Pharmaceutical Organic Chemistry-1

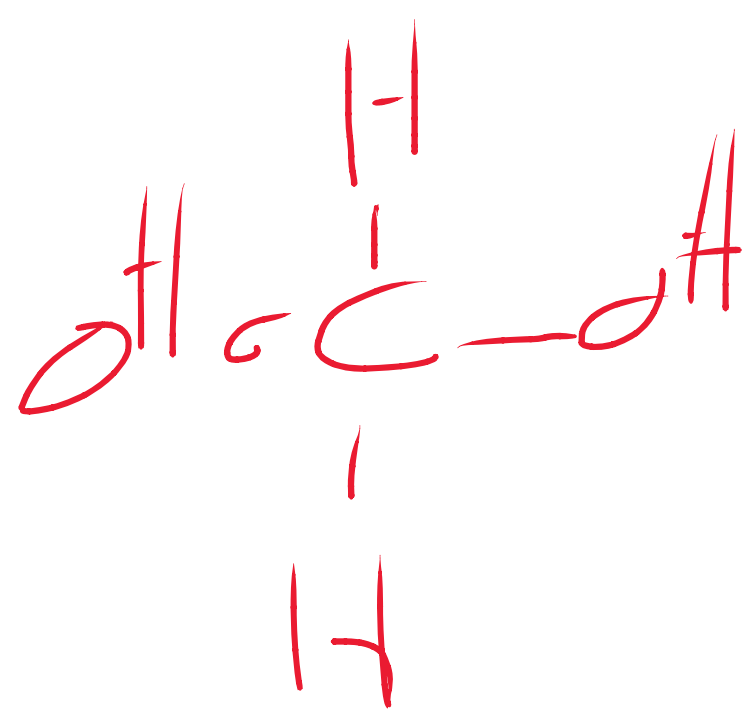
Chapter-5: Stereoisomerism

الفصل-٥: التماكب الفراغي

Chirality & Stereochemistry

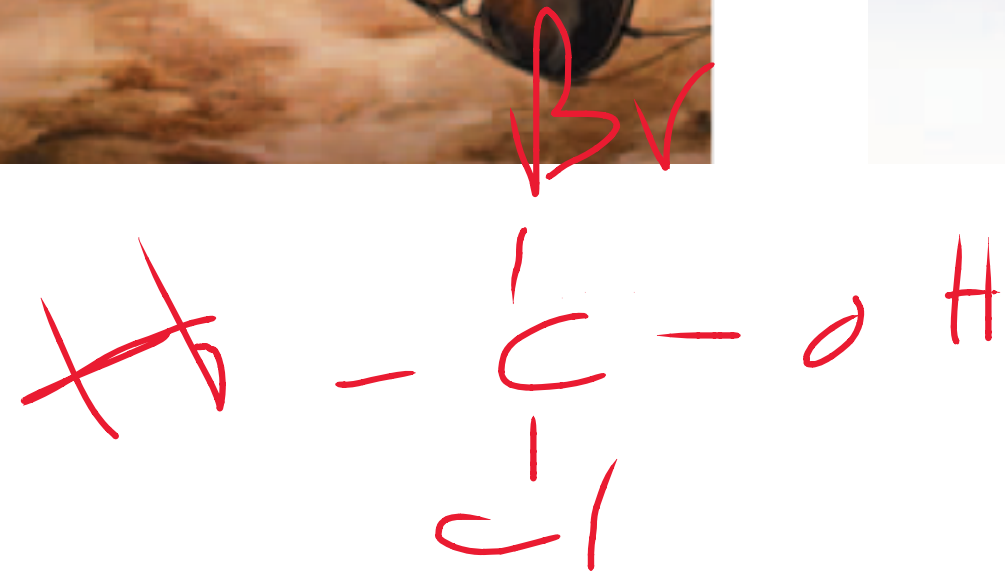
- An object is ***achiral*** (not chiral) if the object and its mirror image are identical

بتكون الكربونه مش مرتبطه
باربع مجموعات مختلفه تماما



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

الكربونه بتكون مرتبطه باربعه
مجموعات مختلفه تماما



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

1. Isomerism: Constitutional Isomers & Stereoisomers

1A. Constitutional Isomers

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

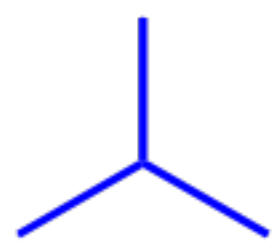
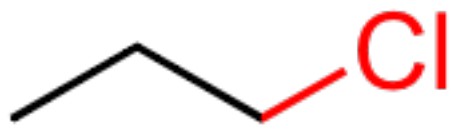
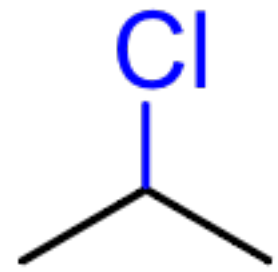
- **Isomers**: different compounds that have the same molecular formula

- **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

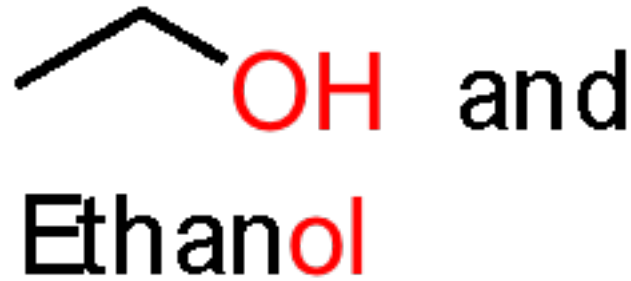
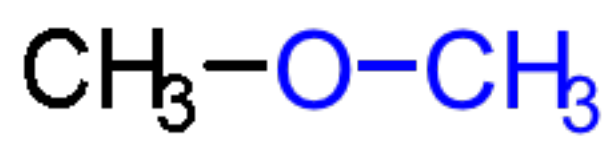
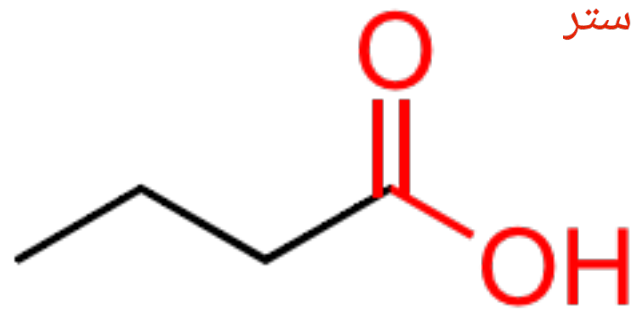
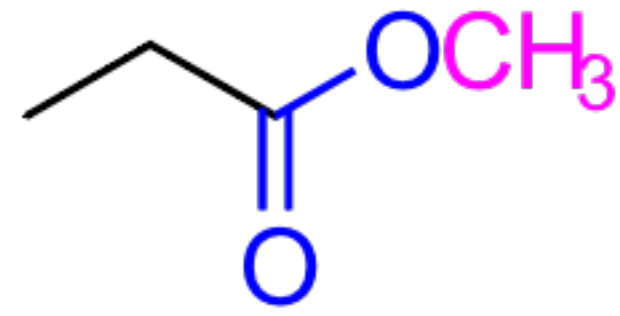
❖ Examples

what is the relationship السؤال بيجي
between these compounds

Molecular Formula		Constitutional Isomers		
	هون الاثنين نفس ال الصيغه الجزيئيه ولكن بيختلفوا في التفرع او ترتيب الذرات			
C_4H_{10}		Butane	and	 2-Methylpropane
C_3H_7Cl	 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
C_2H_6O	 and  Ethanol Methoxymethane
$C_4H_8O_2$	نكرر نفس الصيغه الجزيئيه ولكن اختلف بالمجموعه الوظيفيه بحيث الاول حمض كربوكسيلي والثاني استر  and  Butanoic acid Methyl propanoate

1B. Stereoisomers

يعني فعليا على الورق هم متشابهين تماما ولكن بيختلفوا فقط في ترتيبهم في الفراغ اما هم نفس الشكل ونفس الصيغه الجزيئيه 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 nonsuperposable mirror images of each other

chiral compounds

  - **Diastereomers** – stereoisomers whose molecules are not mirror images of each other

الاسم الثاني

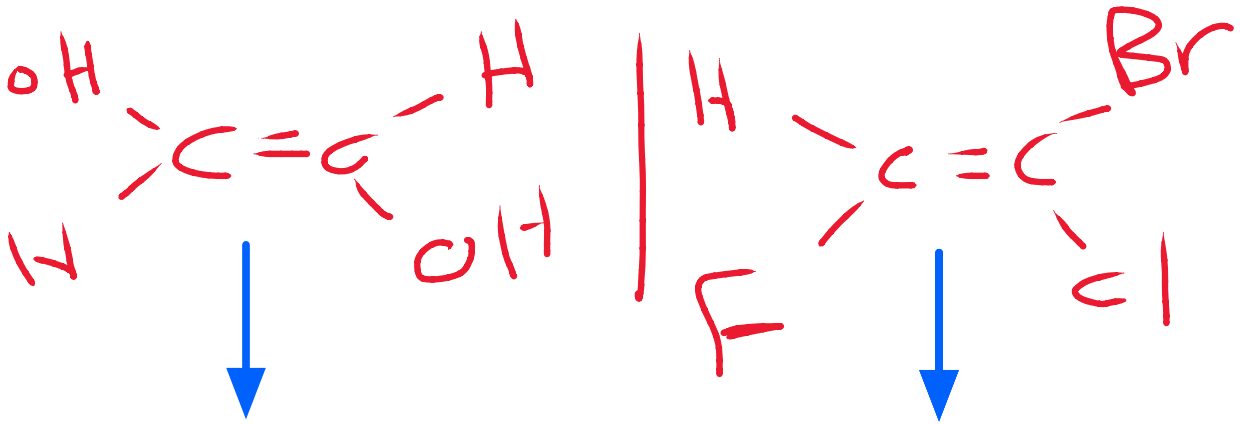
achiral compounds

geometrical isomers

شويه تذكير

cis and trans compounds :

لازم يكون على الاقل عندك 2 هايدروجين عشان اسميه هذه التسميه



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

هذا بسميه trans
(على طريقة ال cis و trans)

هذا بسميه E
(على طريقة E and Z)

E and Z compounds:

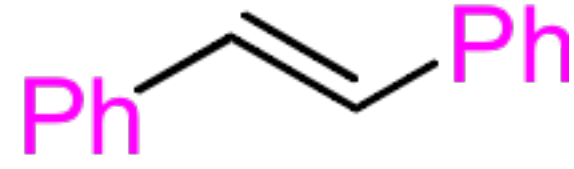
ال E بتكون الذرات ذات ال MW الاعلى على الاتجاه المعاكس و ال Z العكس

- Geometrical isomers (*cis* & *trans* isomers) are:
  - *Diastereomers*

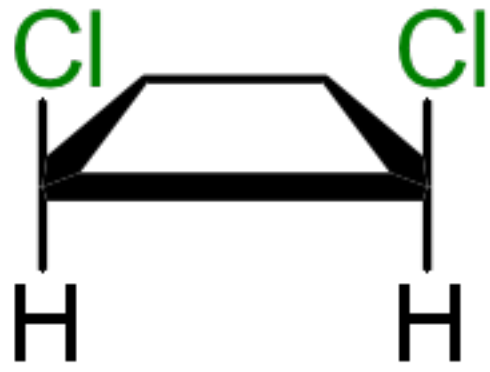
e.g.

(cis)

and

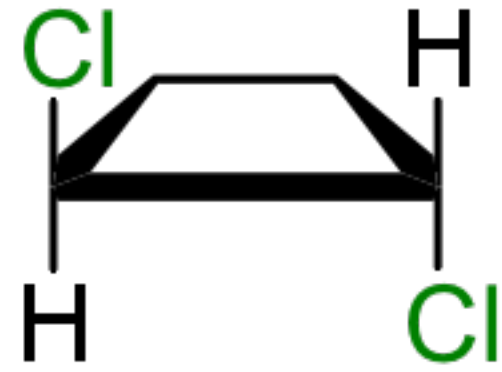


(trans)



(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

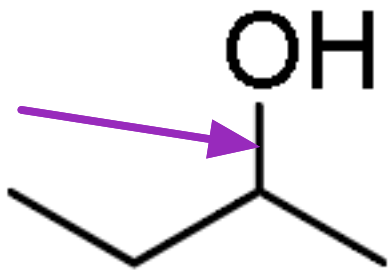
- Enantiomers occur only with compounds whose molecules are **chiral**
- A chiral molecule is one that is **NOT** superposable on its mirror image
- The relationship between a chiral molecule and its mirror image is one that is ***enantiomeric***. A chiral molecule and its mirror image are said to be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

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)

على مستوى الصفحه



(2-Butanol)

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

(I)

نحو المشاهد
(طالعه لبرا)

(II)

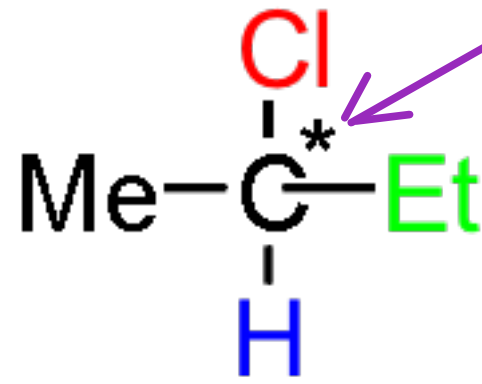
بعيد عن المشاهد
(يعني لورا)

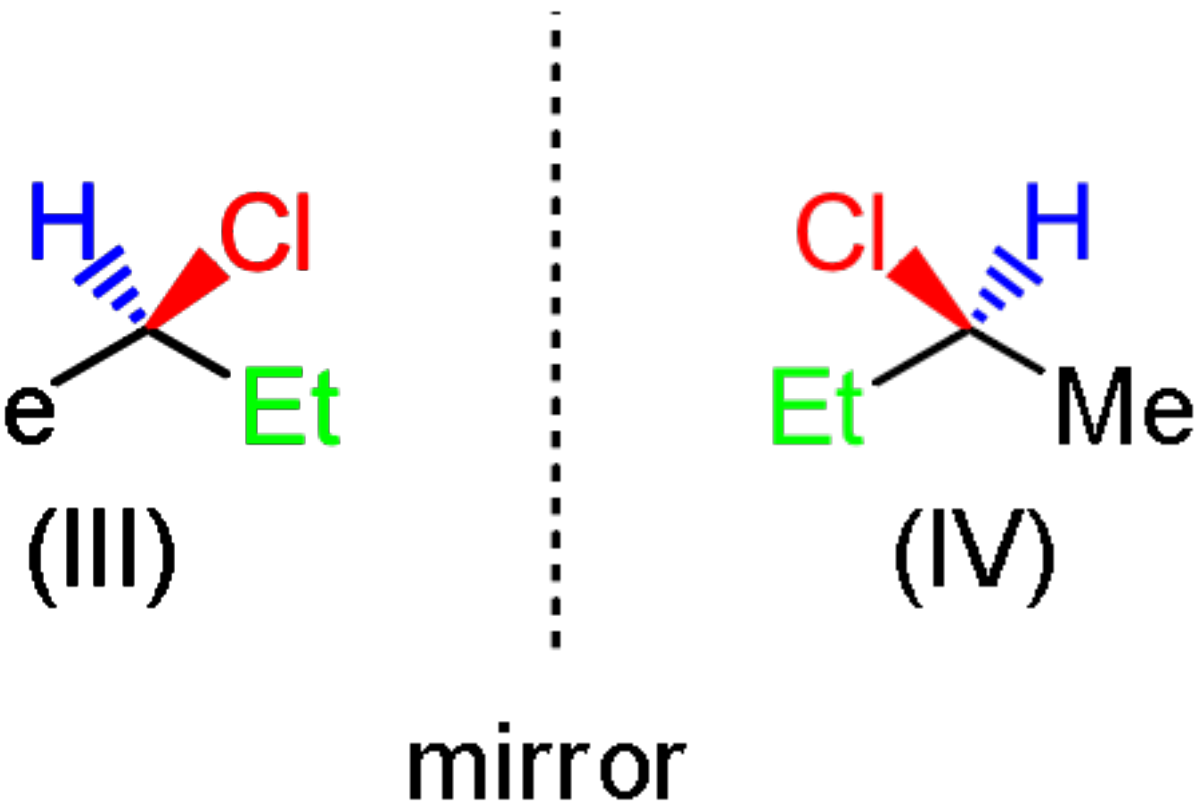
3. A Single Chirality Center Causes a Molecule to Be Chiral

- 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 (*)

