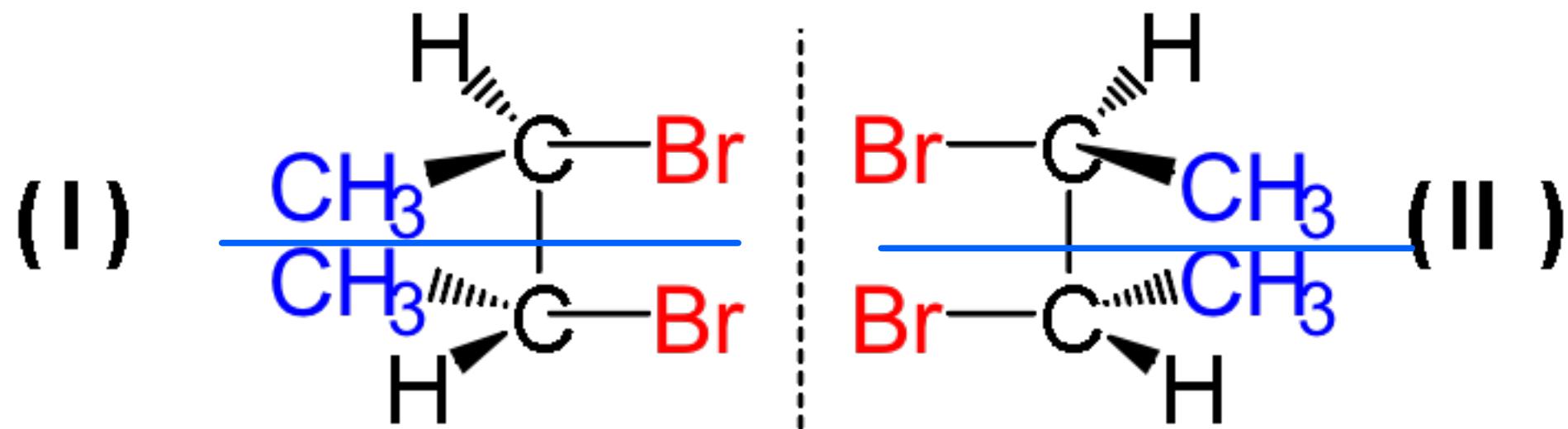
- ❖ Compounds with two stereocenters do not always have four stereoisomers ($2^2 = 4$) since some molecules are achiral (not chiral), even though they contain stereocenters
- ❖ For example, 2,3-dichlorobutane has two stereocenters, but only has 3 stereoisomers (not 4)

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

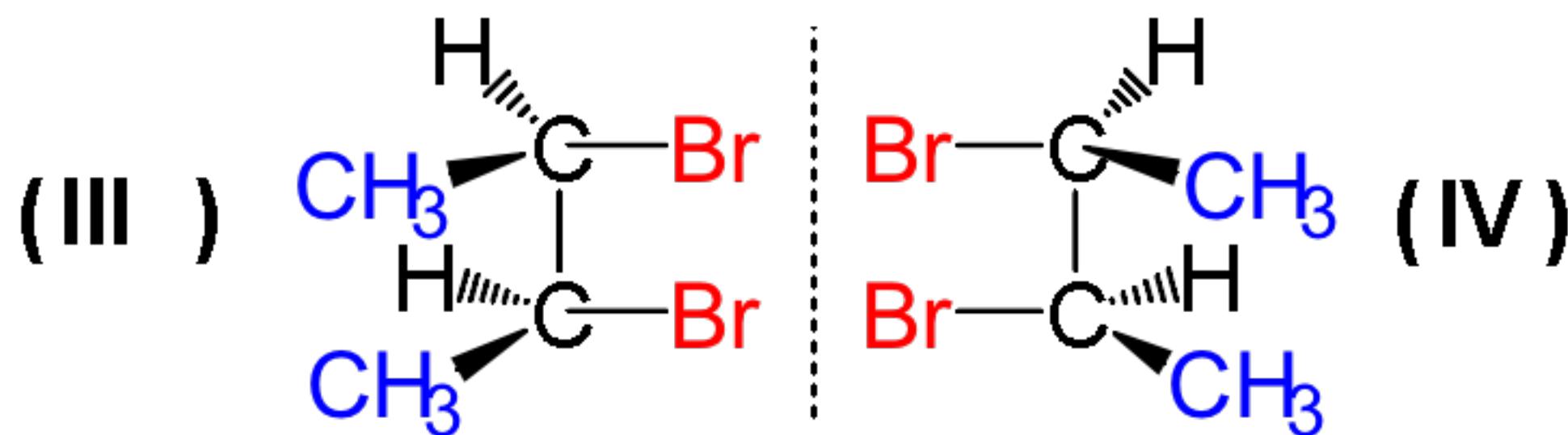
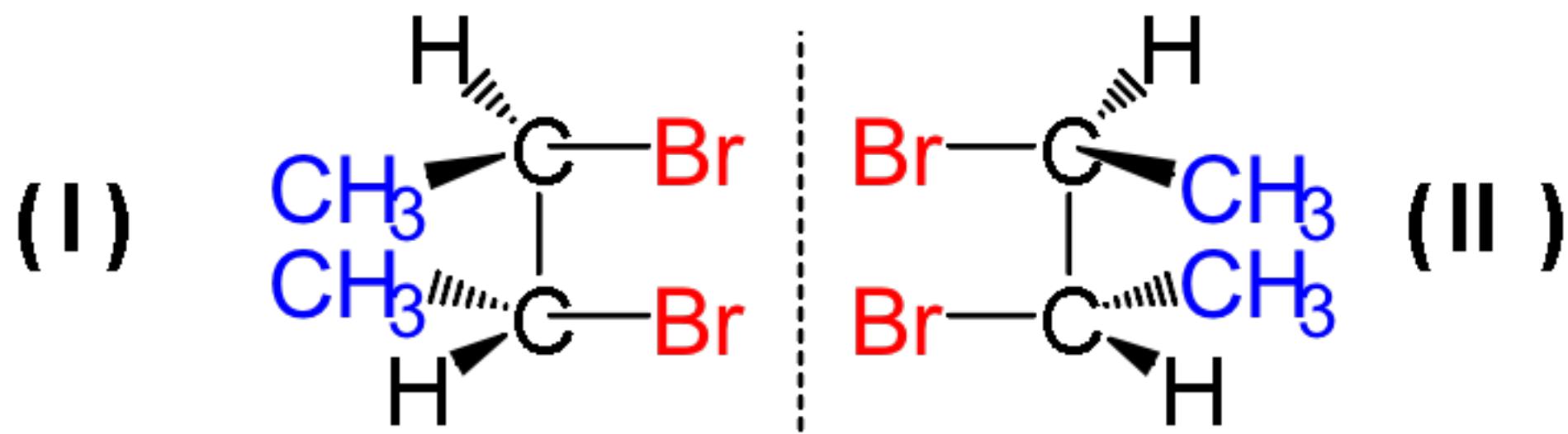
لا تحتوي المركبات ذات المركزين الفراغيين دائمًا على أربعة متصاوغات فراغية ($2^2 = 4$) لأن بعض الجزيئات غير كيرالية (ليست كيرالية)، على الرغم من احتواها على مراكز فراغية



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

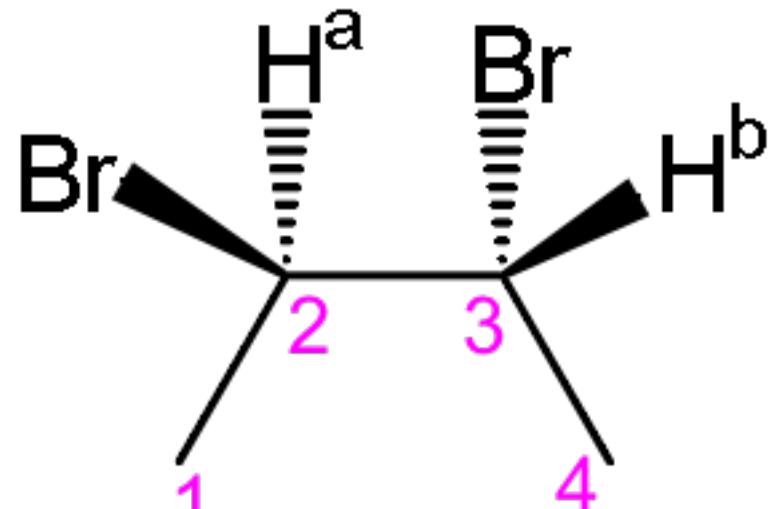


- ❖ (I) & (III), (II) & (III) are diastereomers
- ❖ Only 3 stereoisomers:
 - (I) & (II) {enantiomers}, (III) {meso}