هذه الاشارة بتدل
انه المركب chiral

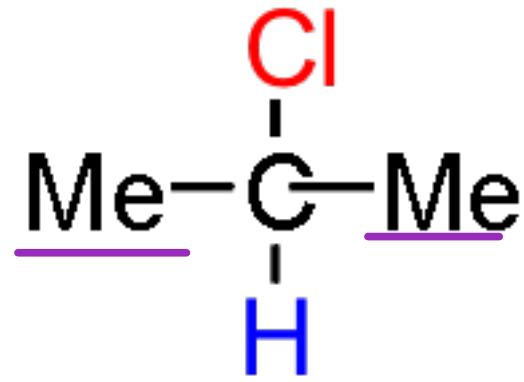
هذول بنعتبرهم
enantiomers



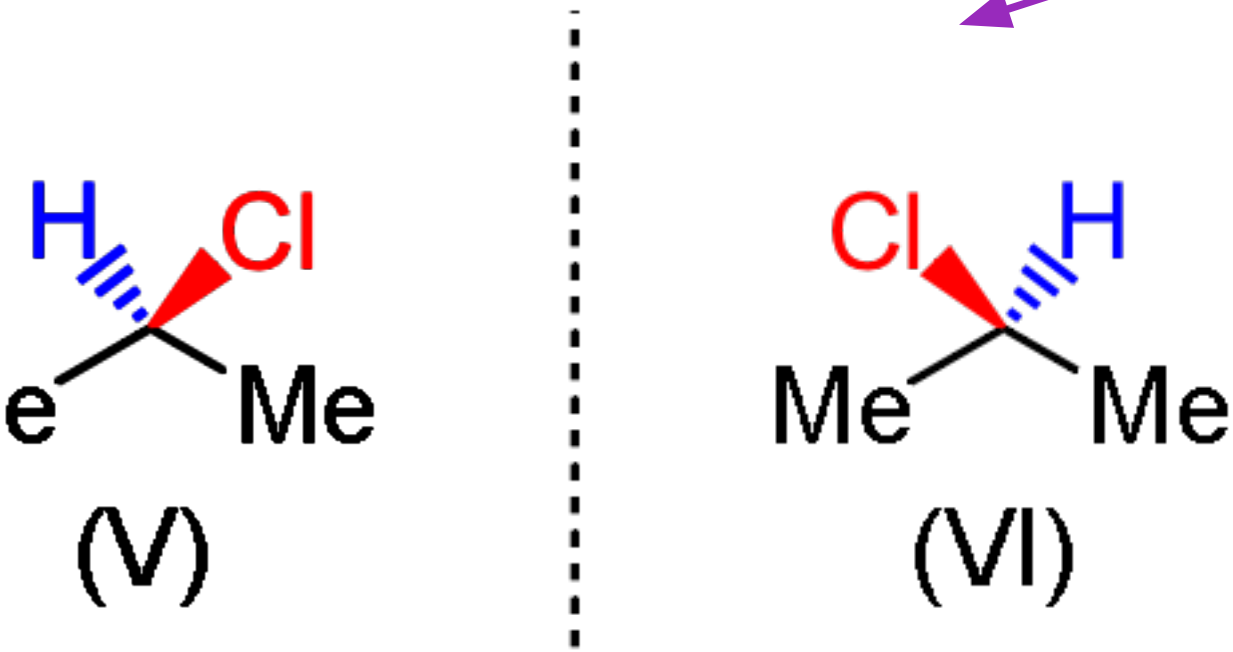


(III) and (IV) are nonsuperposable mirror images of each other

مو كلهم مختلفين لذلك
بنعتبره achiral



not enantiomers



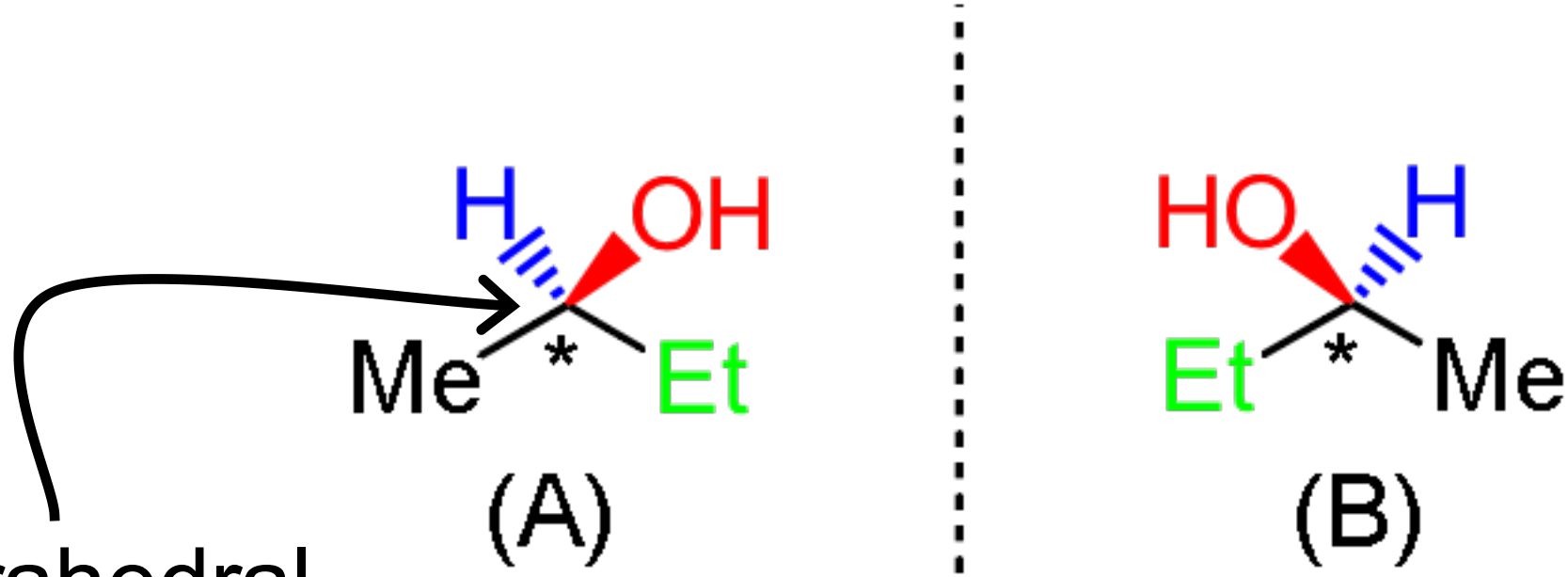
(V) and (VI) are superposable

⇒ not enantiomers ⇒ **achiral**

3A. Tetrahedral vs. Trigonal Stereogenic Centers

مركز رباعي السطوح

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

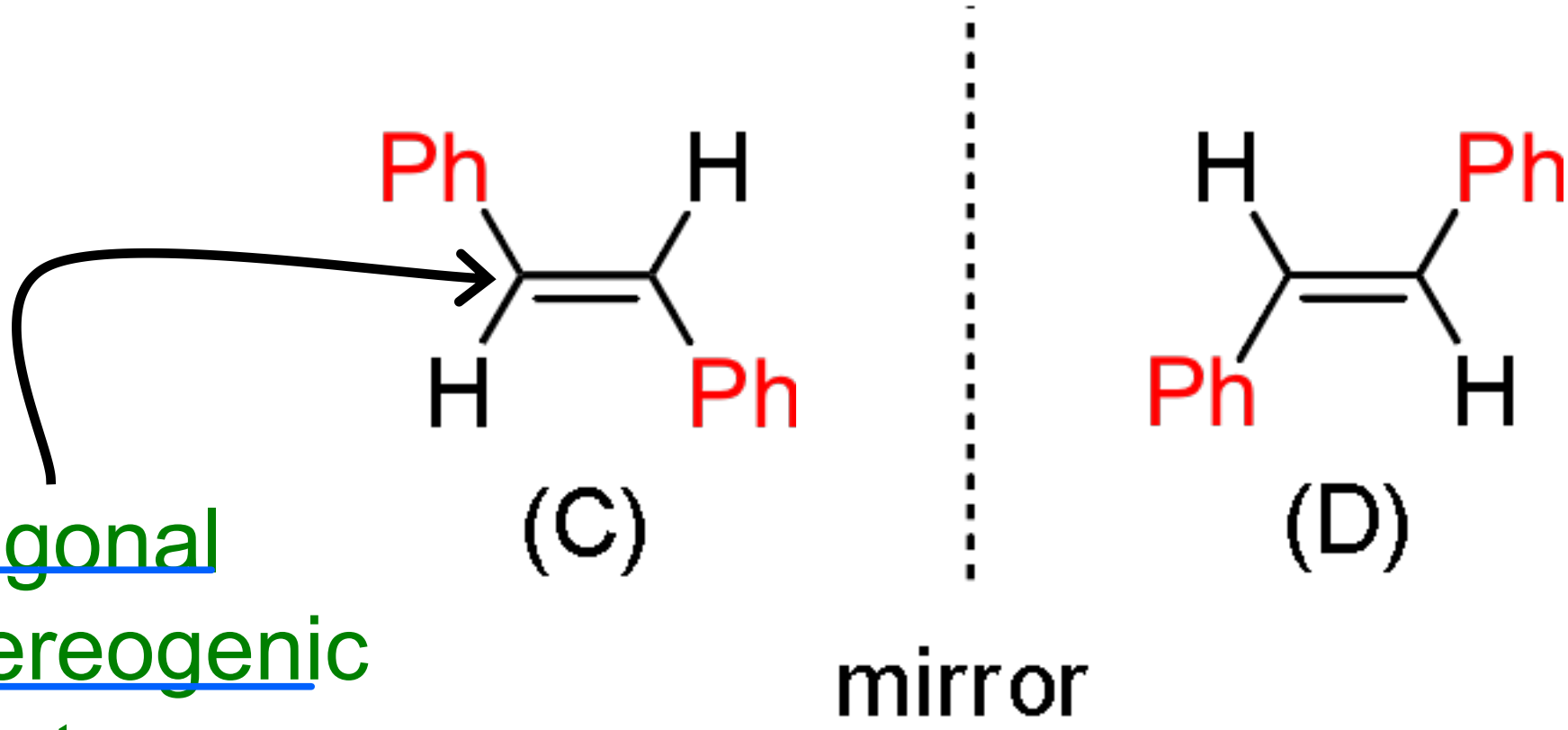


Tetrahedral stereogenic center ⇒ chiral

(A) & (B) are enantiomers

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

ثلاثي السطوح



Trigonal stereogenic center

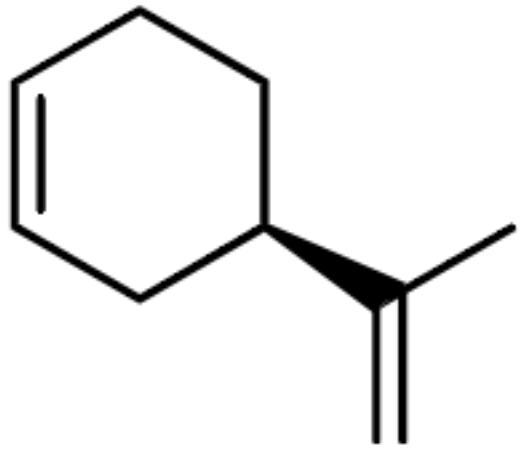
⇒ achiral

Diastereomers

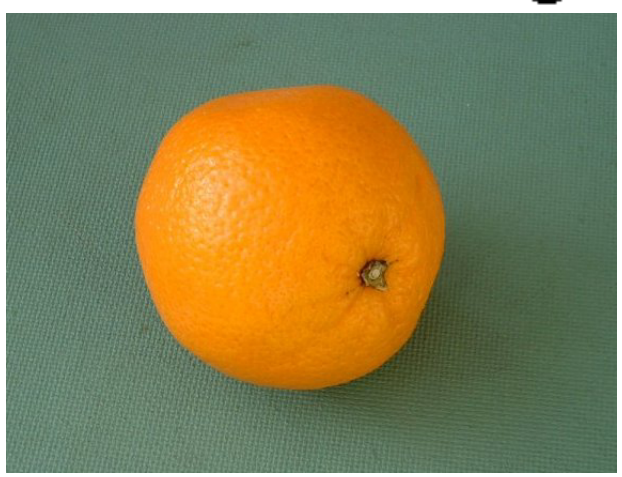
(C) & (D) are identical

4. More about the Biological Importance of Chirality

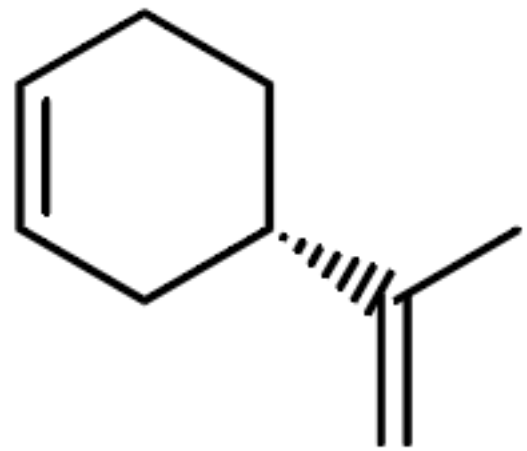
يعني بحرف الضوء ناحية اليمين وممكن نرمز له باشارة ال + او حرف d



(+)-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، وأحيانًا مع عواقب وخيمة أو حتى مأساوية

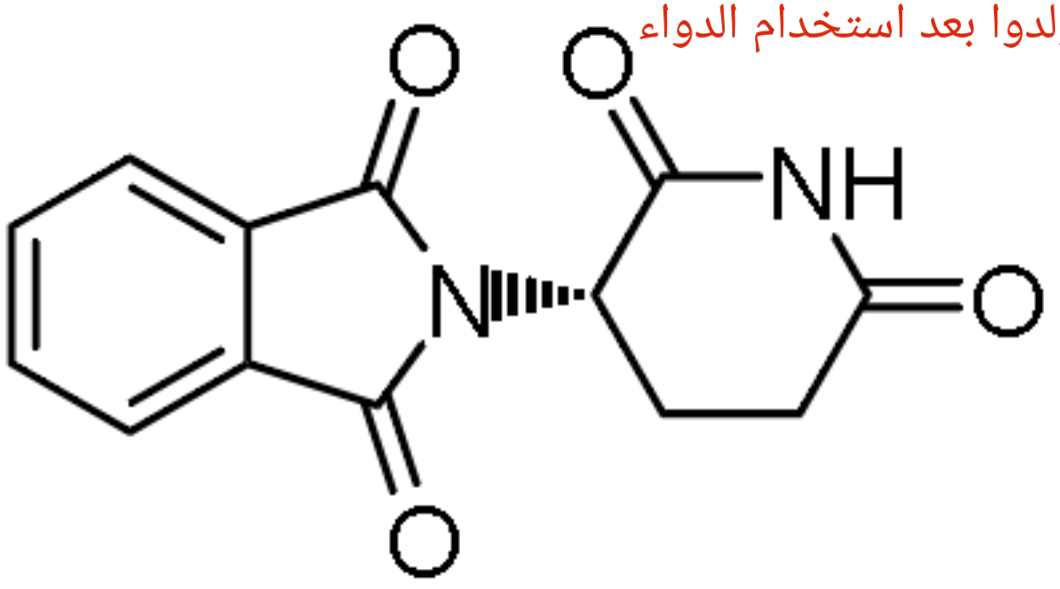
- The activity of drugs containing chirality centers can vary between enantiomers, sometimes with serious or even tragic consequences

- 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

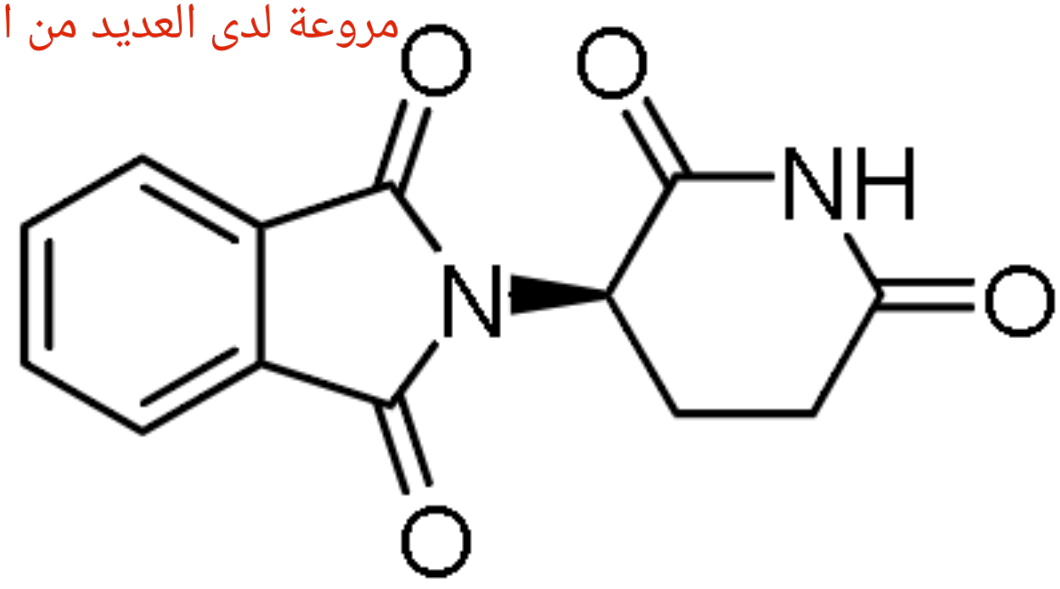
في عام 1963، تم اكتشاف أن الثاليدوميد (الذي يُباع كمزيج من كلا المتماثلين المرآويين) كان سببًا في تشوهات خلقية مروعة لدى العديد من الأطفال الذين ولدوا بعد استخدام الدواء



Thalidomide

(cures morning sickness)

ميز اي واحد الضار
واي واحد النافع



enantiomer of Thalidomide

(causes birth defects)

5. How to Test for Chirality: Planes of Symmetry

مستويات التناظر

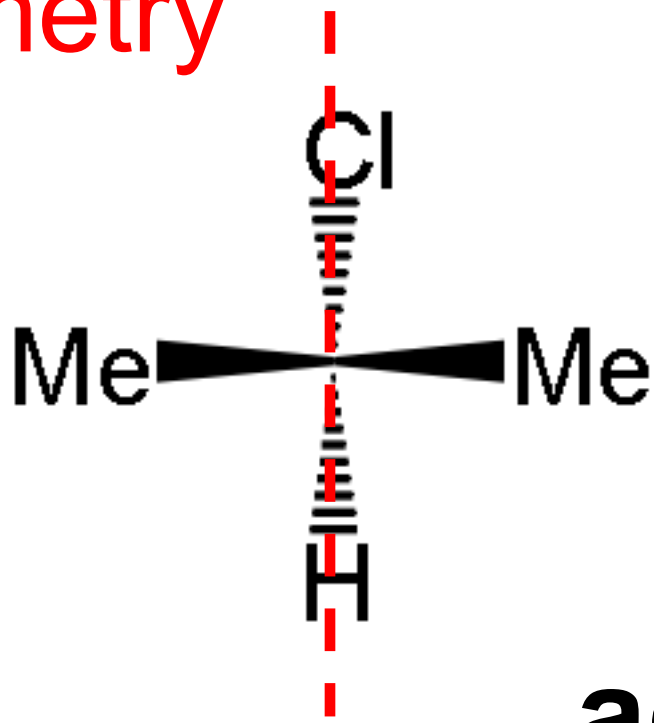
& لن يكون الجزيء كيراليًا إذا كان يمتلك مستوى تناظر

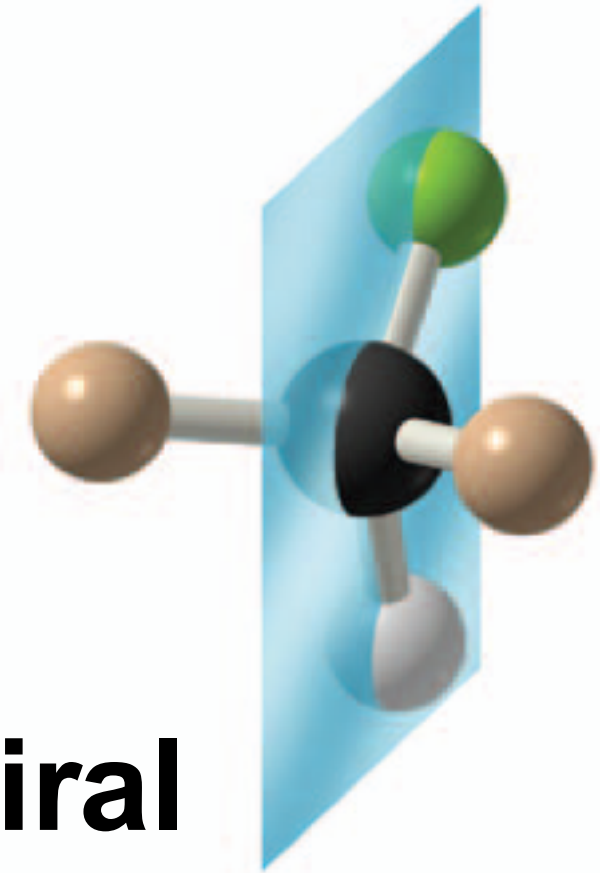
- A molecule will not be chiral if it possesses a plane of symmetry
- A plane of symmetry (mirror plane) is an imaginary plane that bisects a molecule such that the two halves of the molecule are mirror images of each other
- All molecules with a plane of symmetry in their most symmetric conformation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

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

Plane of symmetry

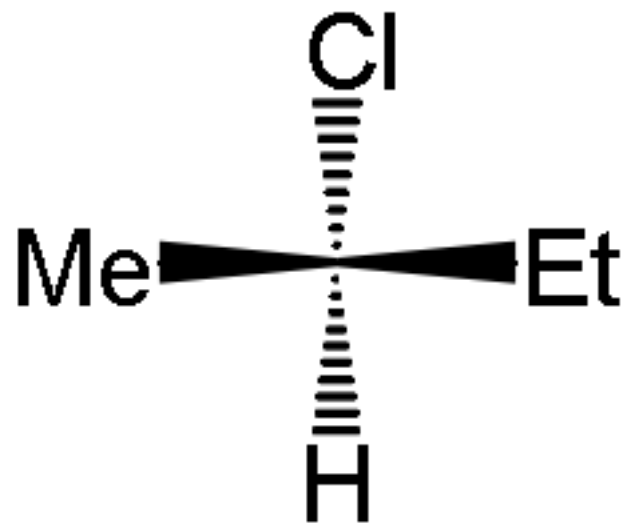
يعني اذا في مجموعتين متشابهتين
رح اقدر ارسم الplane وبالتالي رح
يكون achiral

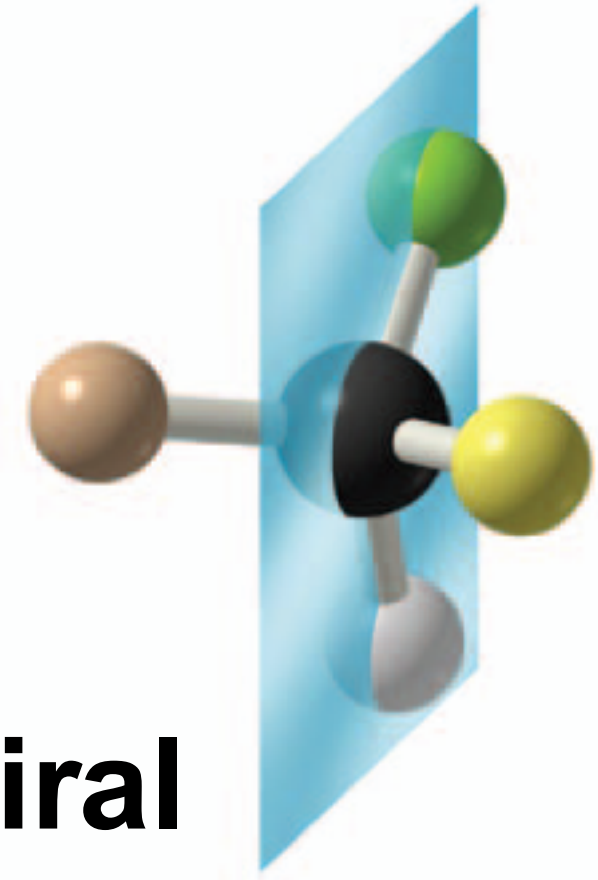




achiral

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





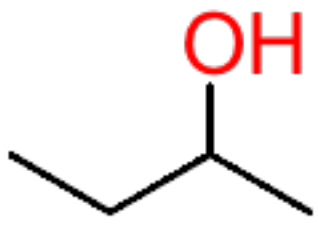
No plane of symmetry

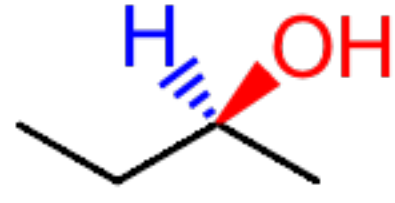
chiral

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

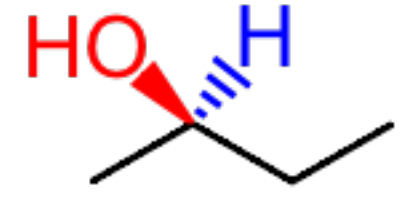
بدنا نستخدمه لما يكون المركبchiral

Recall:





(I)



(II)

- 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.

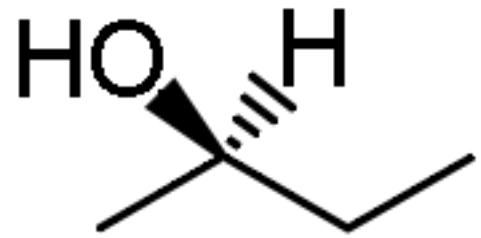
عندما يتعذر تحديد أولوية بناءً على العدد الذري للذرات المرتبطة مباشرة بمركز الكيرالية، يتم فحص المجموعة التالية من الذرات في المجموعات غير المخصصة. تستمر هذه العملية حتى يتم اتخاذ قرار.

• 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

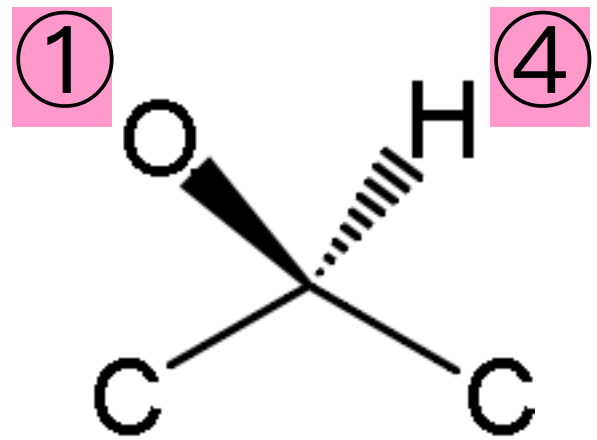


(2-Butanol)

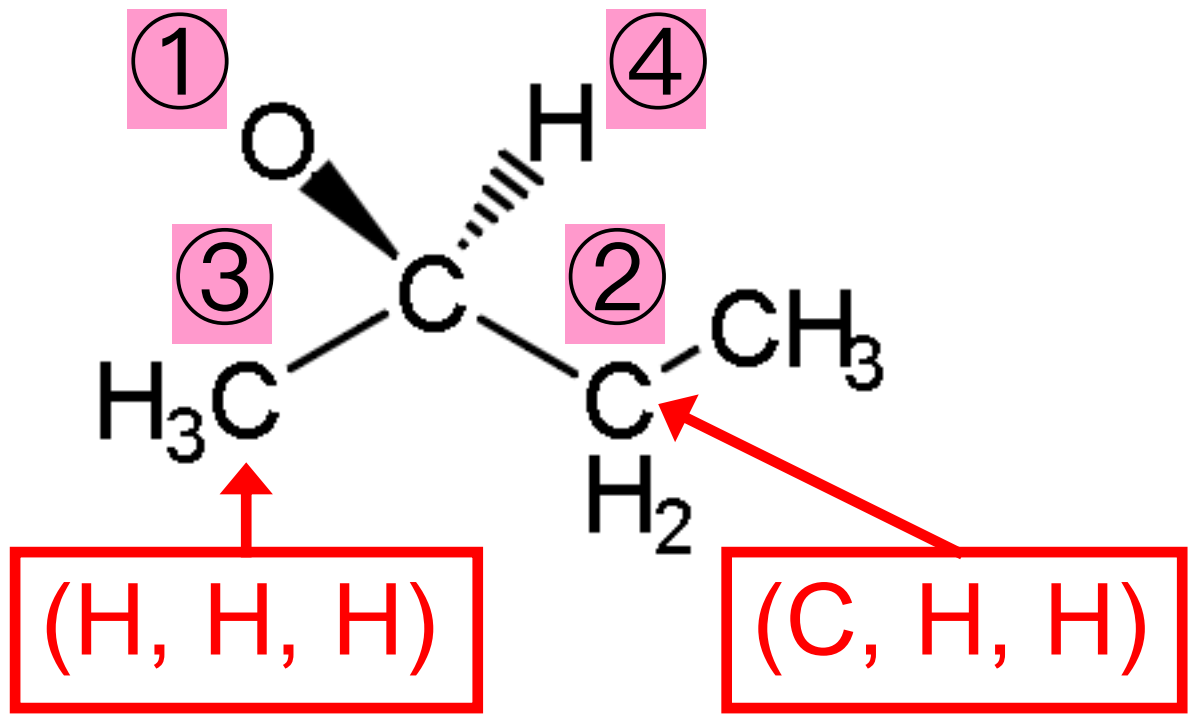
H C N O F
Cl
Br
I

increase Mw

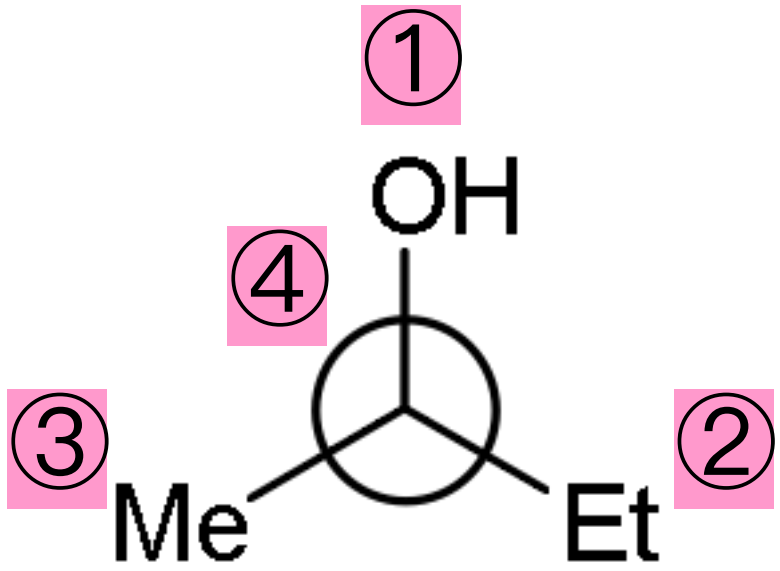
Step 1:

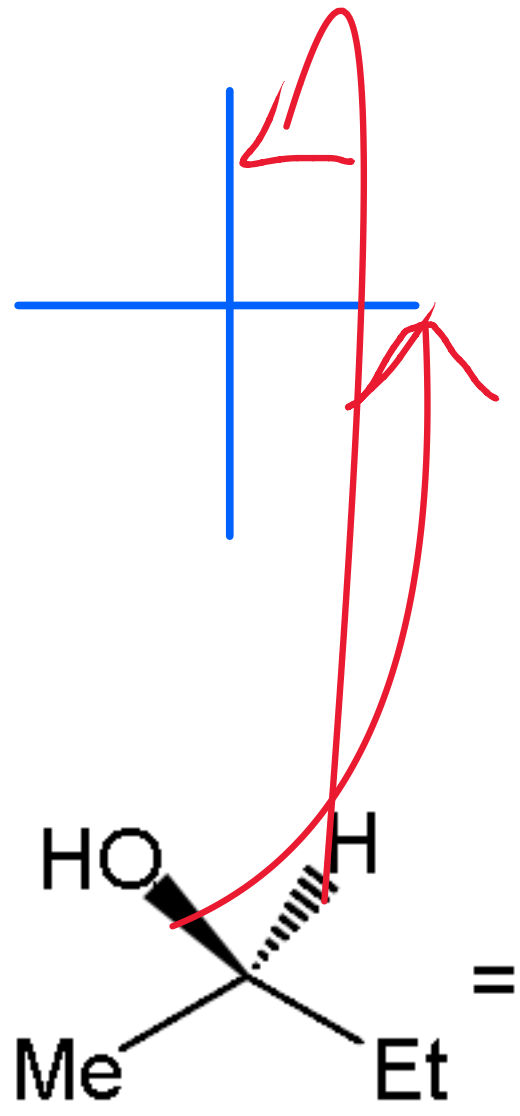


Step 2:

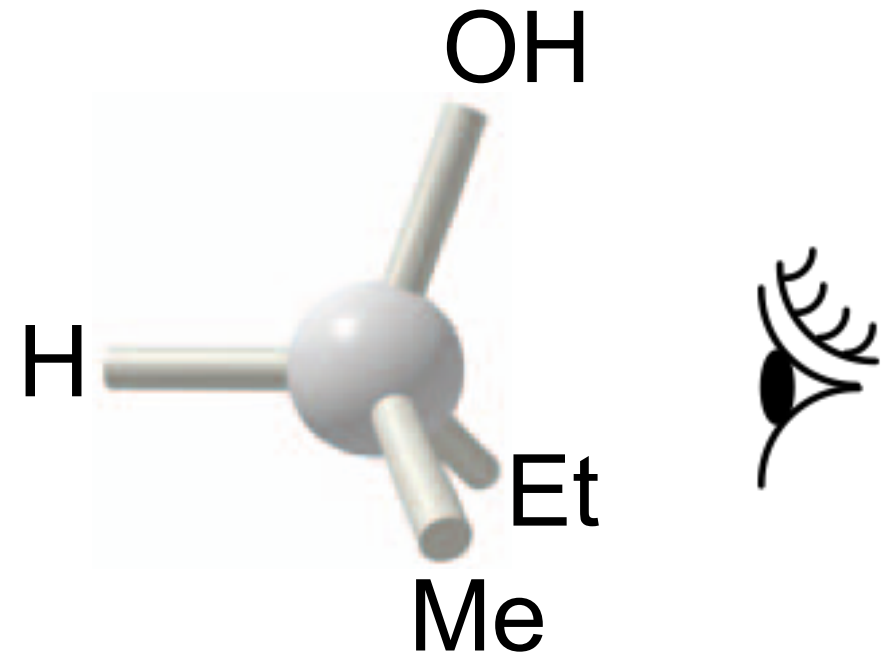


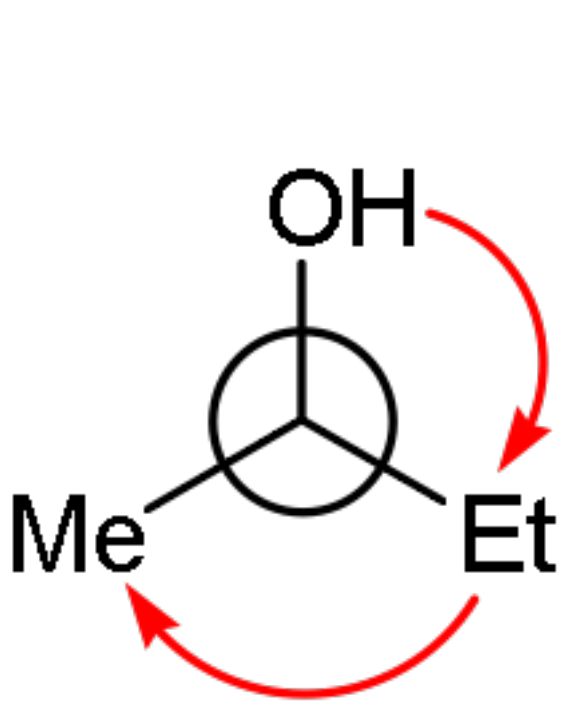
لما يكونو متشابهين بنطلع مع
شو مرتبطين وبنقارن