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

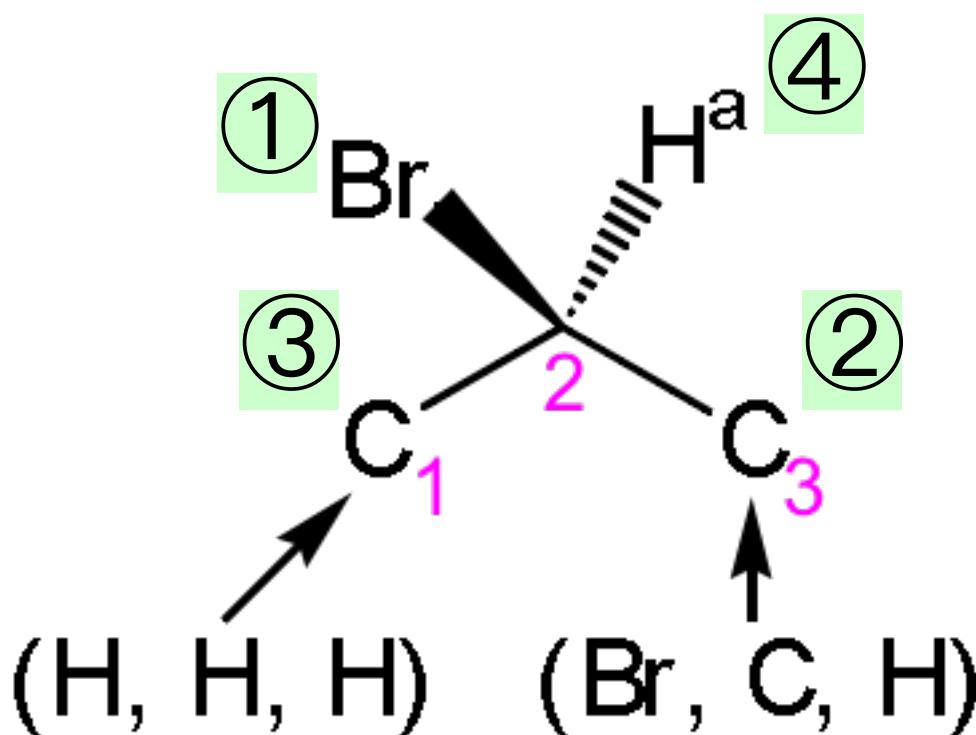
❖ 2,3-Dibromobutane

حدد كل جزء لحال



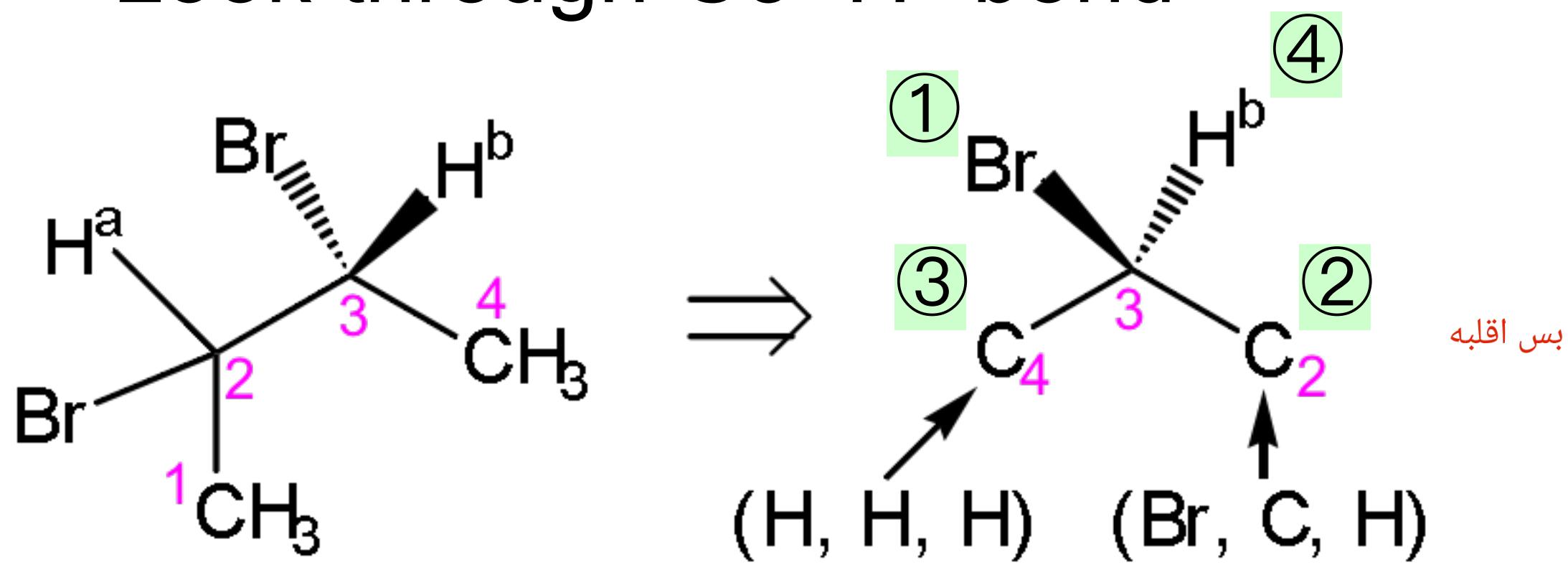
- Look through C2–H^a bond

C2: (R) configuration



- Look through C3–H^b bond

هون بدناره عشان ال H



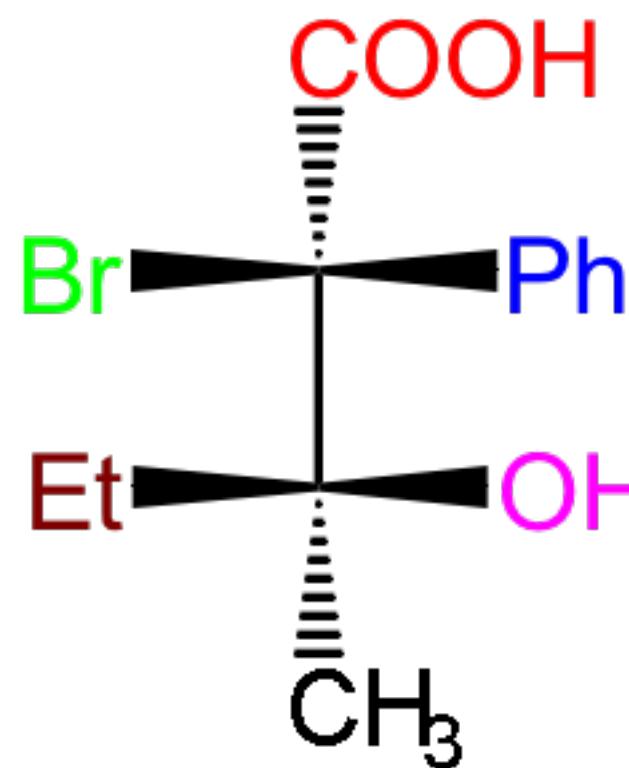
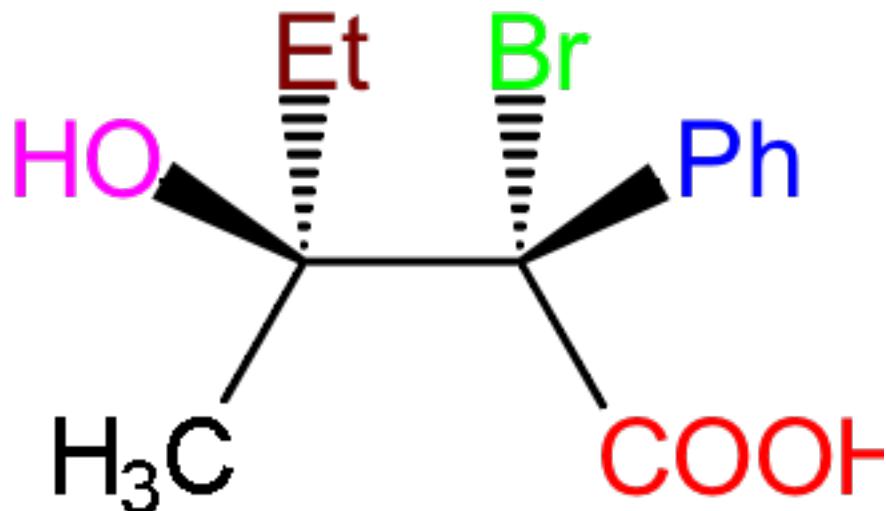
C3: (R) configuration