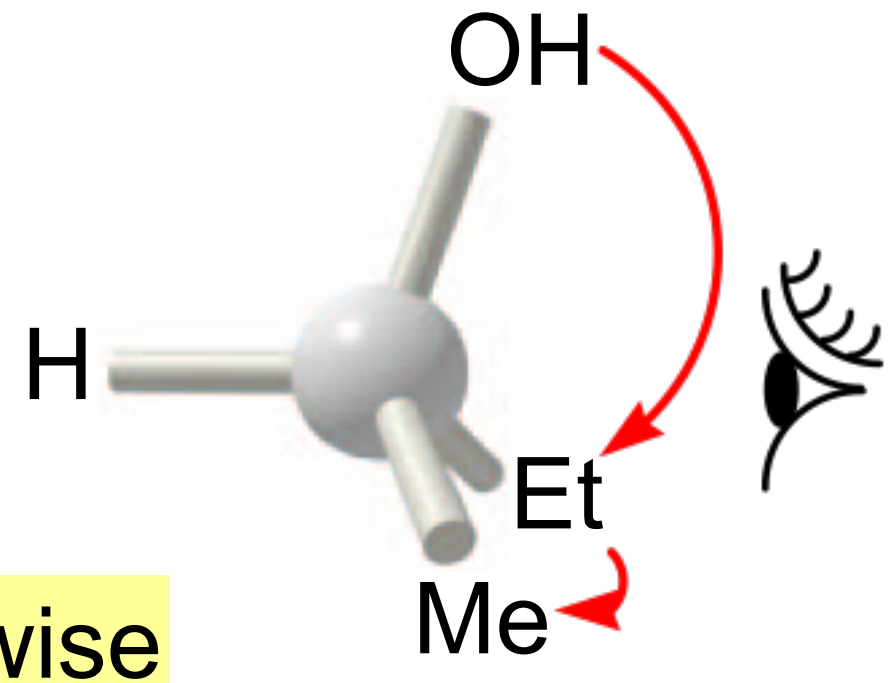


=





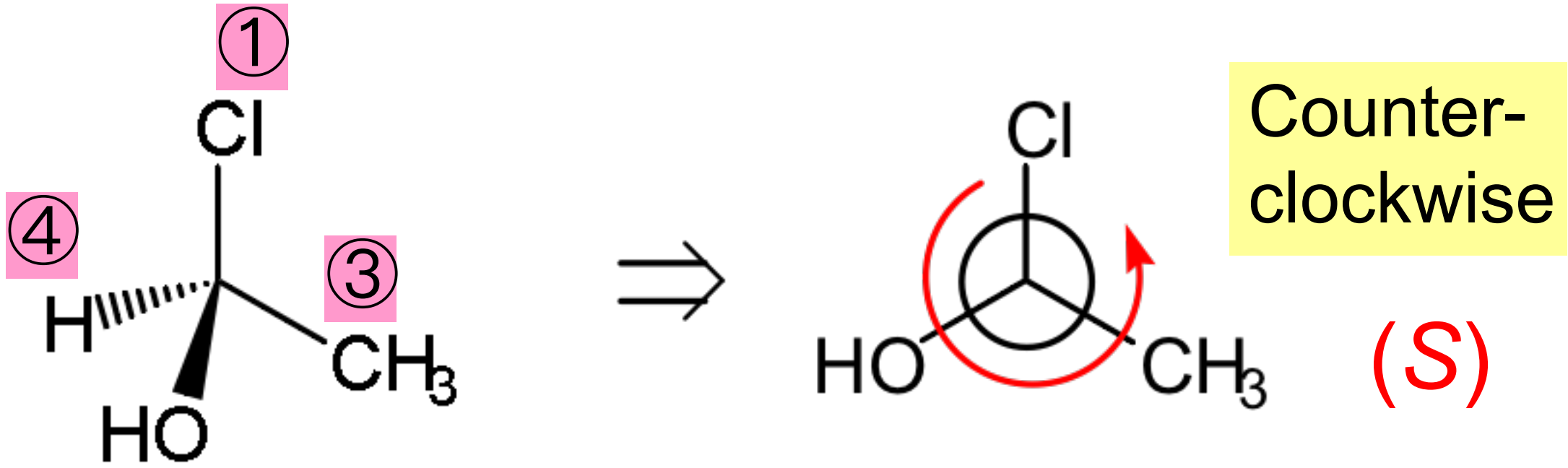
Arrows are clockwise

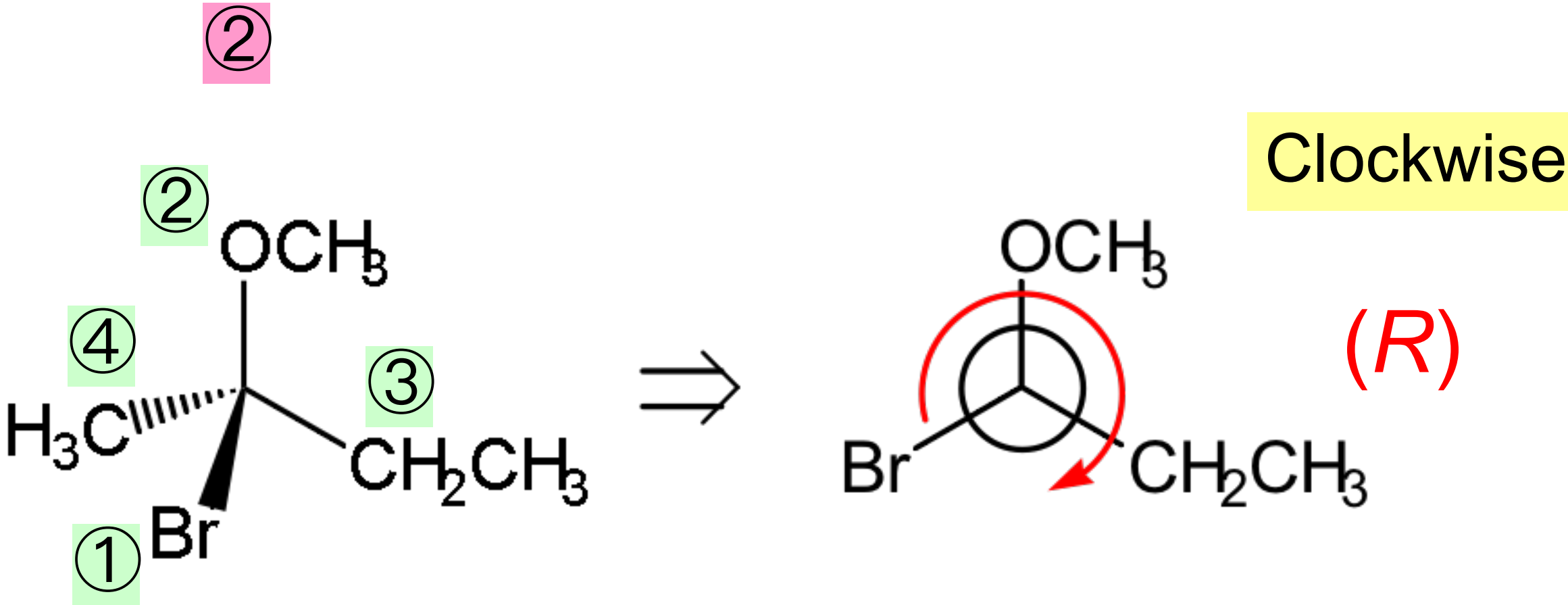


R

(*R*)-2-Butanol

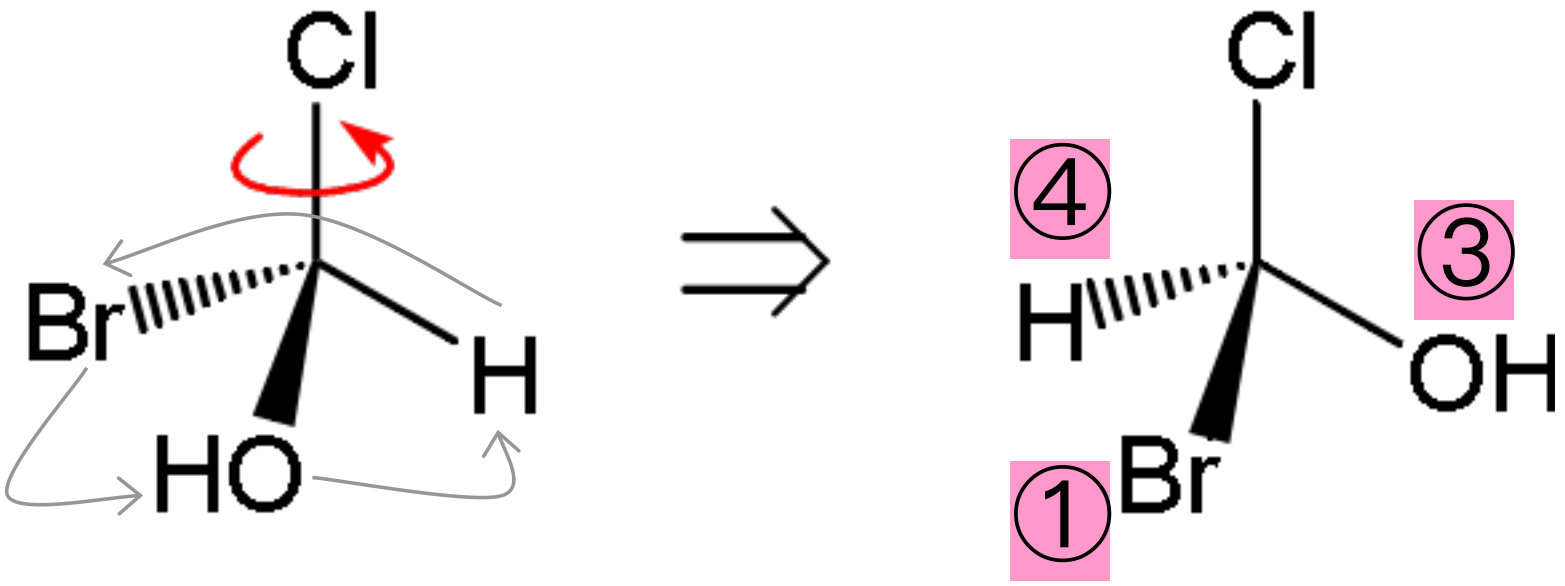
❖ Other examples





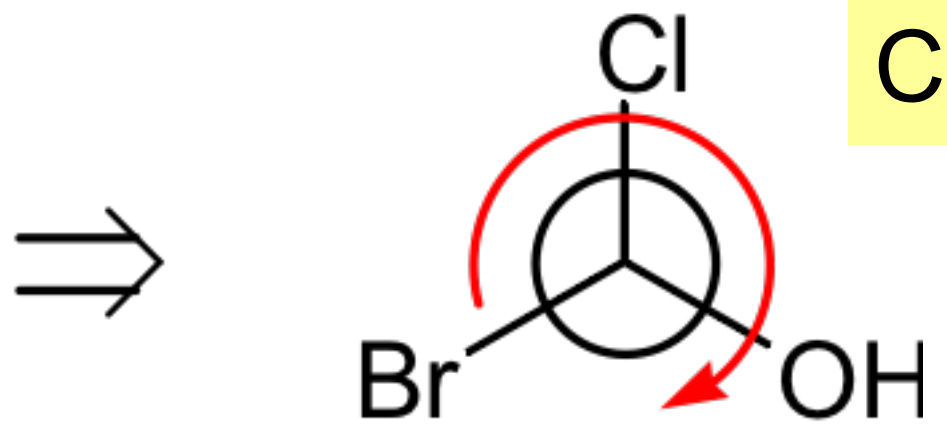
Other examples

- 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 نوديها للخلف

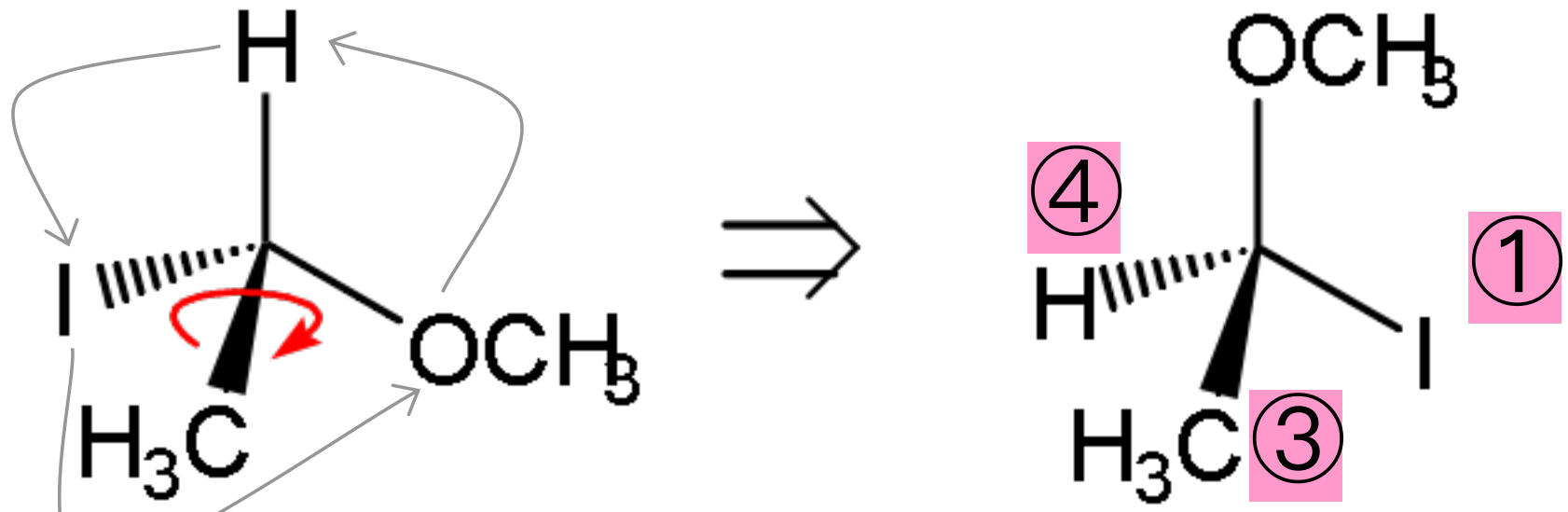


Clockwise

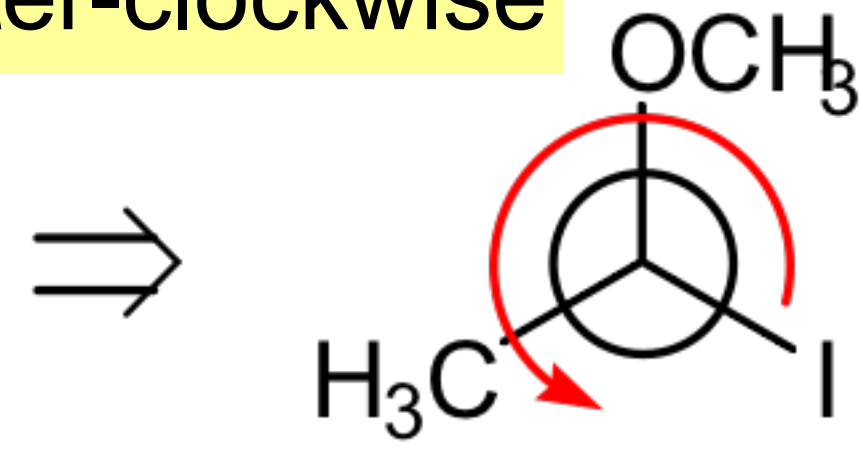
(*R*)

Other examples

- Rotate C–CH_3 bond such that H is pointed to the back



Counter-clockwise



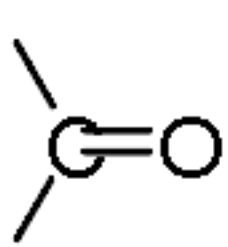
(*S*)

Rule 4

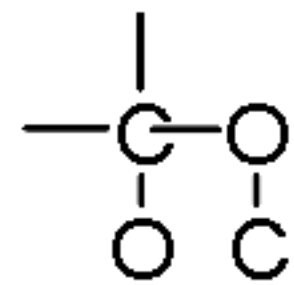
- For groups containing double or triple bonds, assign priorities as if both atoms were duplicated or triplicated

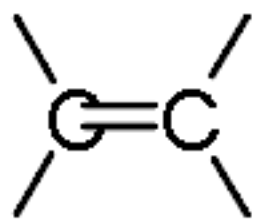
• بالنسبة للمجموعات التي تحتوي على روابط ثنائية أو ثلاثية، قم بتعيين الأولويات كما لو كانت كلتا الذرتين مكررتين أو ثلاثيتين

e.g.

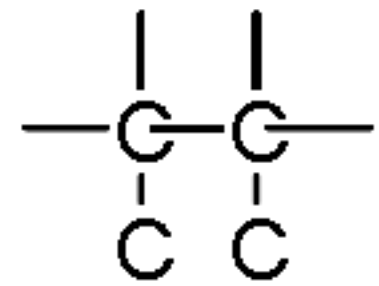


as

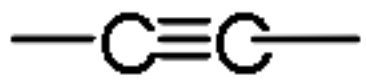




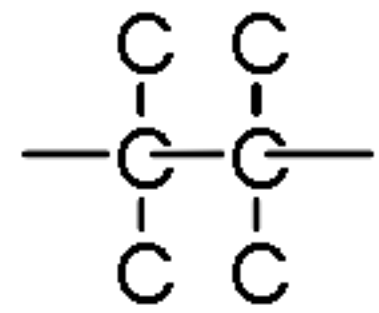
as



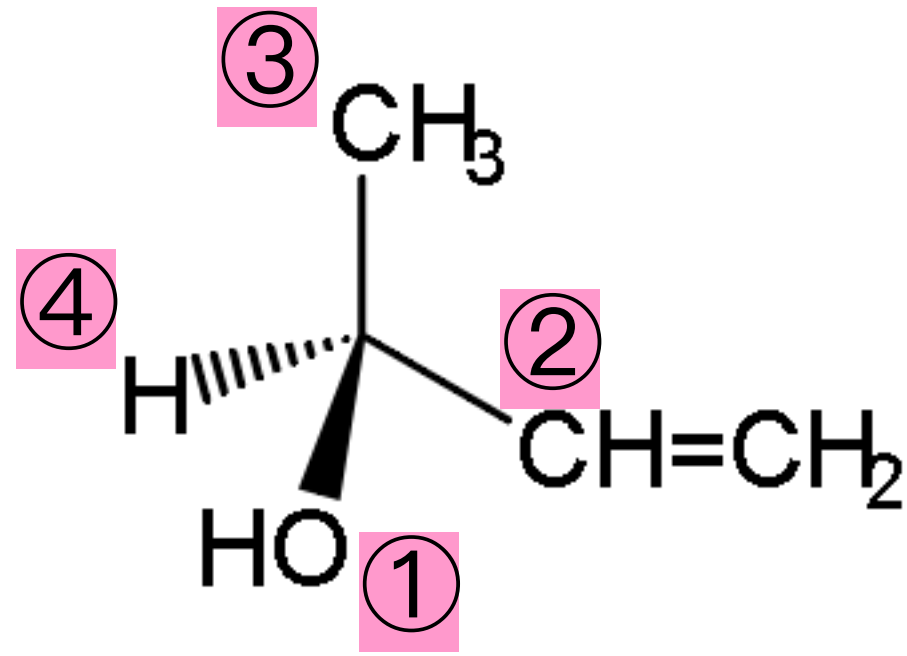
يعني بنفك ونكرر بس



as



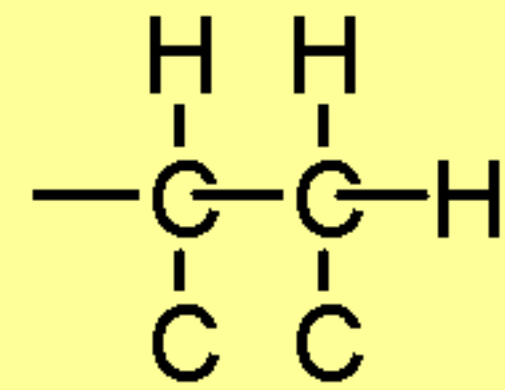
❖ Example



(*S*)

Compare —CH_3 & —$CH{=}CH_2$:

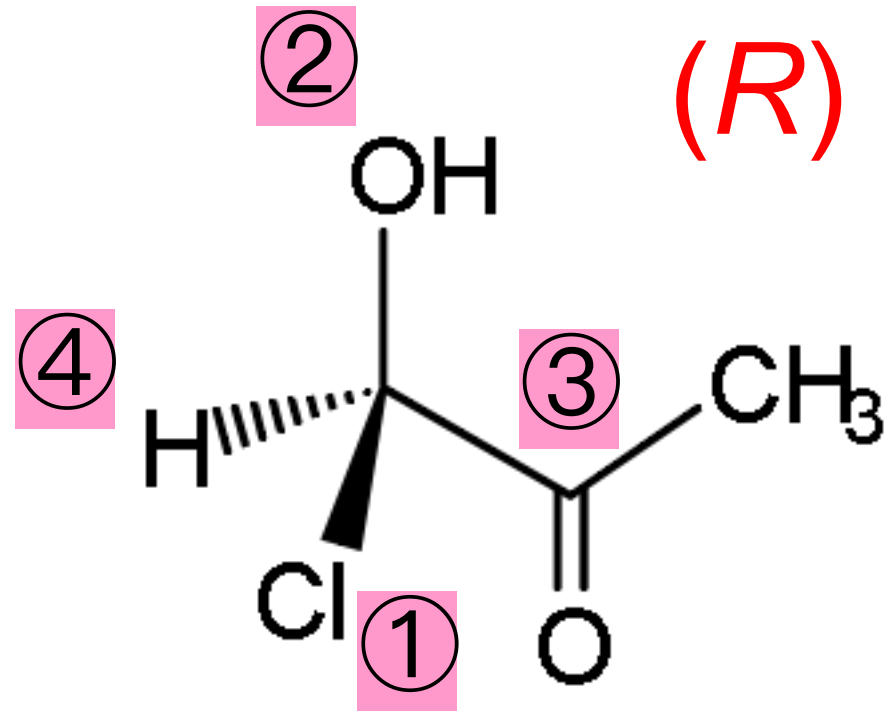
—$CH{=}CH_2$ equivalent to

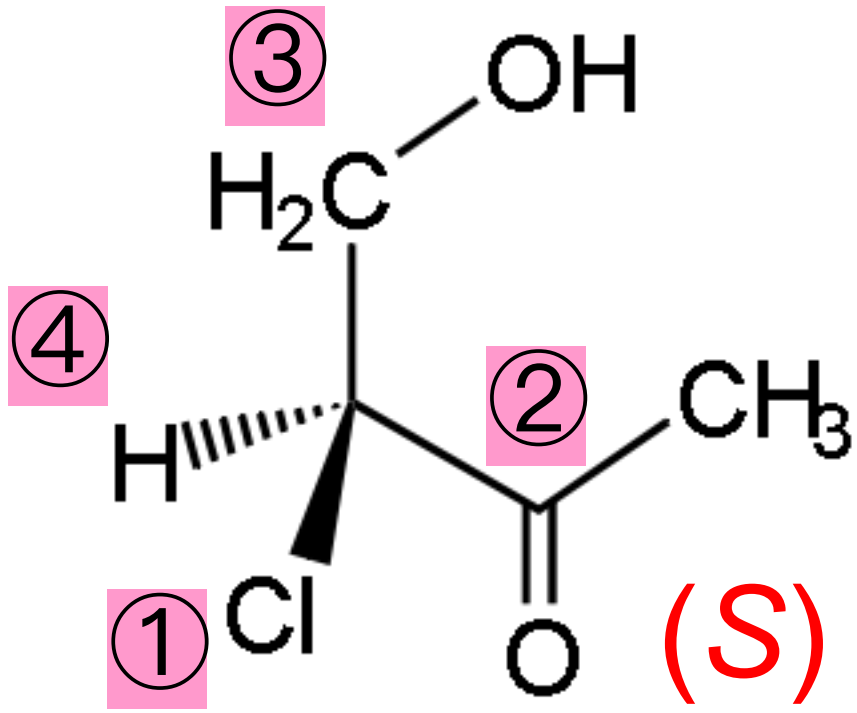


Thus, —CH_3 ⇒ (H, H, H)

—$CH{=}CH_2$ ⇒ (C, C, H)

- Other examples





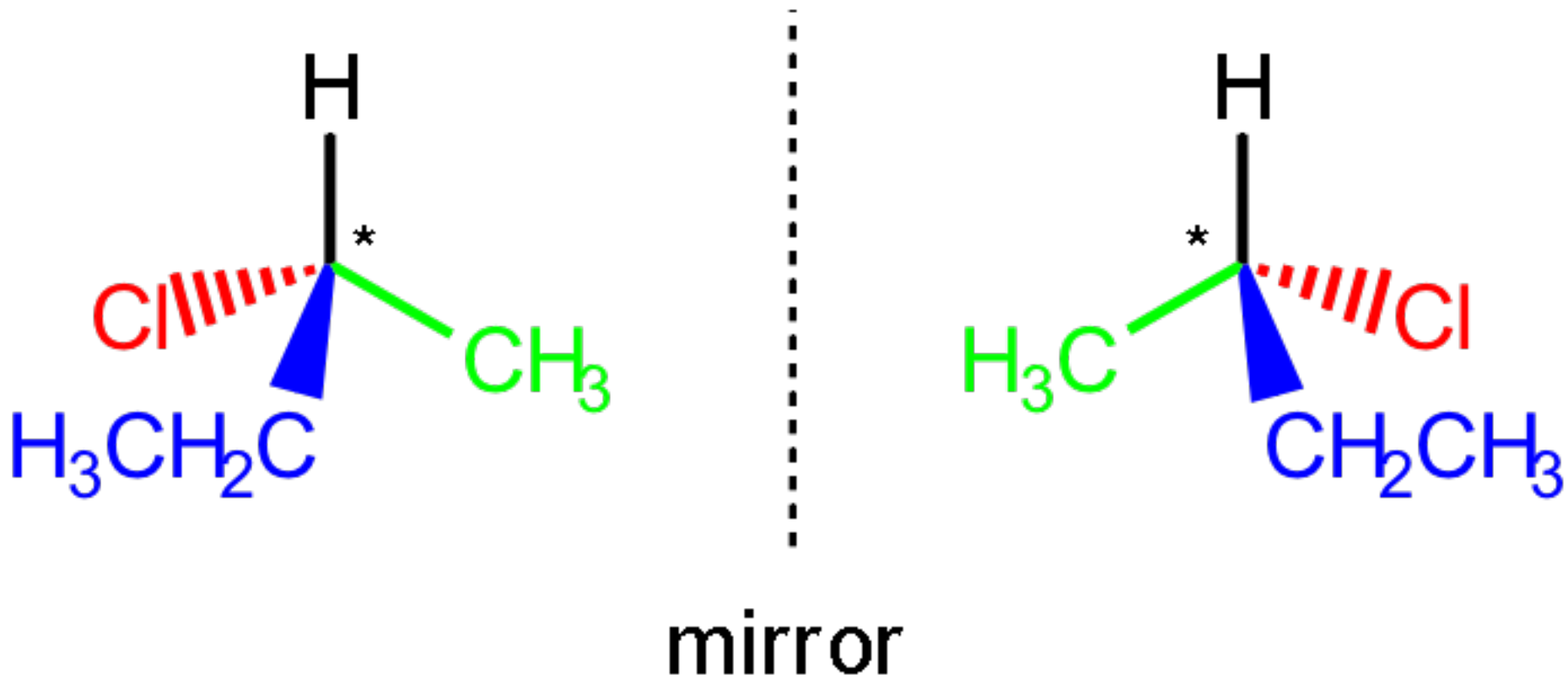
② C ⇒ (O, O, C)

③ C ⇒ (O, H, H)

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)
(*R*)-2-Butanol	99.5	
(*S*)-2-Butanol	99.5	
(+)-(*R*,*R*)-Tartaric Acid		168 – 170
(–)-(*S*,*S*)-Tartaric Acid		168 – 170
(+/–)-Tartaric Acid		210 – 212

المتماثلات الضوئية لها خصائص فيزيائية متطابقة (مثل نقطة الانصهار، نقطة الغليان، معامل الانكسار، الذوبانية، إلخ)

- 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

    تُظهر سلوكًا مختلفًا فقط عند تفاعلها مع مواد كيرالية أخرى

  - Turn plane-polarized light on opposite direction

    اقلب الضوء المستقطب في الاتجاه المعاكس

النشاط البصري

- 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

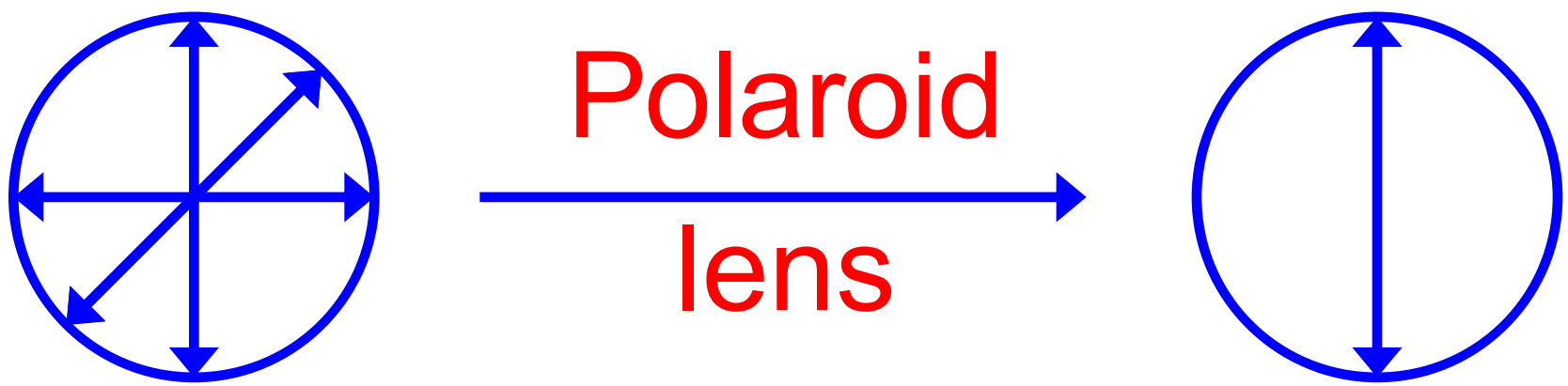
7A. Plane-Polarized Light

- 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 بولاروید)، نحصل على ضوء مستقطب مستوياً (يتذبذب في مستوى واحد فقط)

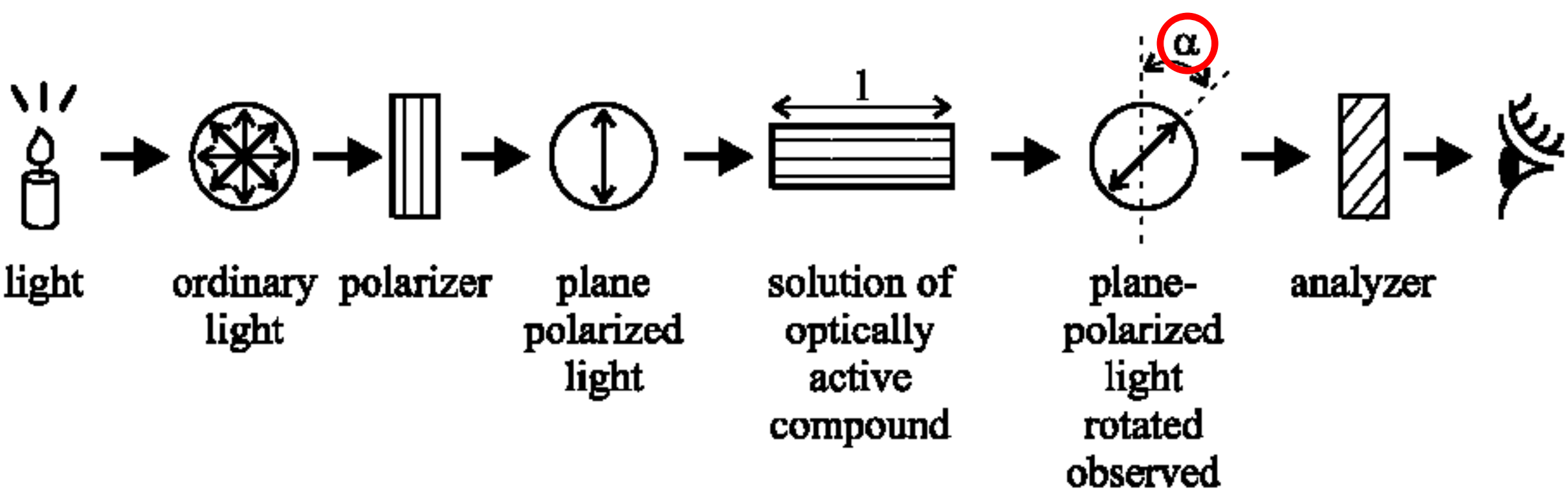


7B. The Polarimeter

جهاز لقياس النشاط البصري لمركب كيرالي

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

α = observed optical rotation



7C. Specific Rotation

temperature

الدوران المرصود

observed rotation

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

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

length of cell in dm (1 dm = 10 cm)

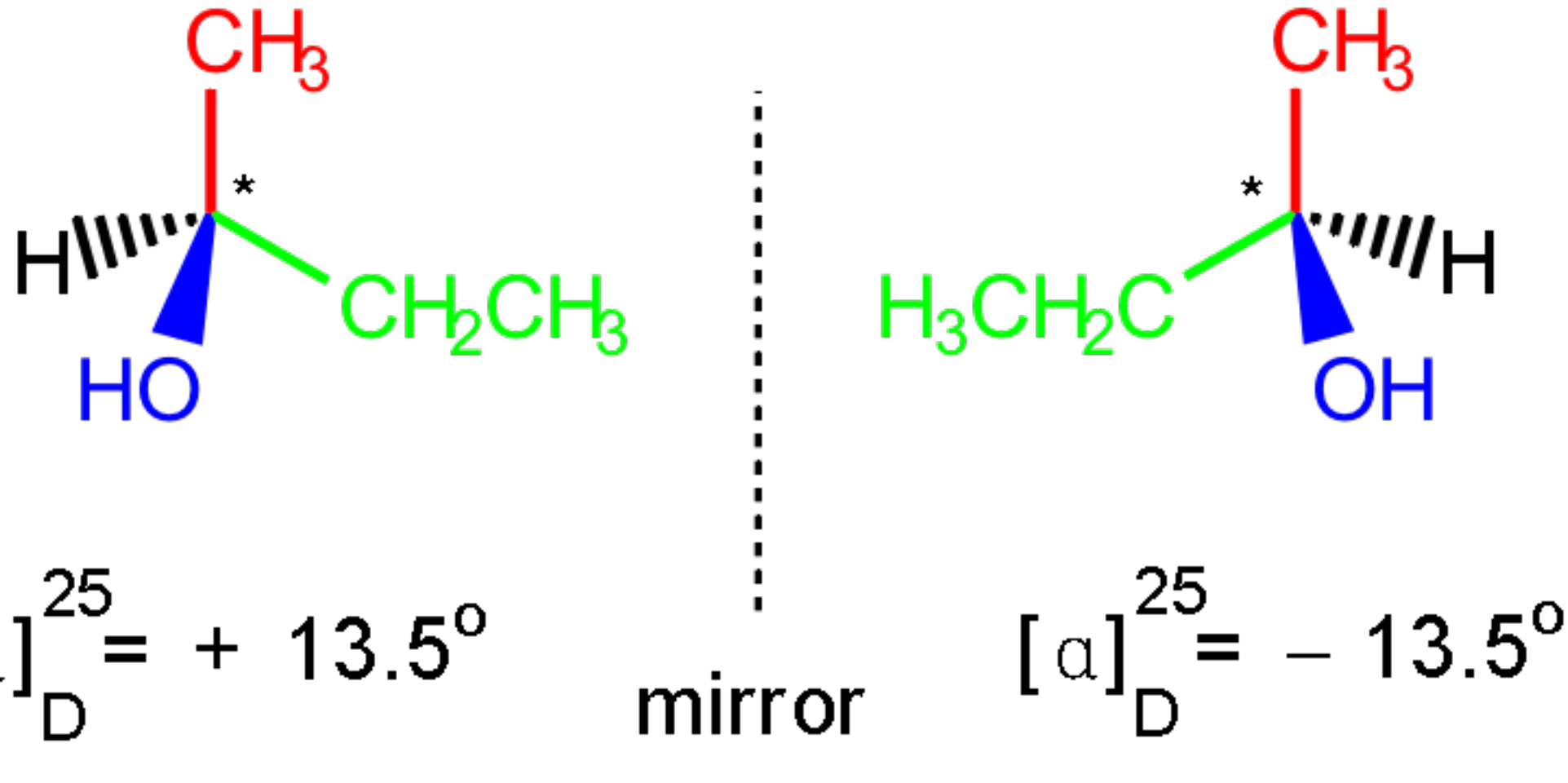
طول الخلية بالديسيمتر

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

تعتمد قيمة a على التجربة المحددة (نظرًا لوجود تراكيز 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 المرآويين نفس قيمة الدوران النوعي، لكن الإشارات متعاكسة



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

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

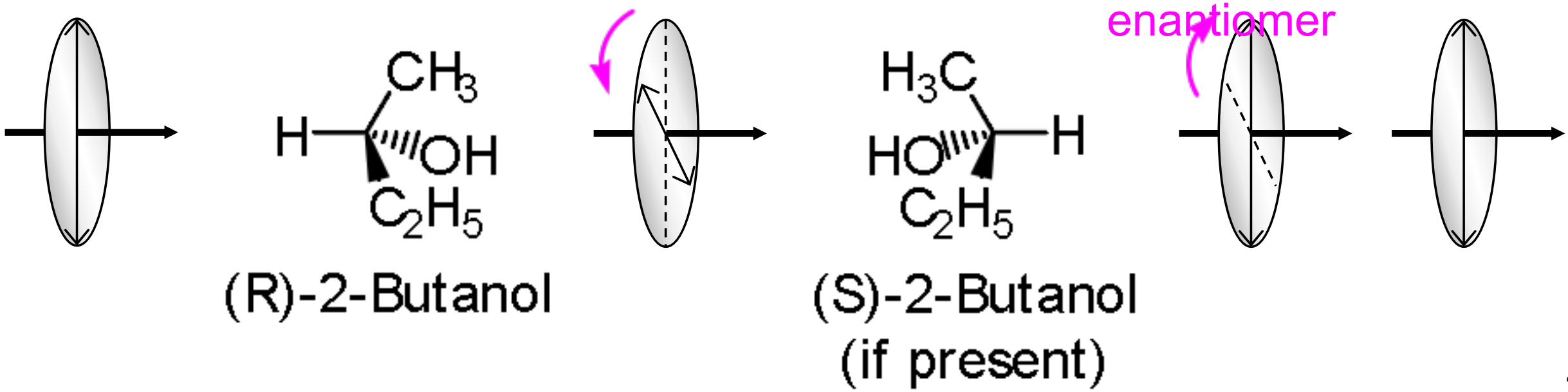
لا يتسبب الخليط الراسيمي في دوران صافٍ للضوء المستقطب مستوياً

optically inactive

rotation

equal & opposite rotation by the enantiomer

مش chiral

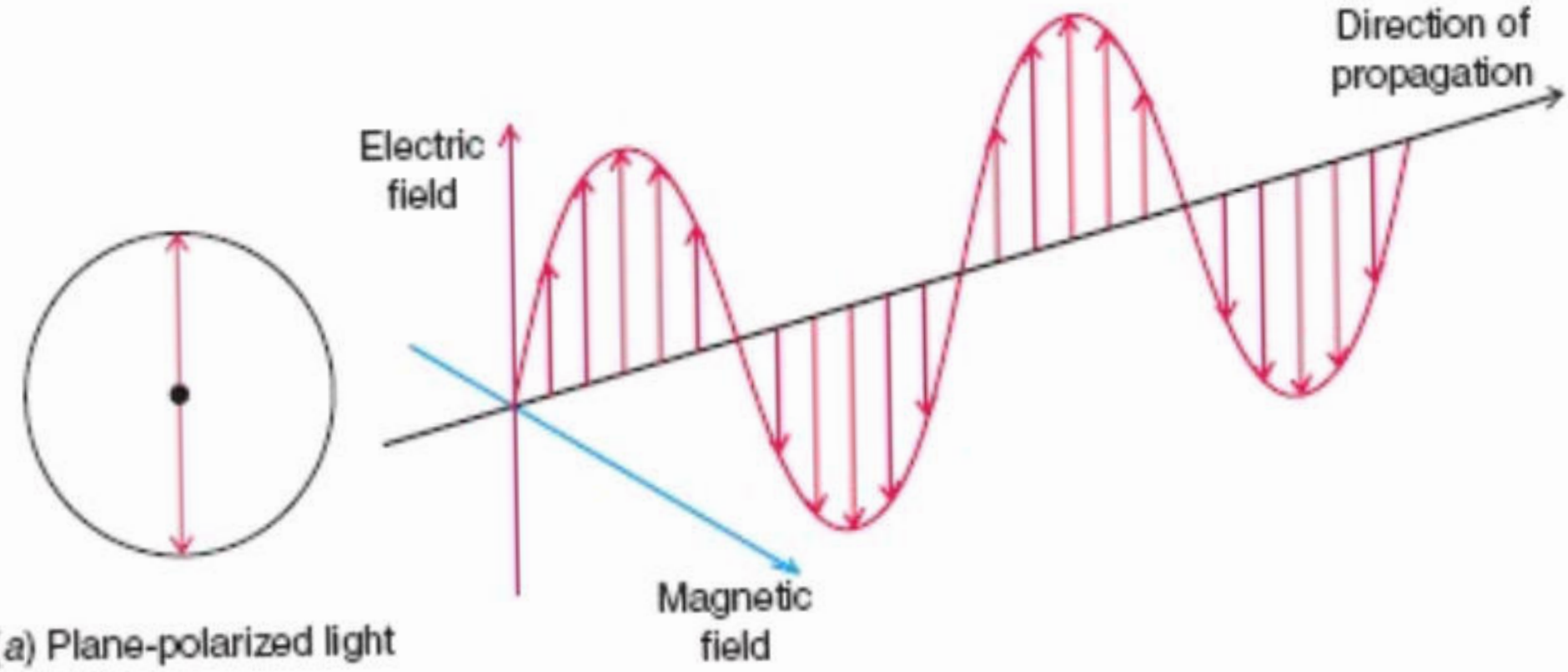


(R)-2-Butanol

(S)-2-Butanol (if present)

8. The Origin of Optical Activity

8. أصل النشاط البصري



Direction of
propagation

8B. Racemic Forms and Enantiomeric Excess

8ب. الأشكال الراسيمية والزيادة المتماثلة

- A sample of an optically active substance that consists of a single enantiomer is said to be **enantiomerically pure** or to have an **enantiomeric excess** of 100%

* يُقال إن عينة من مادة نشطة ضوئيًا تتكون من متماثل ضوئي واحد نقية متماثلة ضوئيًا أو أن لديها زيادة متماثلة ضوئيًا بنسبة 100٪

observed and specific rotation is zero

- An enantiomerically pure sample of (*S*)-(+)-2-butanol shows a specific rotation of +13.52

تُظهر عينة نقية ضوئيًا من (S)(+)-2-بيوتانول دورانًا محددًا قدره +13.52

$$[\alpha]_D^{25} = +13.52$$

* عينة من (S)-(+)-2-بيوتانول تحتوي على كمية أقل من الكمية المولية المكافئة من (R)-(--2-بيوتانول ستُظهر دورانًا نوعيًا أقل بمقدار 49 وحدة من 13.52 ولكنه أكبر من الصفر.