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

11. Fischer Projection Formulas

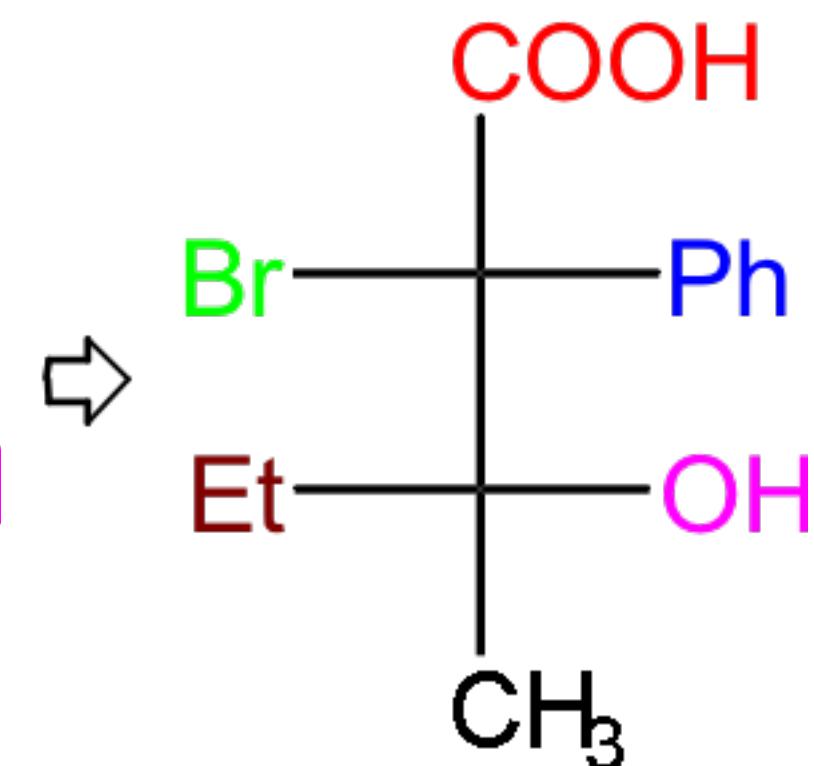
من 3D الى 2D

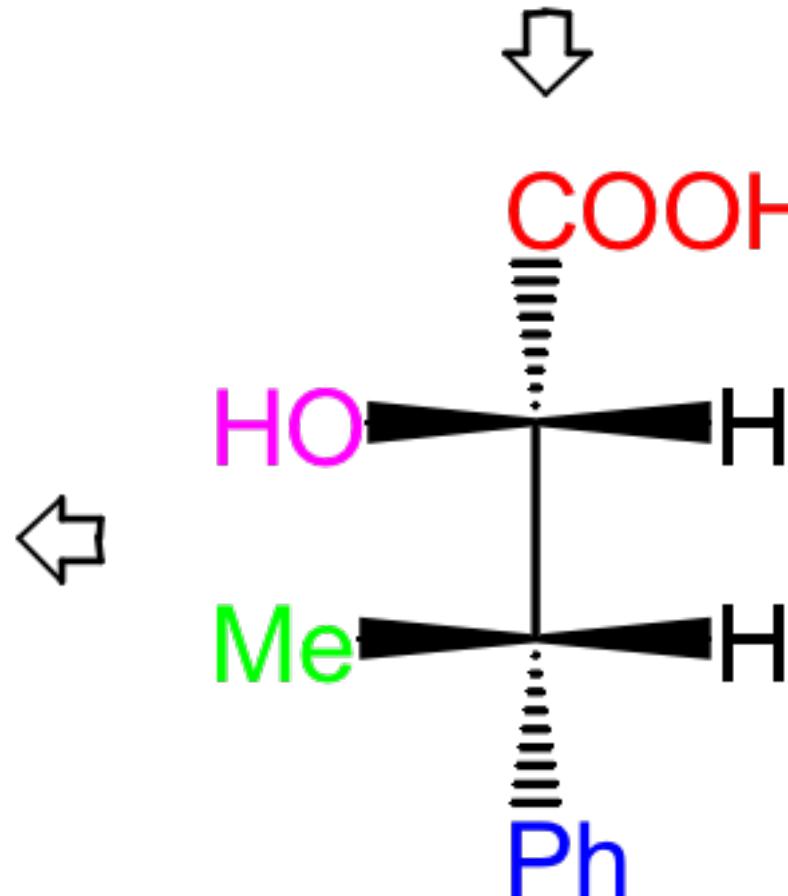
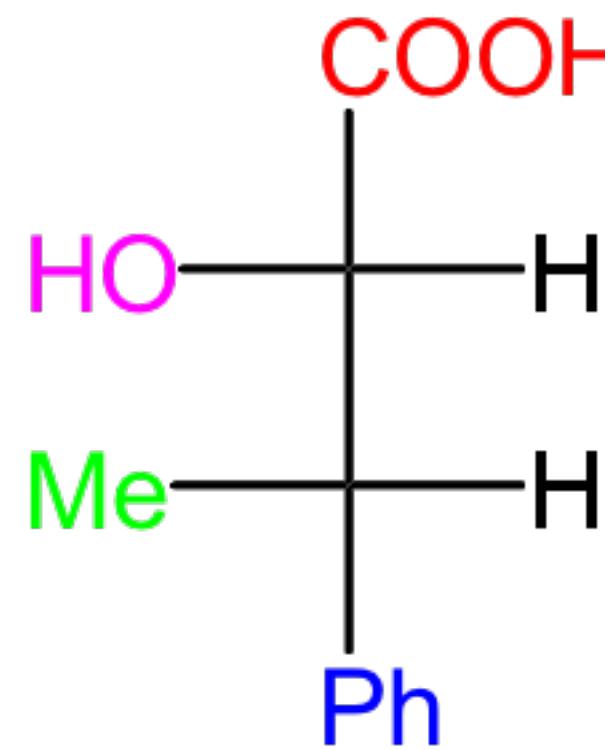
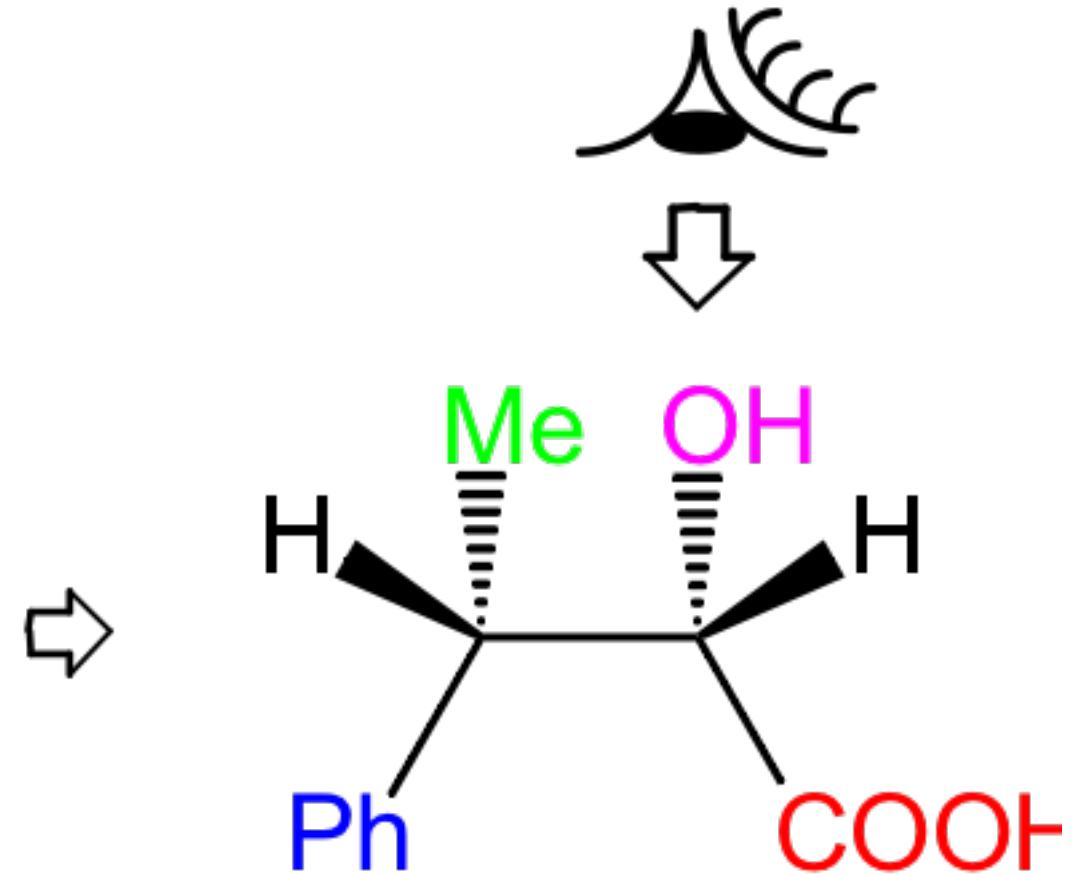
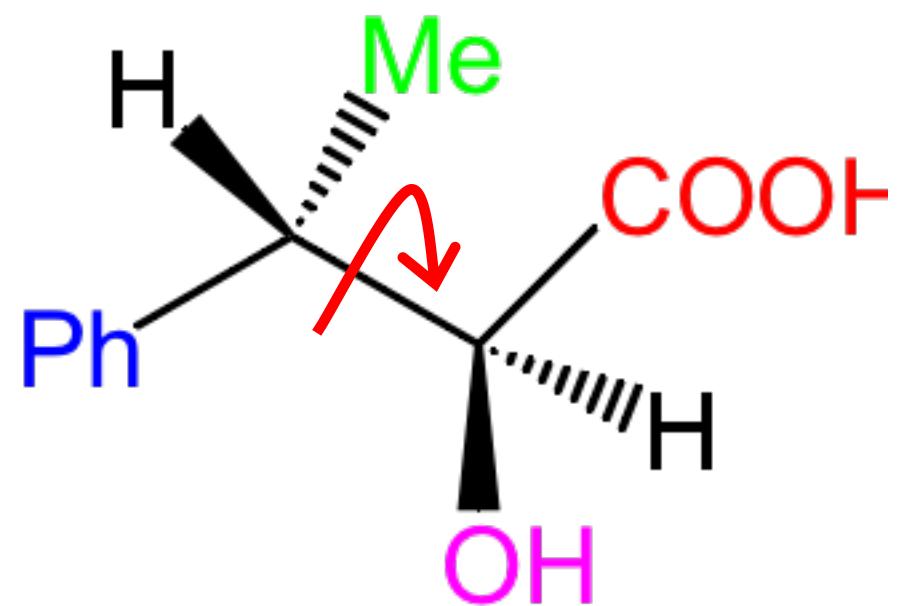
11A. How To Draw and Use Fischer Projections