- A sample of (S)-(+)-2-butanol that contains less than an equimolar amount of (*R*)-(–)-2-butanol will show a specific rotation that is less than 13.52 but greater than zero
- Such a sample is said to have an *enantiomeric excess* less than 100%

* يُقال إن هذه العينة لها فائض متماثل ضوئيًا أقل من 100%

- Example
  - A mixture of the 2-butanol enantiomers showed a specific rotation of +6.76. The enantiomeric excess of the (S)-(+)-2-butanol is 50%

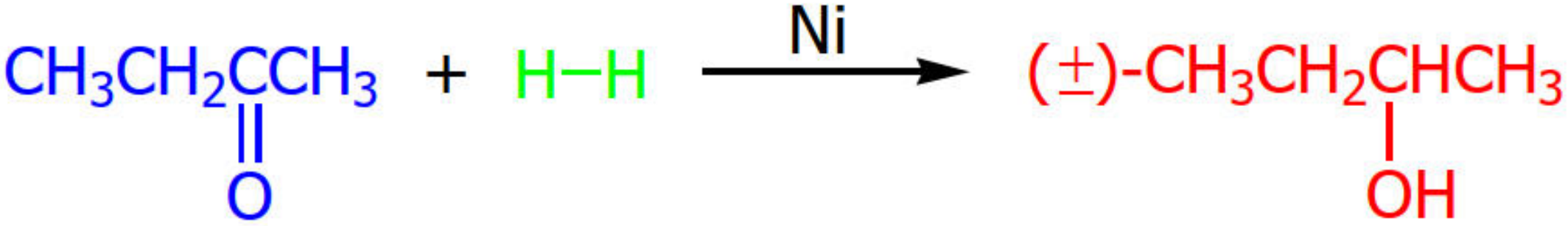
أظهر خليط من متماثلات 2-بيوتانول دورانًا محددًا قدره +6.76. الزيادة المتماثلة لـ (S)-(+)-2بيوتانول هي 50%

$$\%\ \text{enantiomeric excess}^{*} = \frac{+6.76}{+13.52} \times 100 = 50\%$$

9. The Synthesis of Chiral Molecules

9A. Racemic Forms

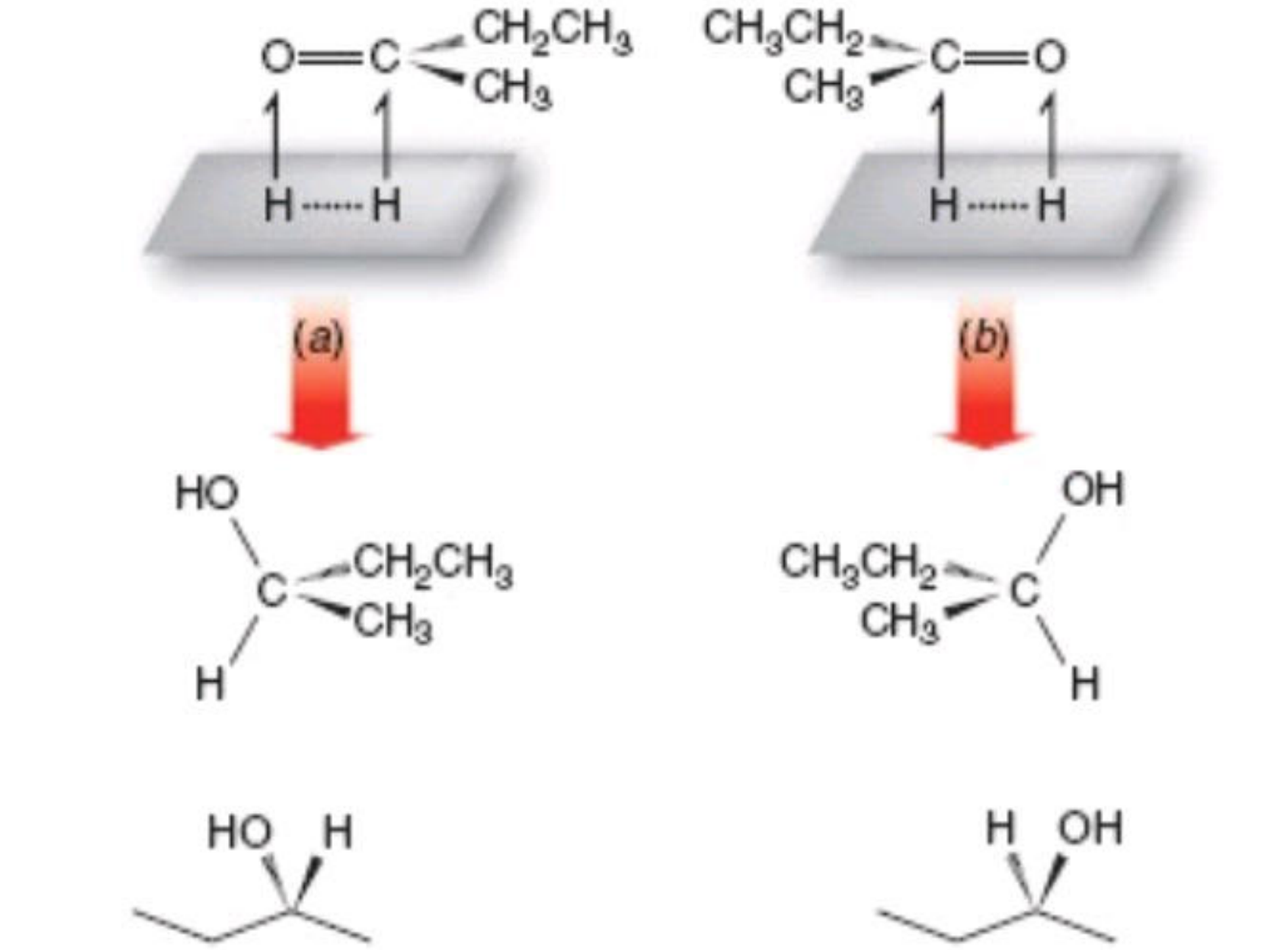
يعني هون احنا بنفاعل achiral مع achiral بوجود ال Ni وبعطينا chiral compounds



Butanone (achiral molecules)

Hydrogen (achiral molecules)

(±)-2-Butanol (chiral molecules; but 50:50 mixture (*R*) & (*S*))


O
C
CH2CH3
CH3
H
H
(a)
HO
C
CH2CH3
CH3
H
HO
H
(R)-(–)-(2)-Butanol (50%)
CH3CH2
CH3
C
O
H
H
(b)
OH
CH3CH2
CH3
C
H
H
OH
(S)-(+)-(2)-Butanol (50%)

9B. Stereoselective Syntheses

* التفاعلات الانتقائية الفراغية هي تفاعلات تؤدي إلى تكوين متصاوغ فراغي واحد بشكل تفضيلي على المتصاوغات الفراغية الأخرى التي يمكن تكوينها

- **Stereoselective reactions** are reactions that lead to a preferential formation of one stereoisomer over other stereoisomers that could possibly be formed
  - **enantioselective** – if a reaction produces preferentially one enantiomer over its mirror image

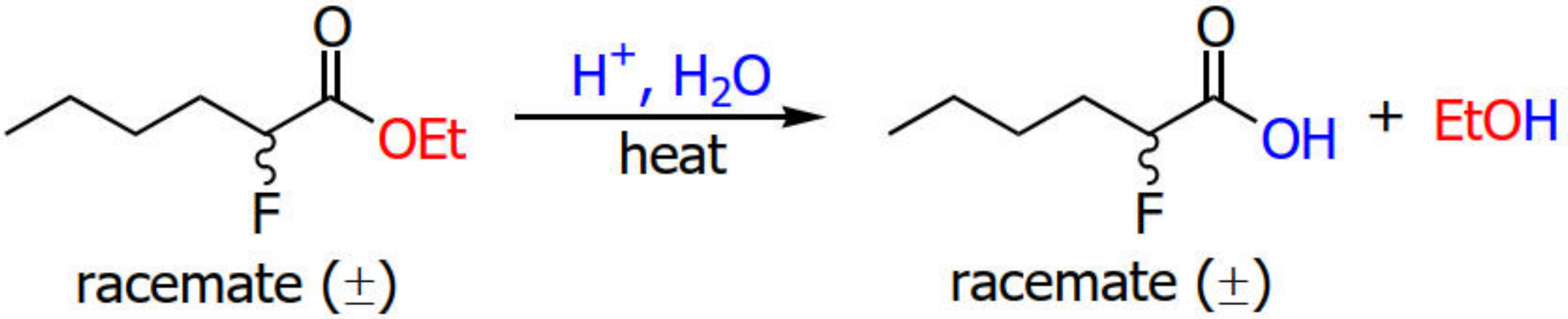
انتقائي مرآتي - إذا كان التفاعل ينتج بشكل تفضيلي متصاوغًا مرآتيًا واحدًا على صورته المرآتية

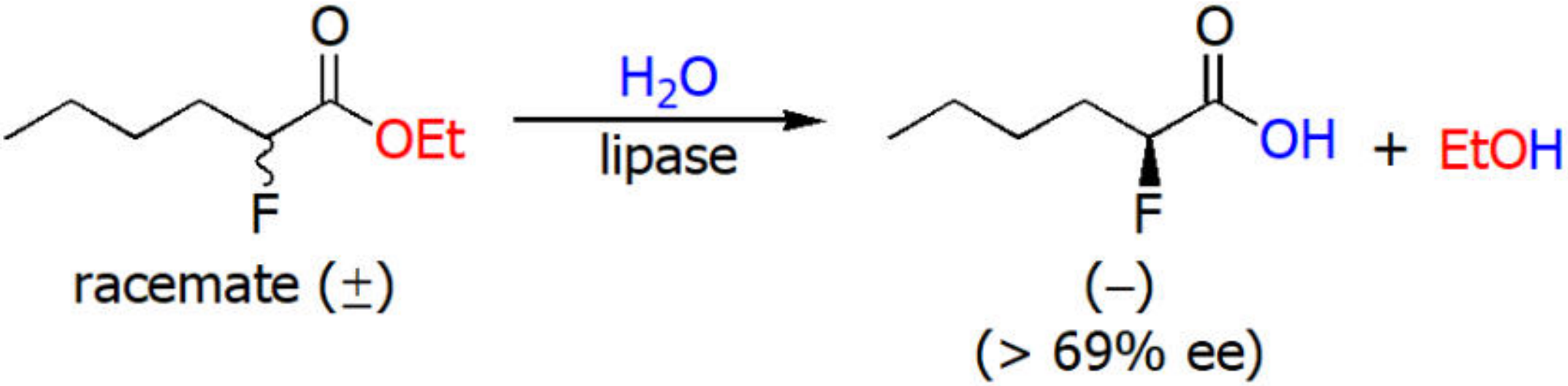
  - **diastereoselective** – if a reaction leads preferentially to one diastereomer over others that are possible

• انتقائي فراغي - إذا كان التفاعل يؤدي بشكل تفضيلي إلى متصاوغ فراغي واحد على المتصاوغات الأخرى الممكنة

none stereoselective

ما تغير التركيب الفراغي فهو لا من النوع الاول
ولا من الثوره الثاني اصلا





enantioselective

نسبه احد النواتج بتكون اعلى بكثير من الاخر وبكون في تغير
في المكان الفراغي زي ما بنلاحظ مكان F

10. Molecules with More than One Chirality Center

10. جزيئات تحتوي على أكثر من مركز كيرالي واحد

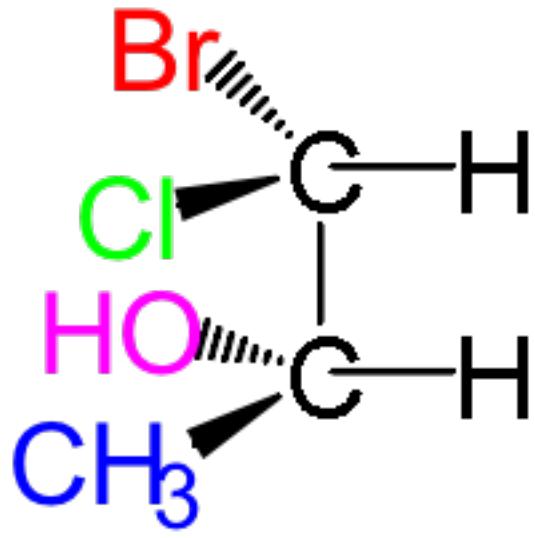
- Diastereomers
  - Stereoisomers that are not enantiomers

المتصاوغات الفراغية التي ليست متصاوغات ضوئية

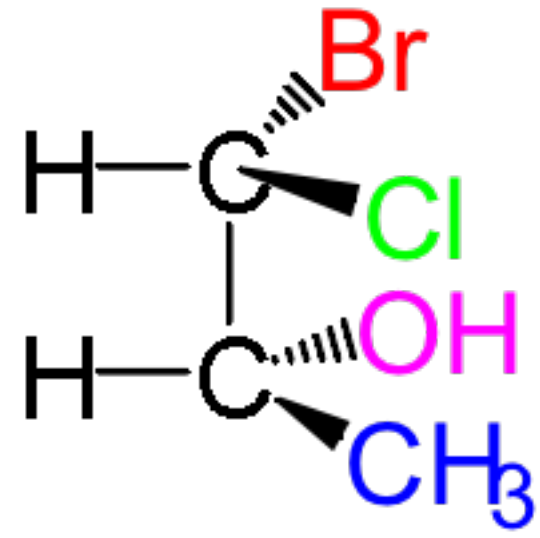
- Unlike enantiomers, diastereomers usually have substantially different chemical and physical properties

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

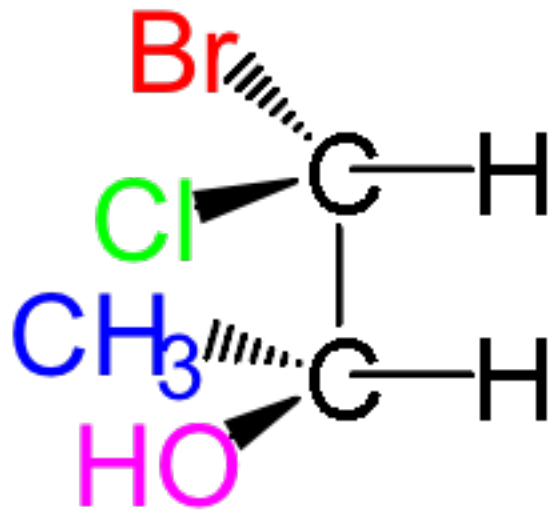
(I)



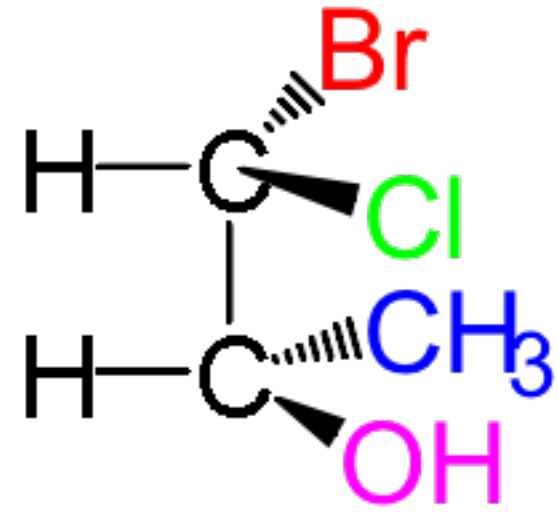
(II)



(III)



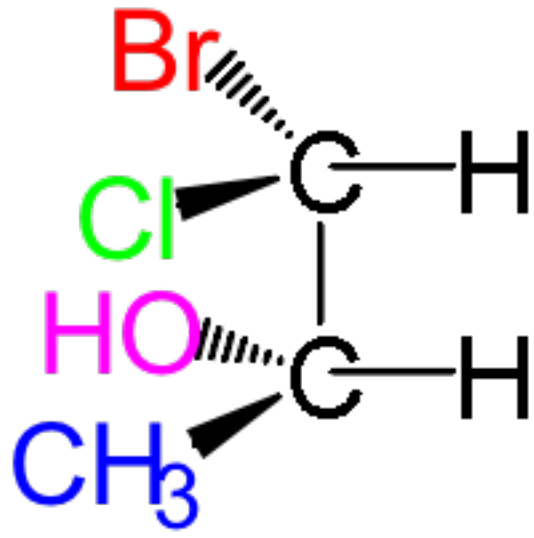
(IV)



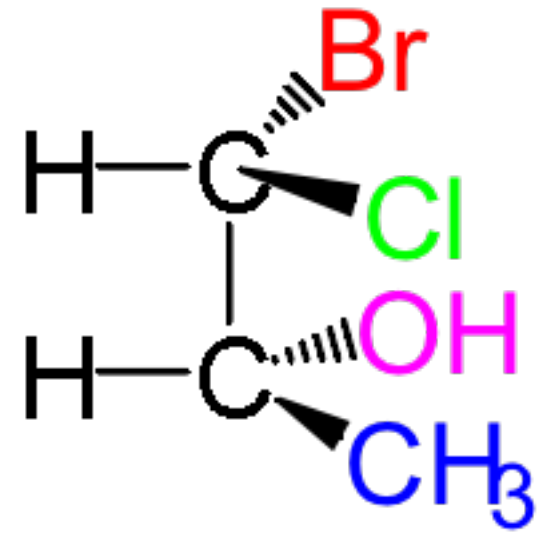
Note: In compounds with *n* tetrahedral stereocenters, the maximum number of stereoisomers is 2^n.