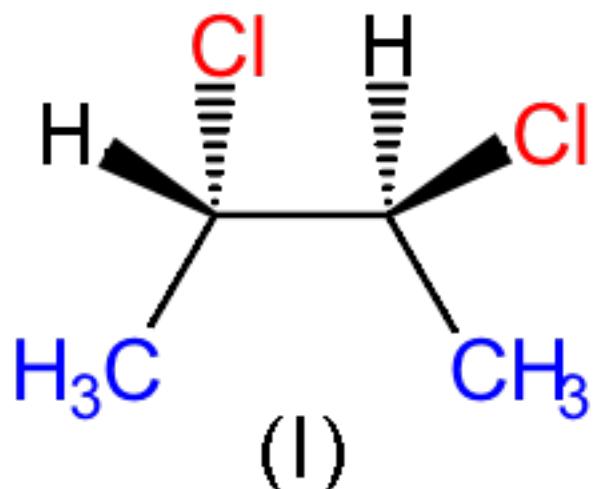
المقطوع على اليسار
الي بشكل مثلث على اليمين
الخطوط العاديّة فوق وتحت

Fischer
Projection

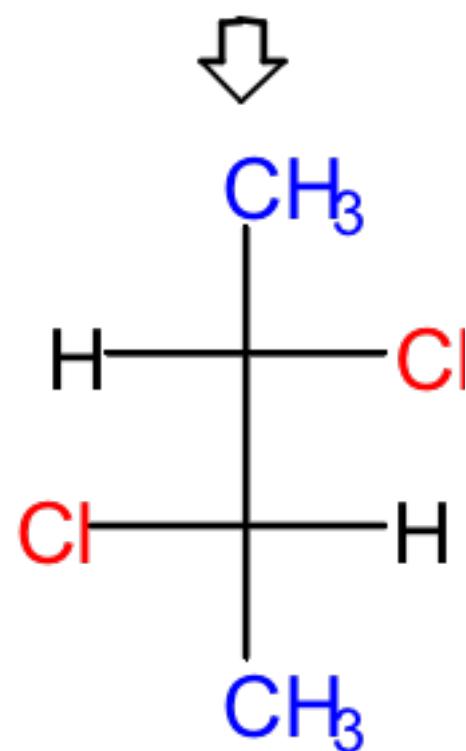




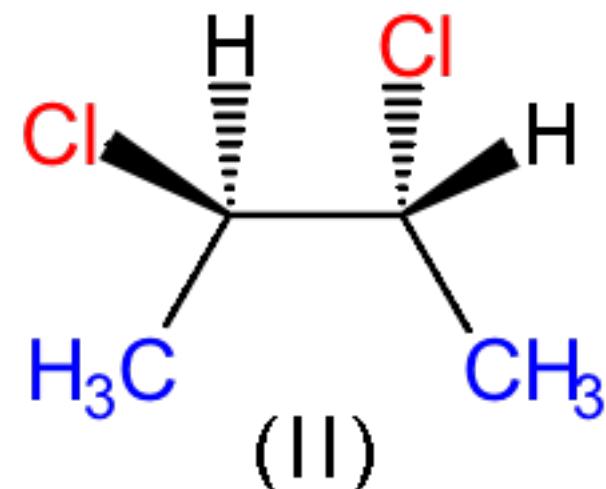
Fischer
Projection



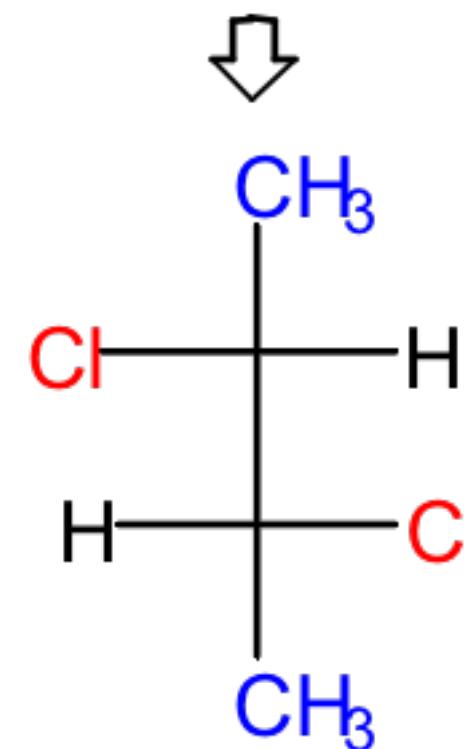
(2S, 3S)-Dichlorobutane



يعني بقدر تستخد هذه طريقة
الرسم حتى نتعرف على العلاقة



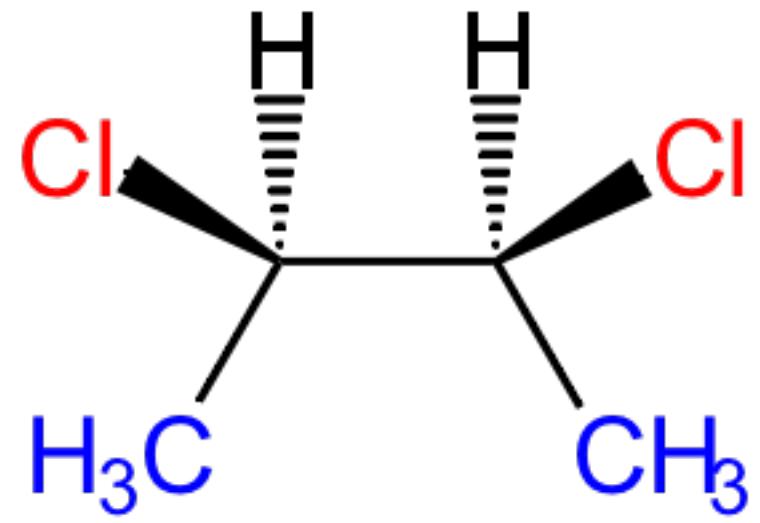
(2R, 3R)-Dichlorobutane



enantiomers

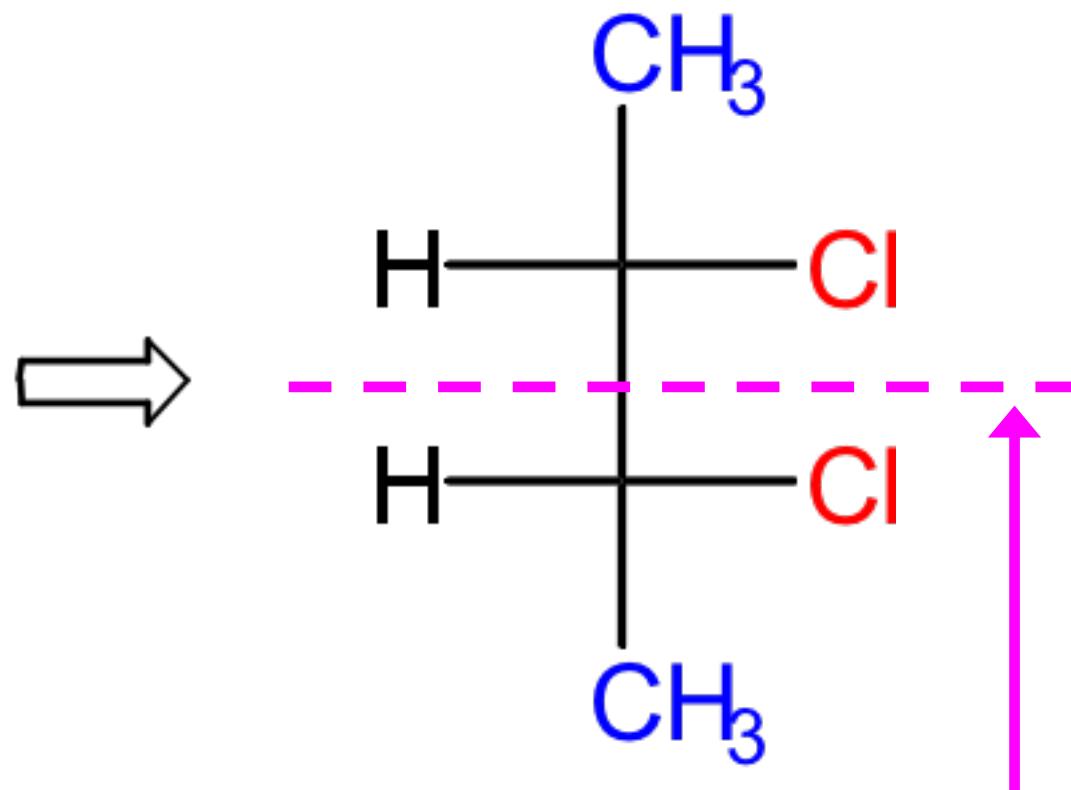
mirror

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



(III)

(2S, 3R)-Dichlorobutane

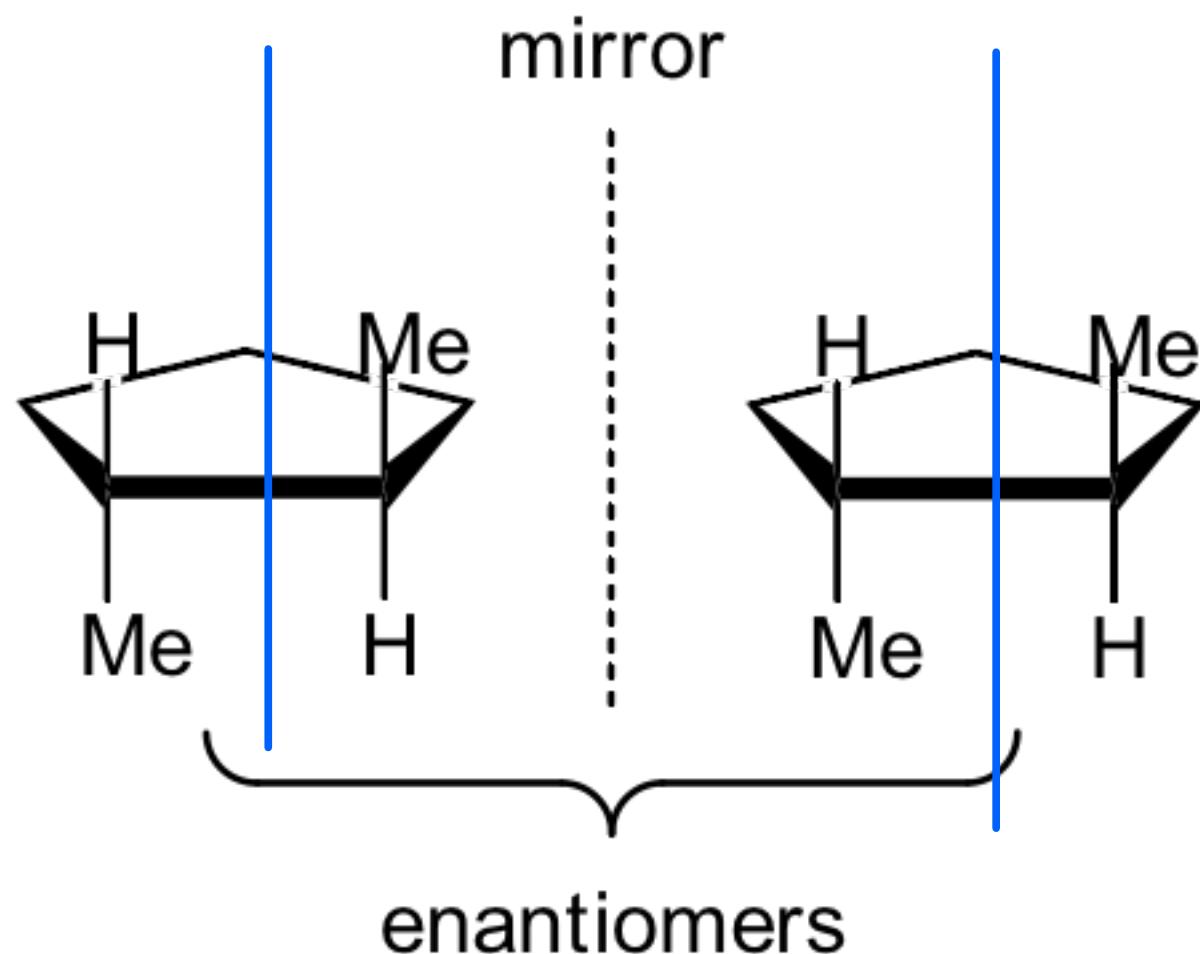


Plane of symmetry

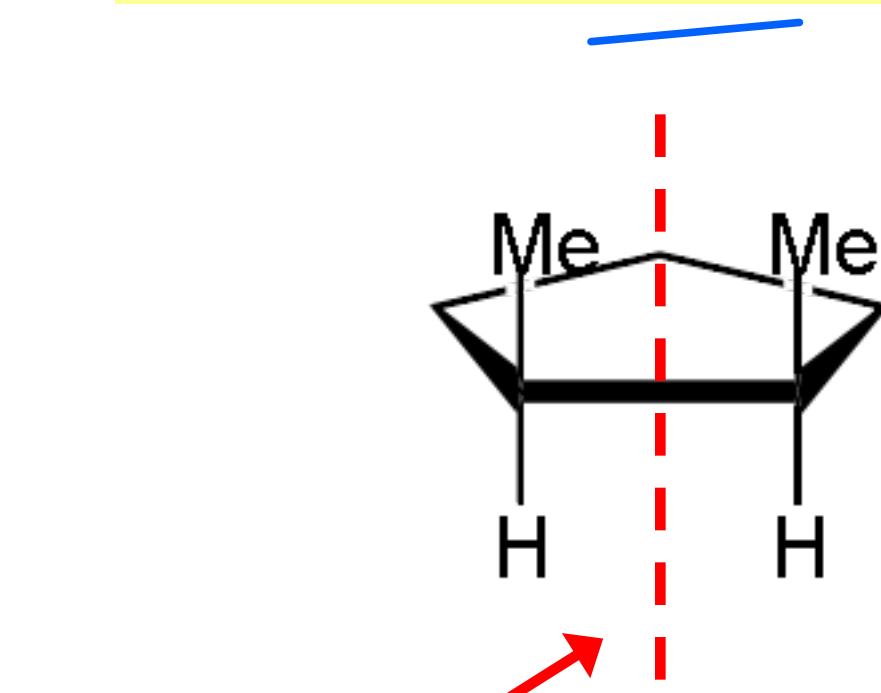
- ❖ (III) is achiral (a meso compound)
- ❖ (III) and (I) are diastereomers to each other