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

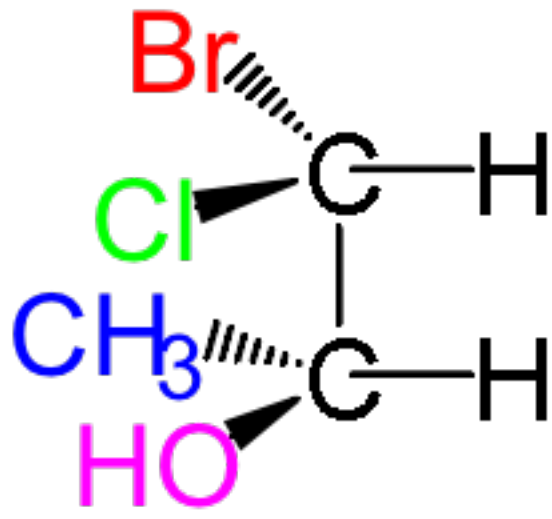
(I)



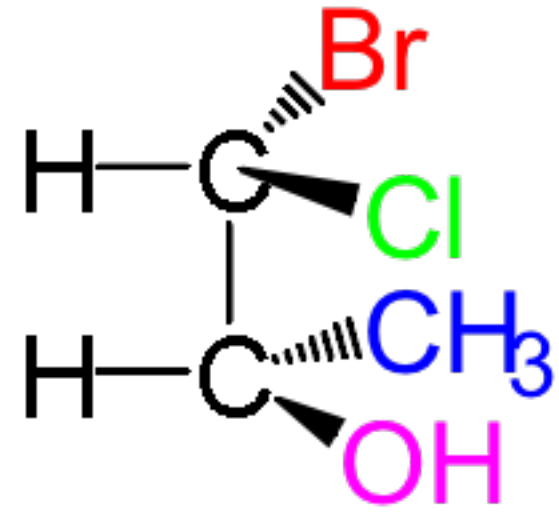
(II)



(III)

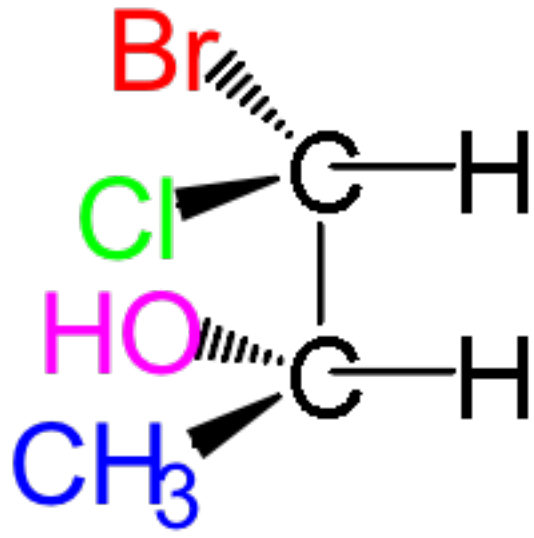


(IV)

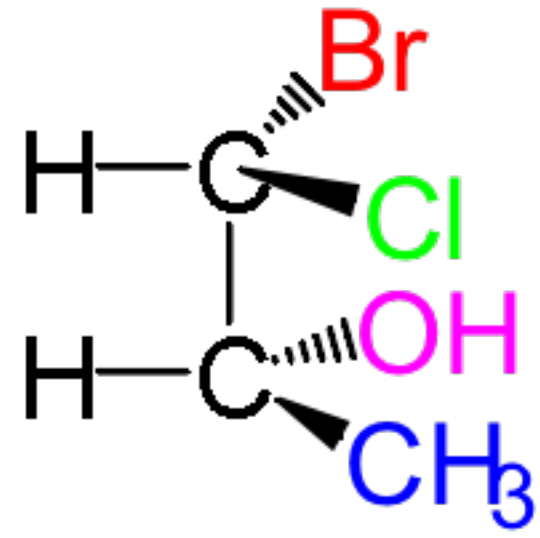


- (I) & (II) are enantiomers to each other
- (III) & (IV) are enantiomers to each other

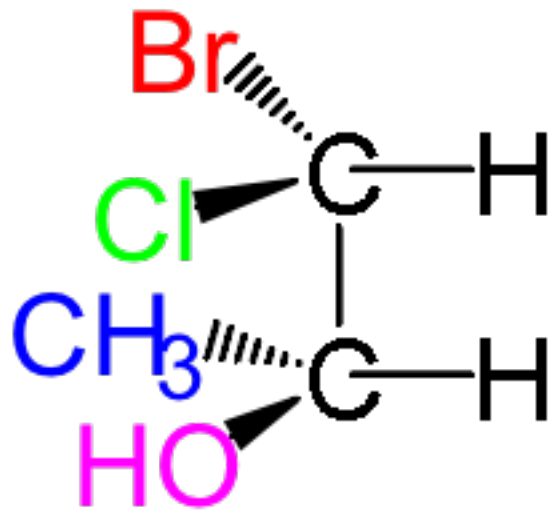
(I)



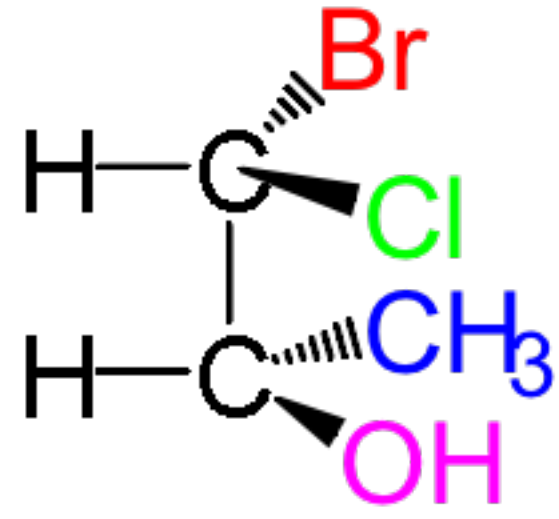
(II)



(III)



(IV)



- Diastereomers to each other:
  - (I) & (III), (I) & (IV), (II) & (III), (II) & (IV)

10A. Meso Compounds

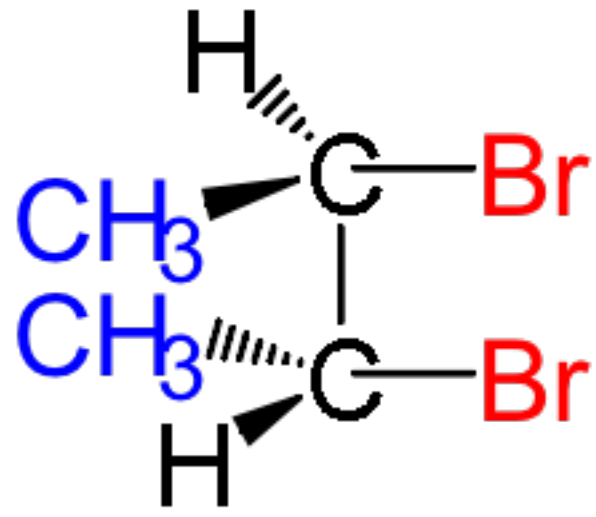
optically inactive

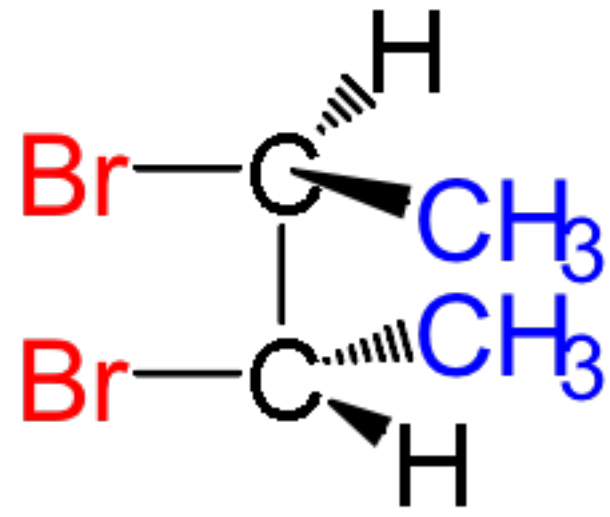
- Compounds with two stereocenters do not always have four stereoisomers ($2^2 = 4$) since some molecules are achiral (not chiral), even though they contain stereocenters
- For example, 2,3-dichlorobutane has two stereocenters, but only has 3 stereoisomers (not 4)

لا تحتوي المركبات ذات المركزين الفراغيين دائمًا على أربعة متصاوغات فراغية (22 = 4) لأن بعض الجزيئات غير كيرالية (ليست كيرالية)، على الرغم من احتوائها على مراكز فراغية

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

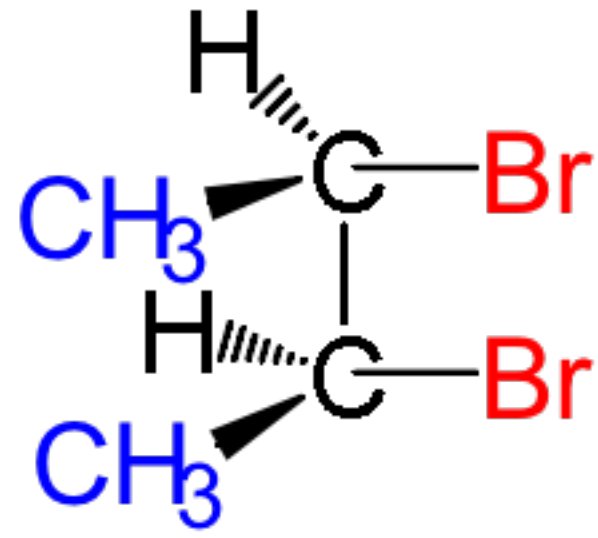
(I)

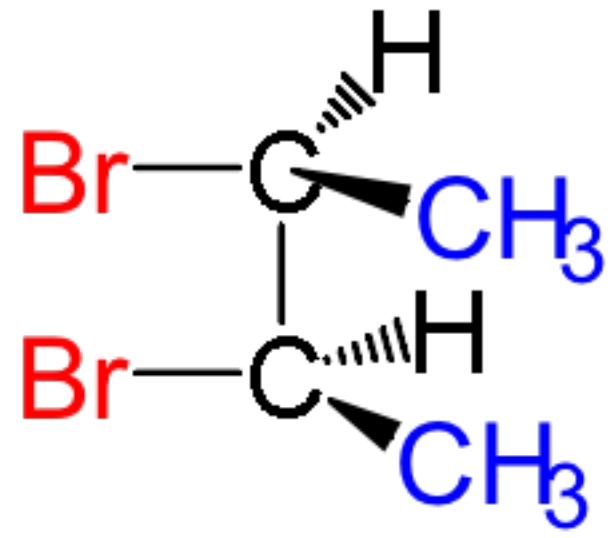




(II)

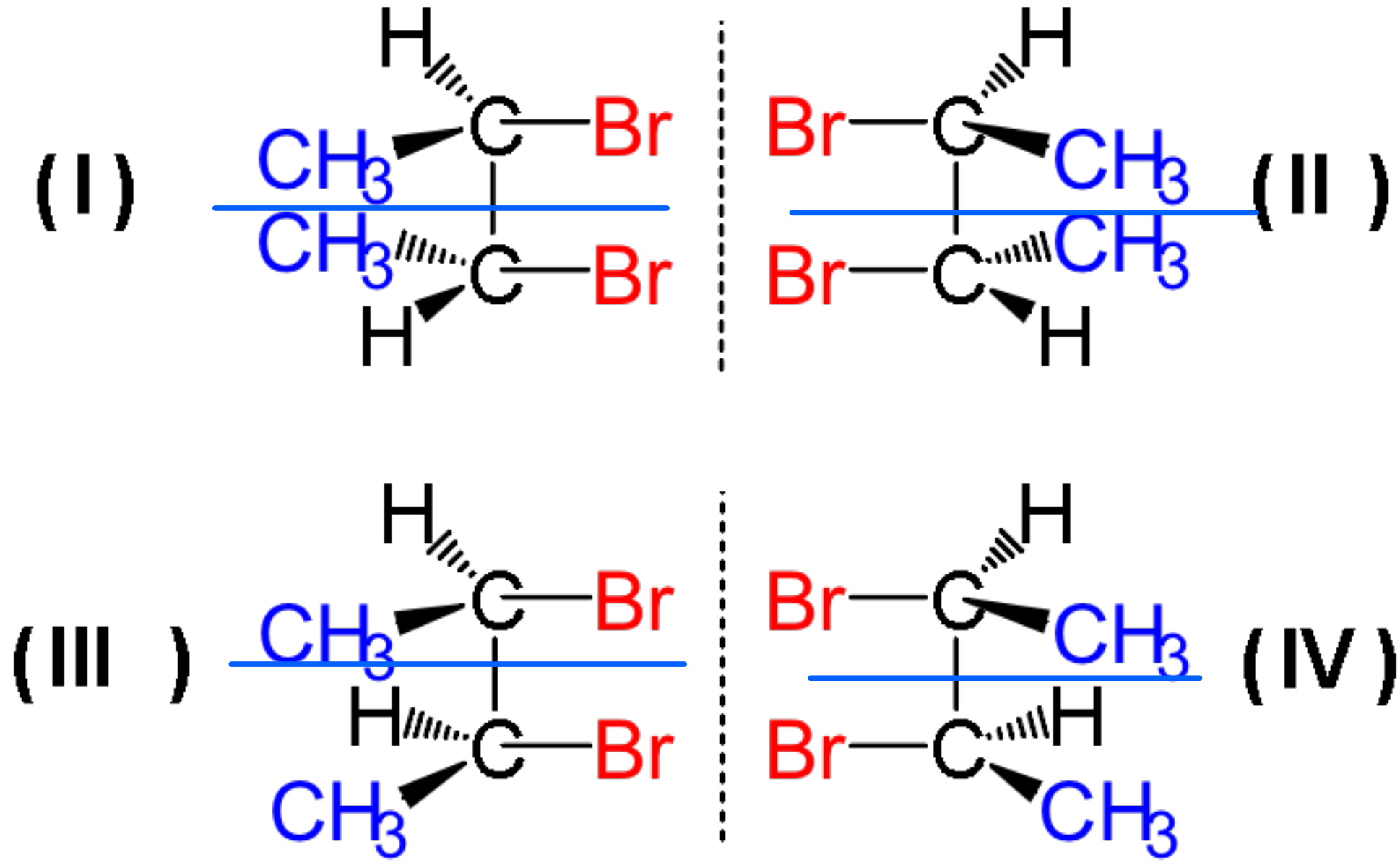
(III)





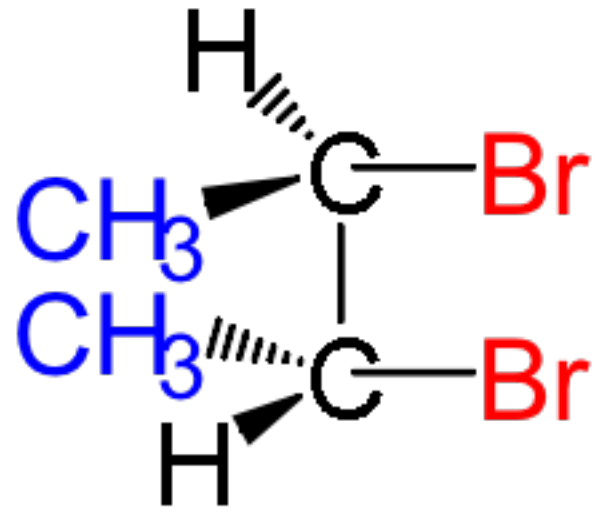
(IV)

Note: (III) contains a plane of symmetry, is a meso compound, and is achiral ([α] = 0°).

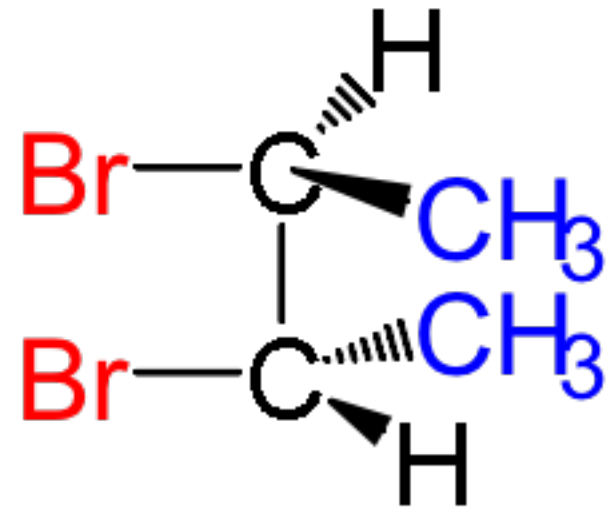


- (I) & (II) are enantiomers to each other and chiral
- (III) & (IV) are identical and achiral

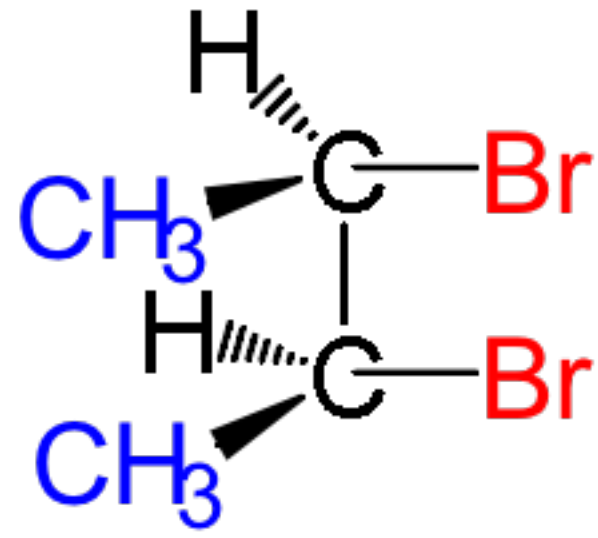
(I)



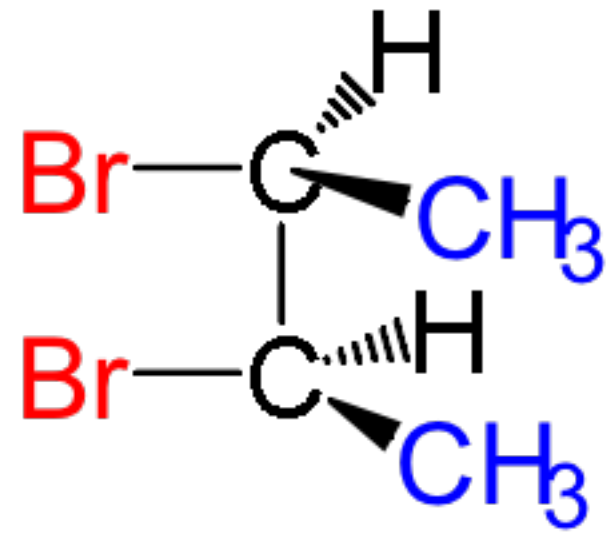
(II)



(III)