12. Stereoisomerism of Cyclic Compounds

بس الأمثلة يلي بالسلайдات قالت الدكتورة



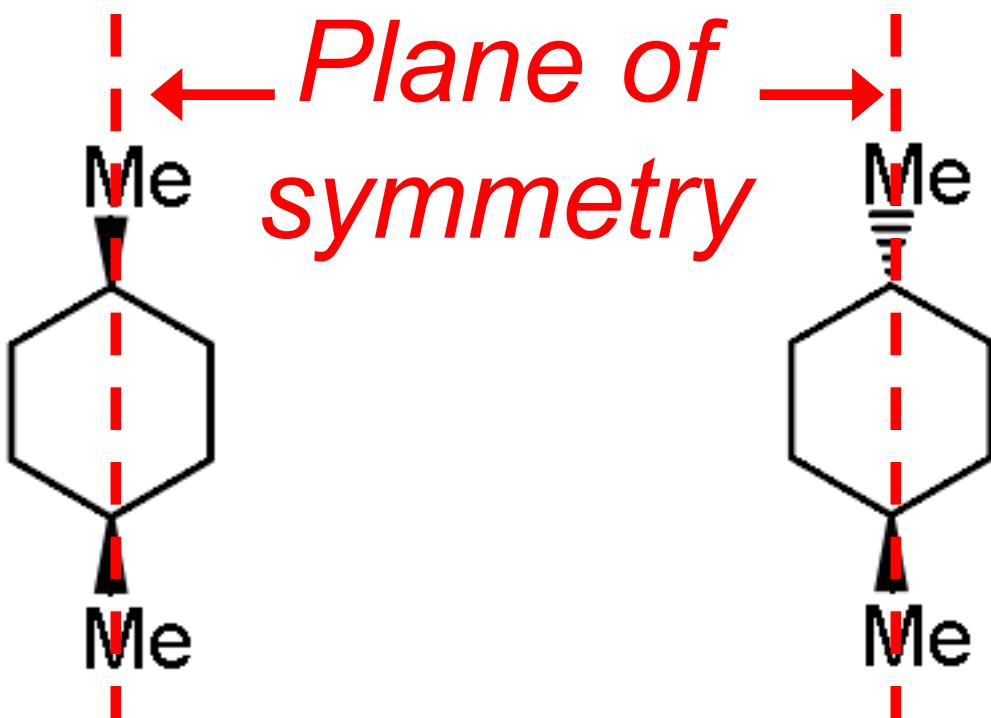
a meso compound
achiral



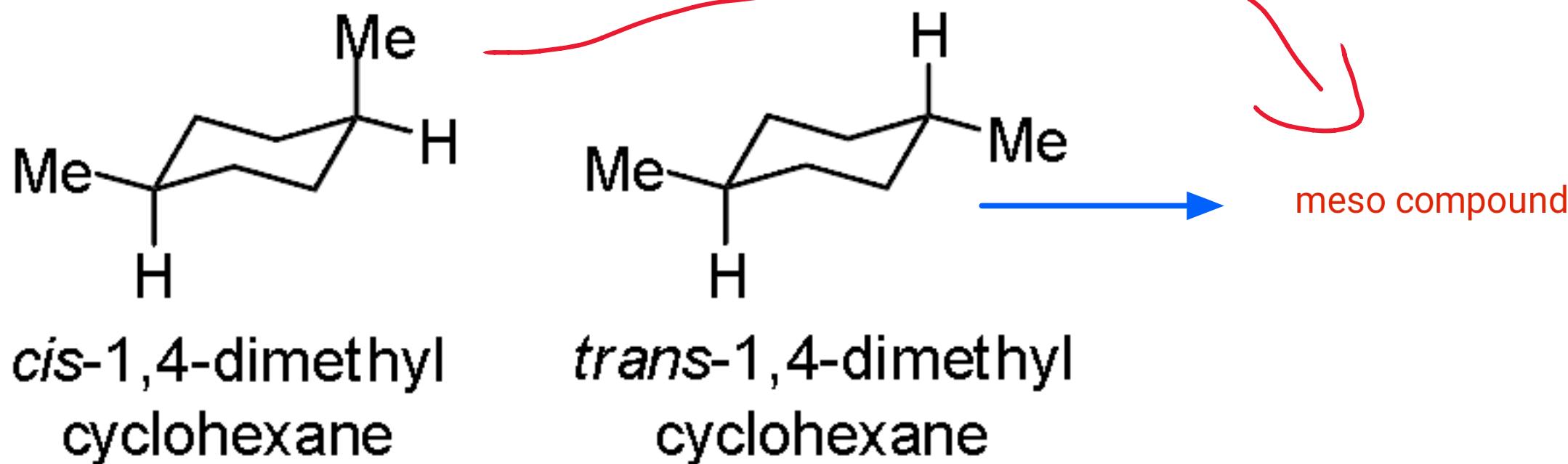
Plane of symmetry

12A. Cyclohexane Derivatives

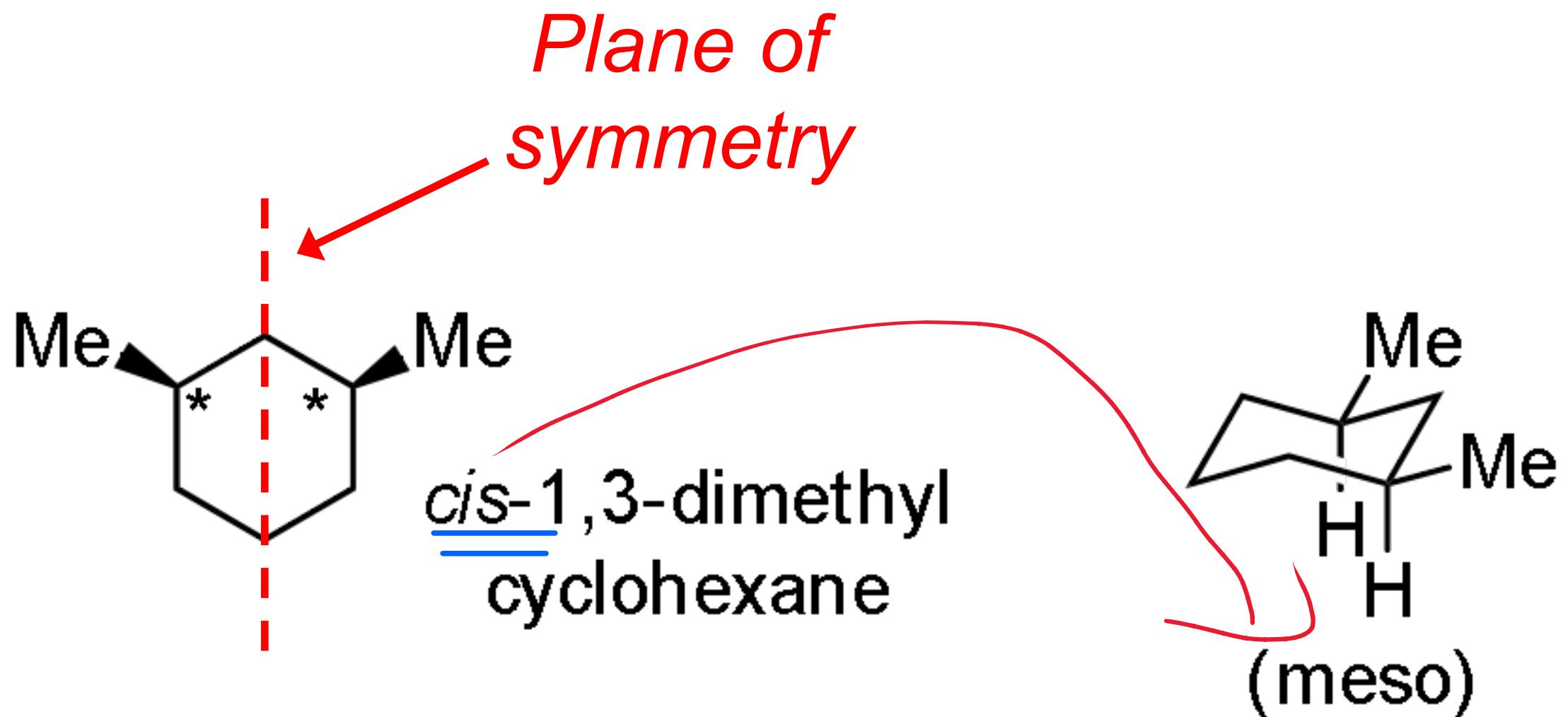
❖ 1,4-Dimethylcyclohexane



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



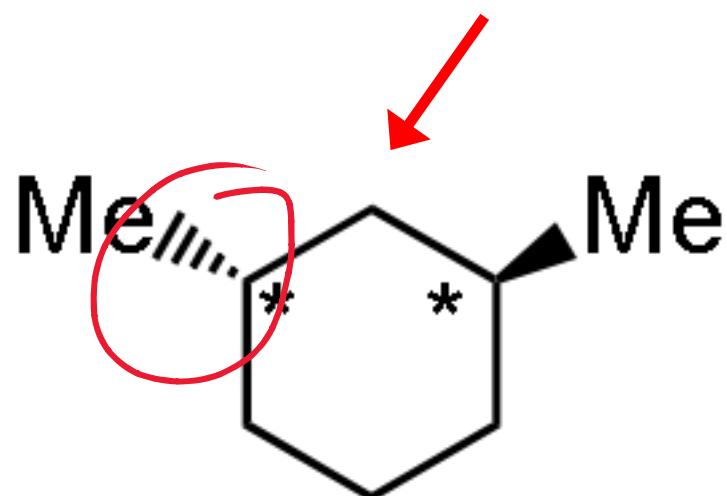
❖ 1,3-Dimethylcyclohexane



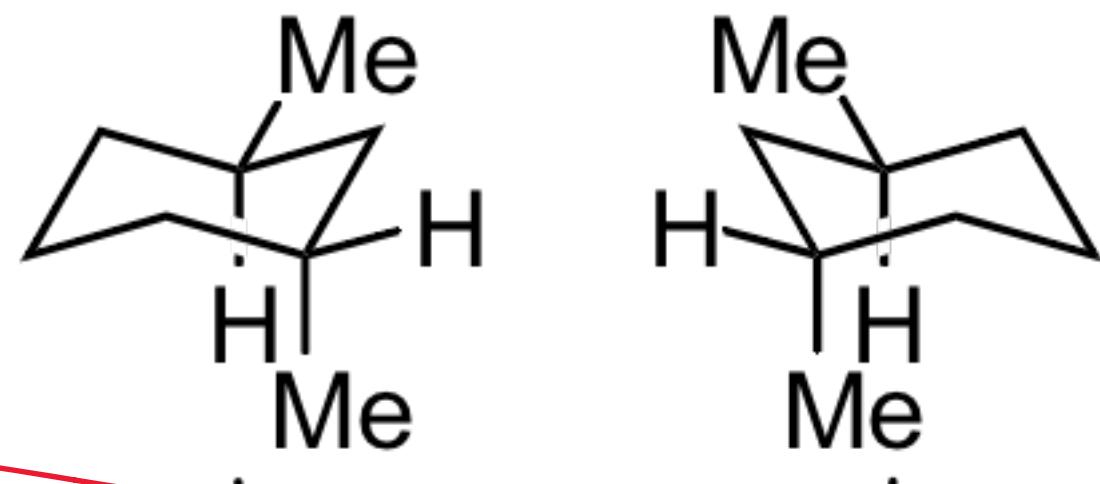
- *cis*-1,3-Dimethylcyclohexane has a plane of symmetry and is a meso compound

❖ 1,3-Dimethylcyclohexane

NO plane of symmetry



trans-1,3-dimethyl
cyclohexane



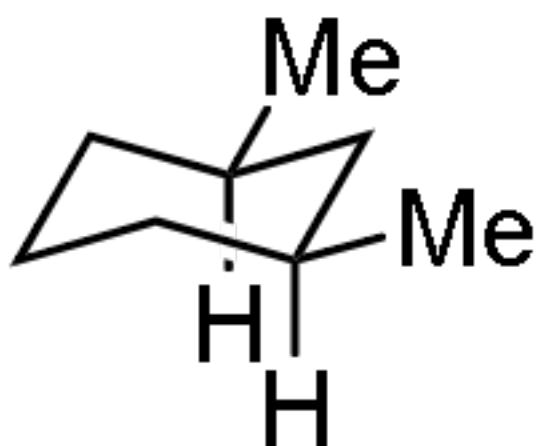
enantiomers

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

❖ 1,3-Dimethylcyclohexane

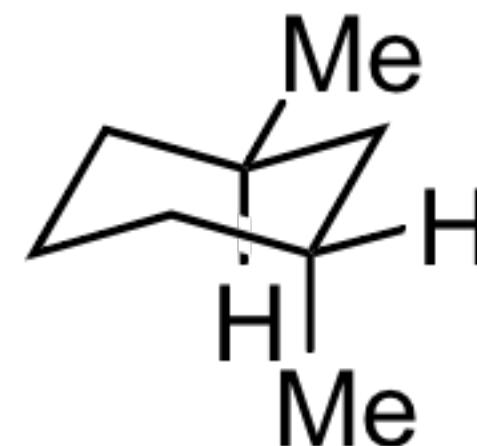
- Has two chirality centers but only three stereoisomers

cis-1,3-dimethyl
cyclohexane

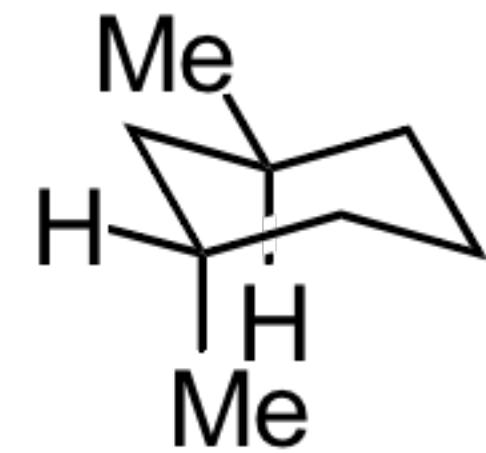


(meso)

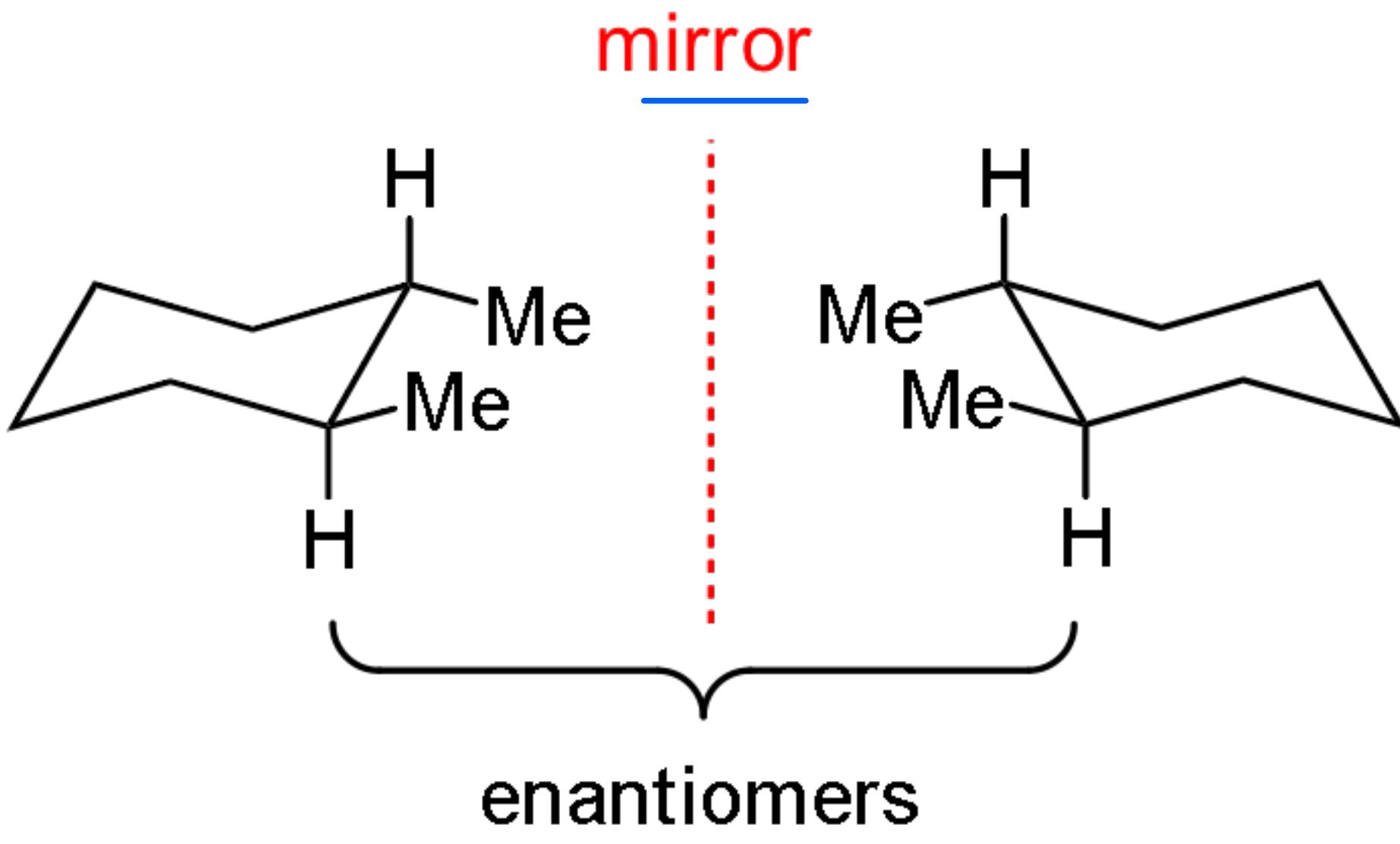
trans-1,3-dimethyl
cyclohexane



enantiomers



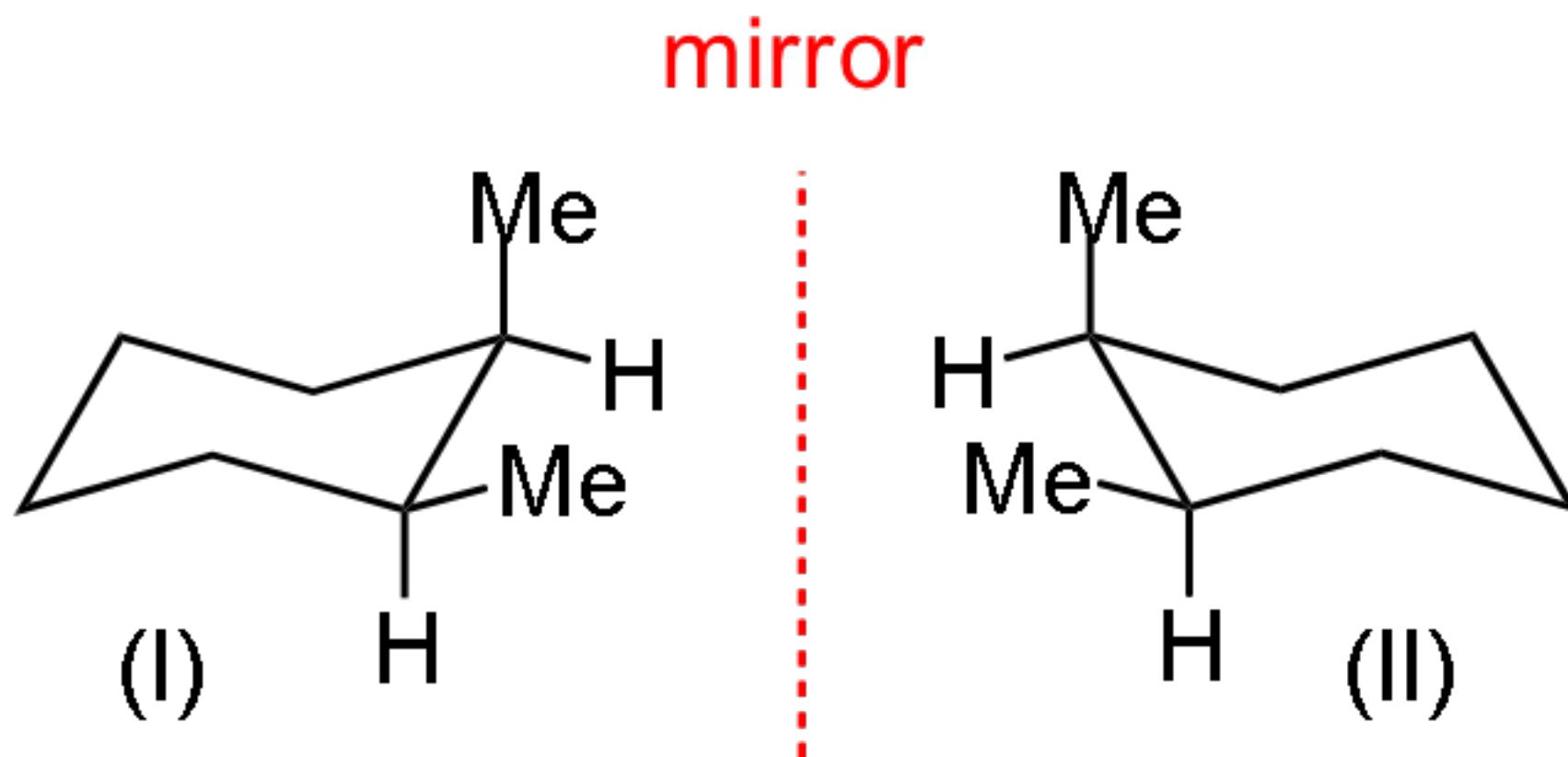
❖ 1,2-Dimethylcyclohexane



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

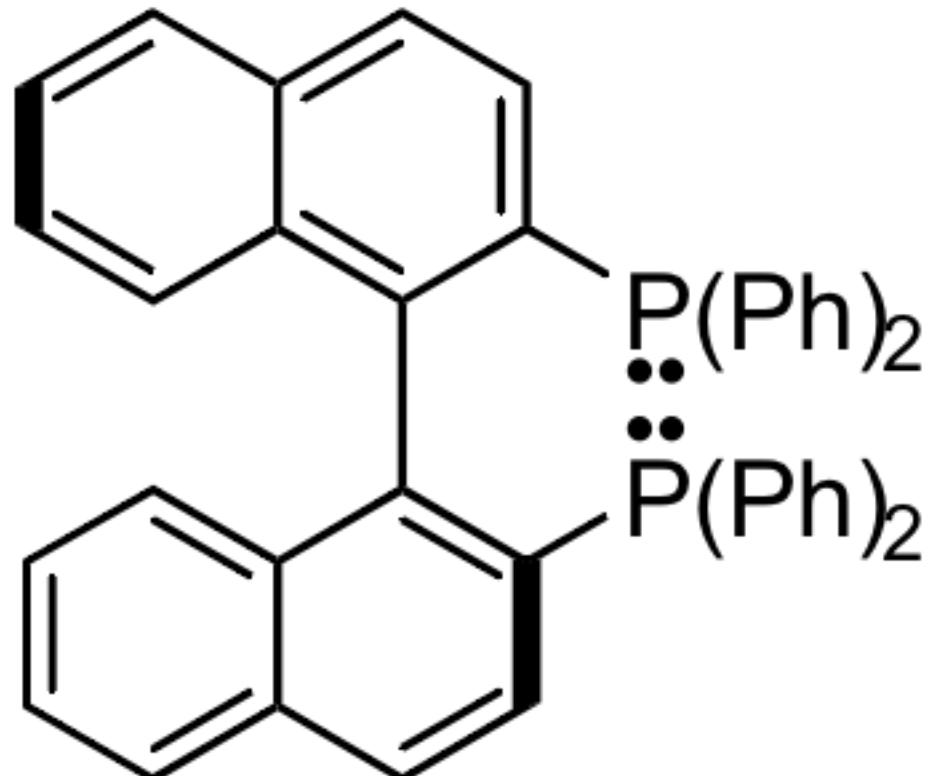
❖ 1,2-Dimethylcyclohexane

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



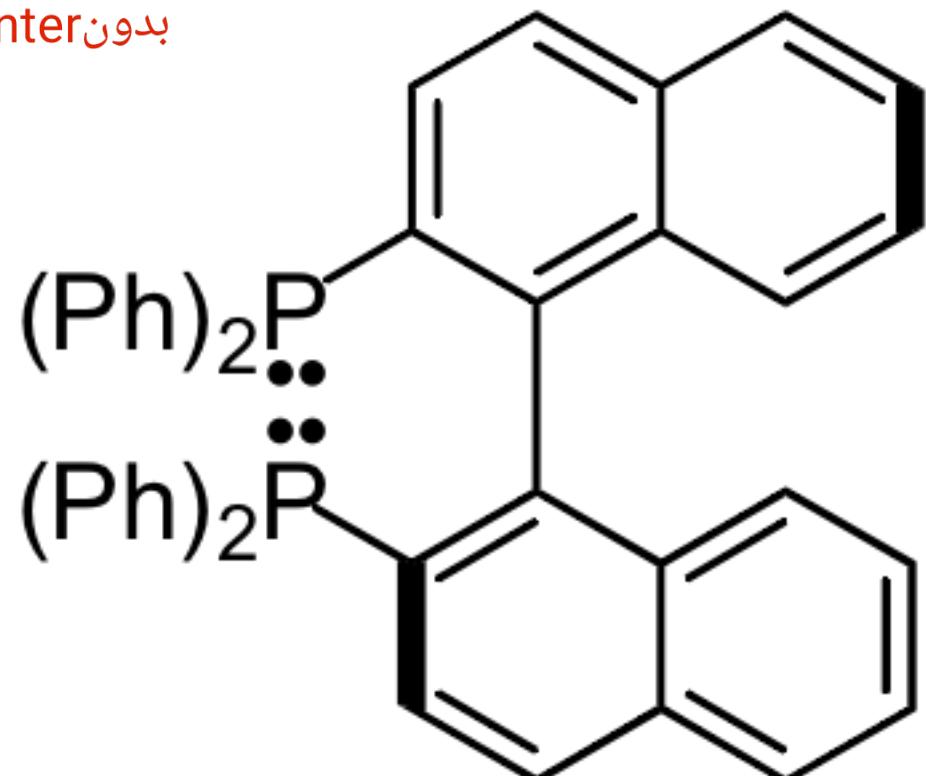
- (I) and (II) are enantiomers to each other

13. Chiral Molecules That Do Not Possess a Chirality Center



(S)-BINAP

chirality center
بدون

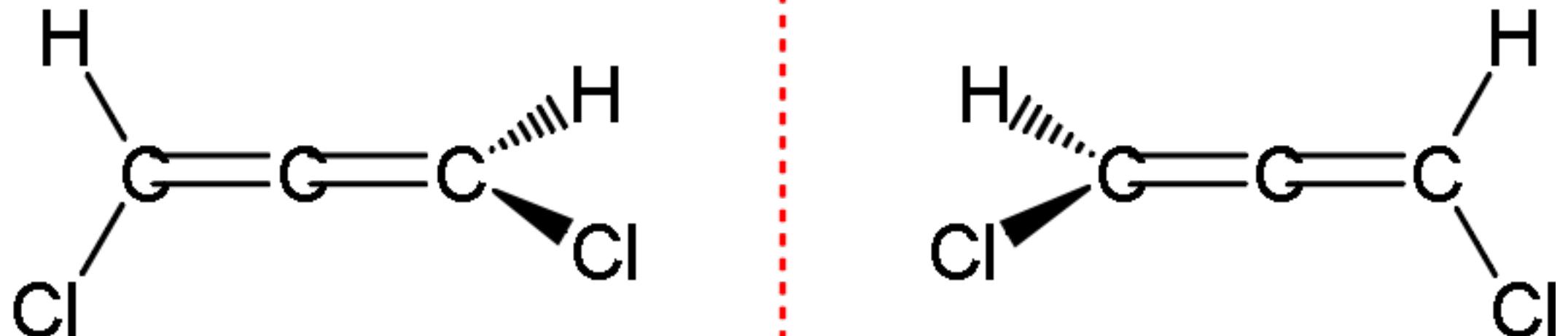


(R)-BINAP

enantiomers

cumulated double bond

mirror



enantiomers