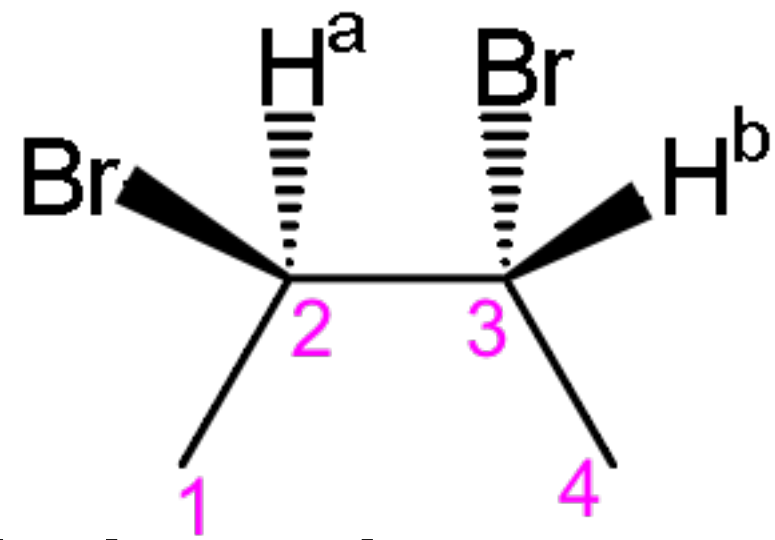
(IV)



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

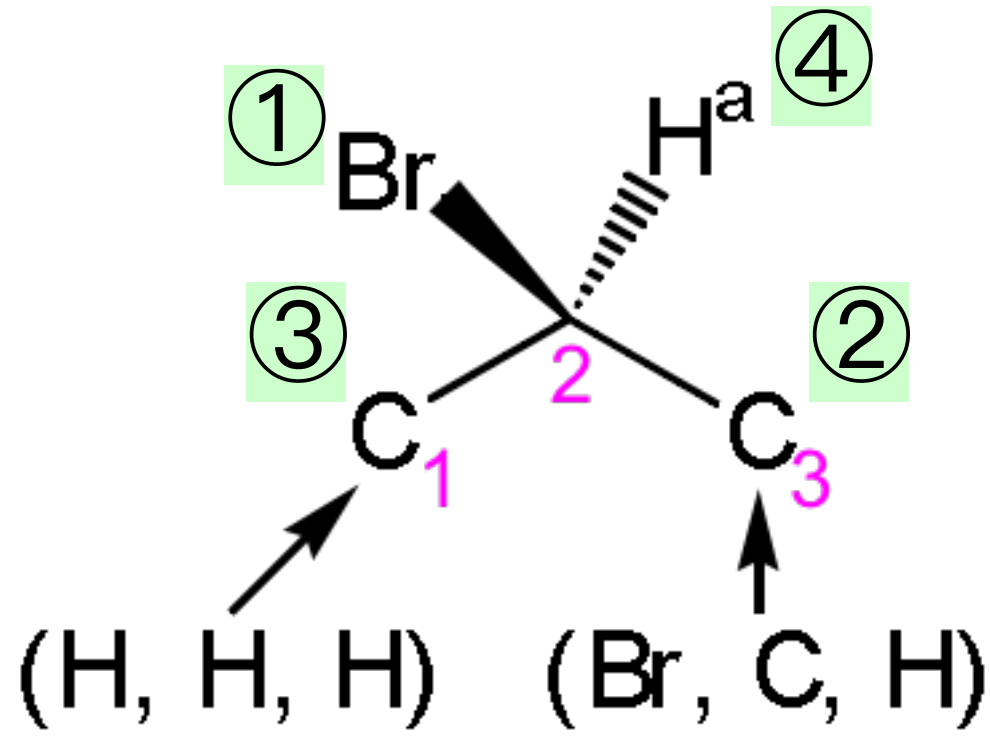
10B. How to Name Compounds with More than One Chirality Center

- 2,3-Dibromobutane



حدد كل جزء لحال

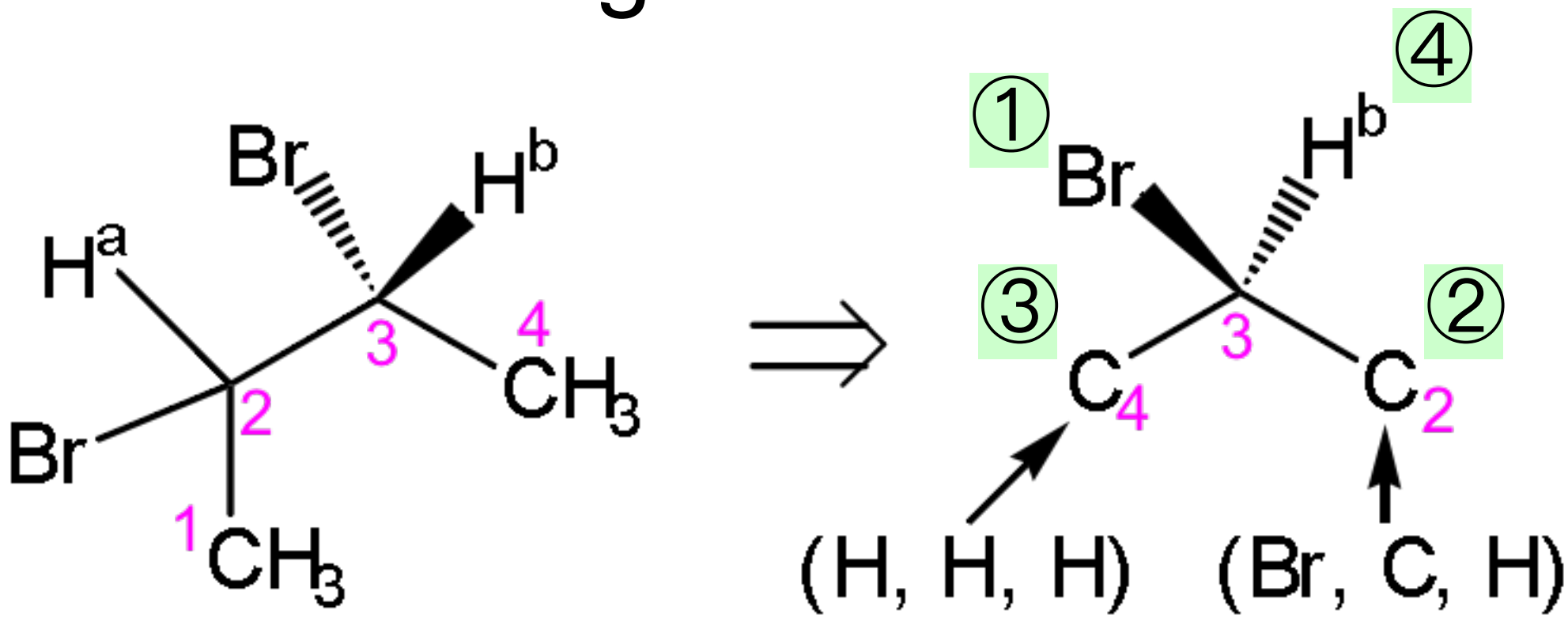
- Look through C2–H^a bond



C2: *(R)* configuration

- Look through C3–H^b bond

هون بدنا ندوره عشان ال H



بس اقلبه

C3: *(R)* configuration

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

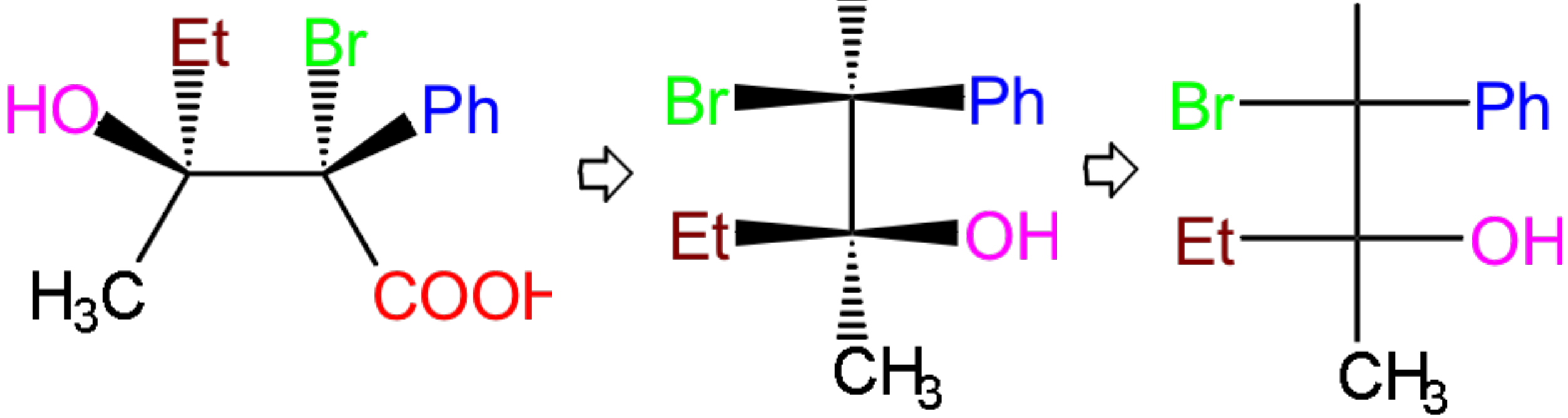
11. Fischer Projection Formulas

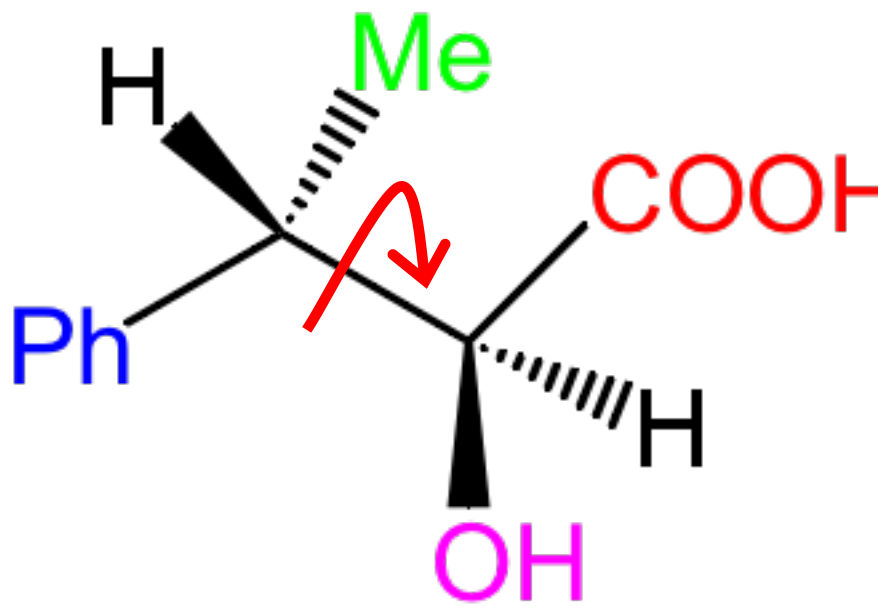
من 3D الى 2D

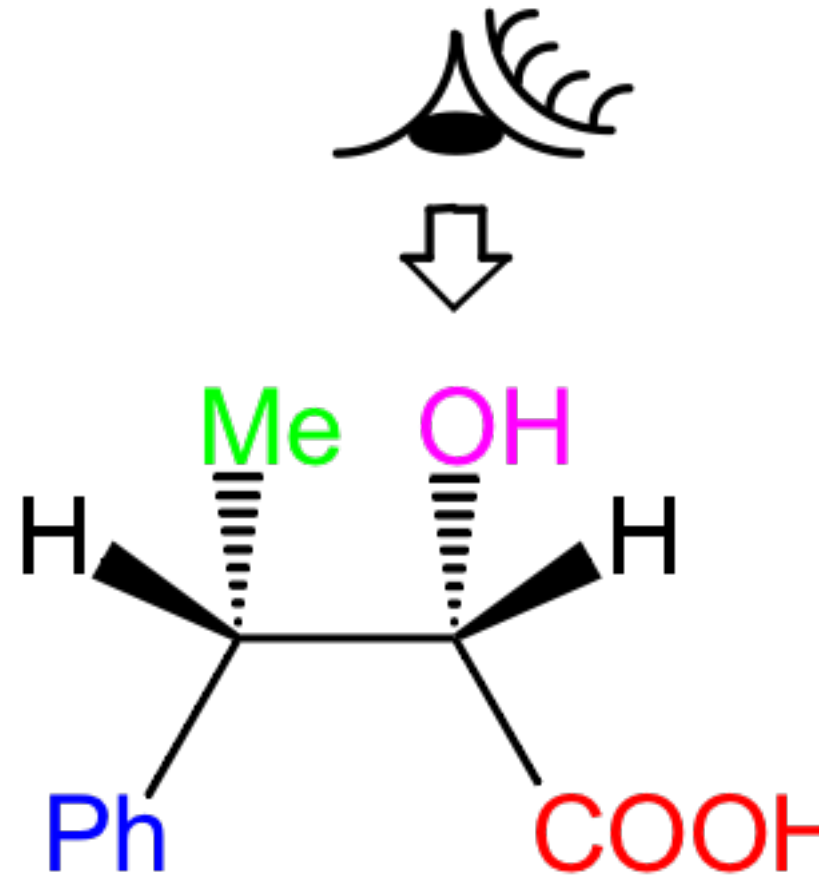
11A. How To Draw and Use Fischer Projections

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

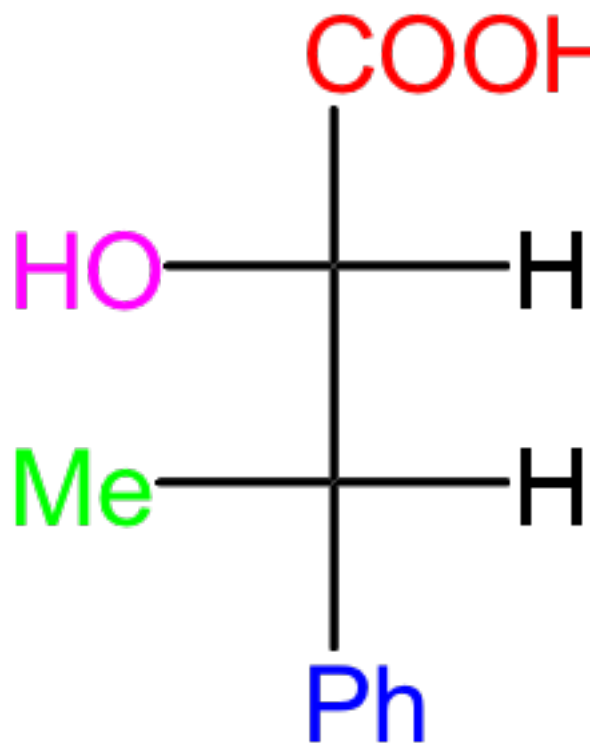
Fischer Projection

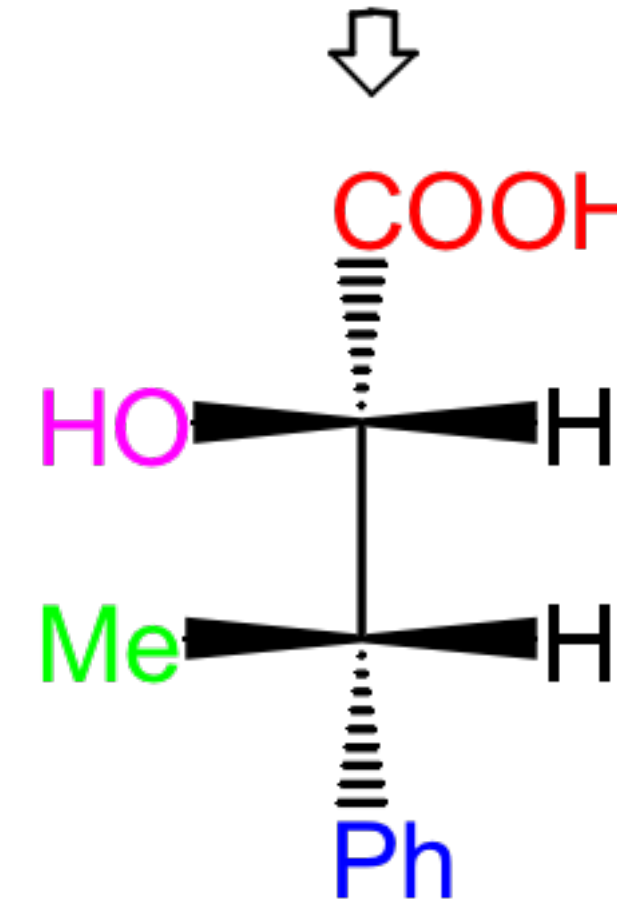


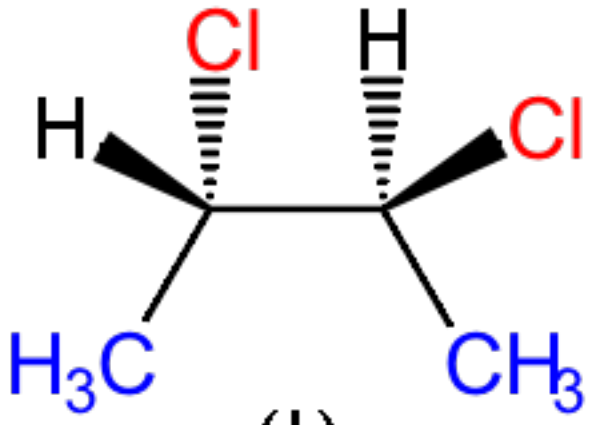




Fischer Projection



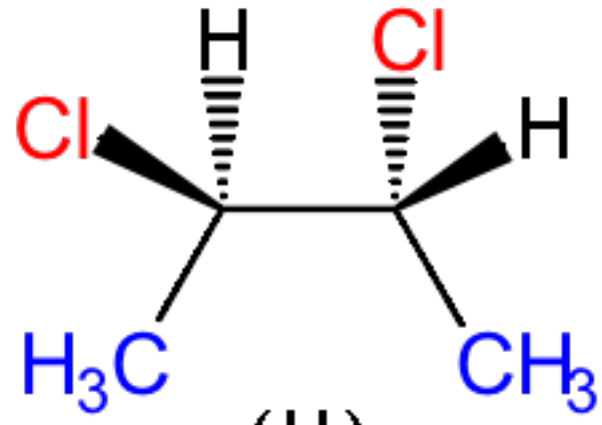




(I)

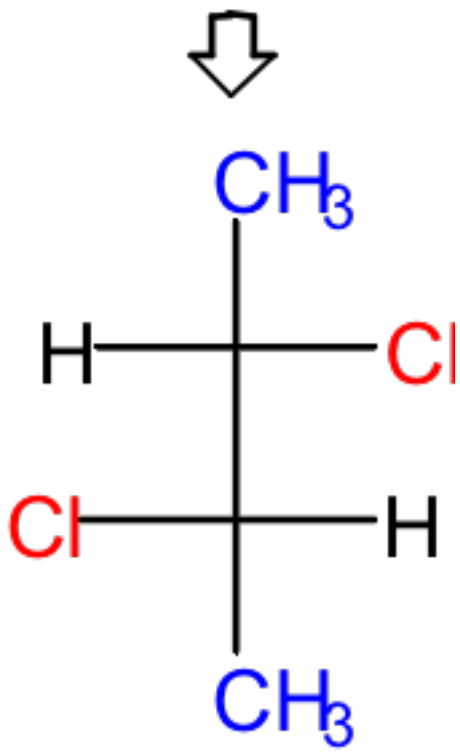
(2*S*, 3*S*)-Dichlorobutane

يعني بتقدر تستخدم هذه طريقه
الرسم لحتى نتعرف على العلاقه



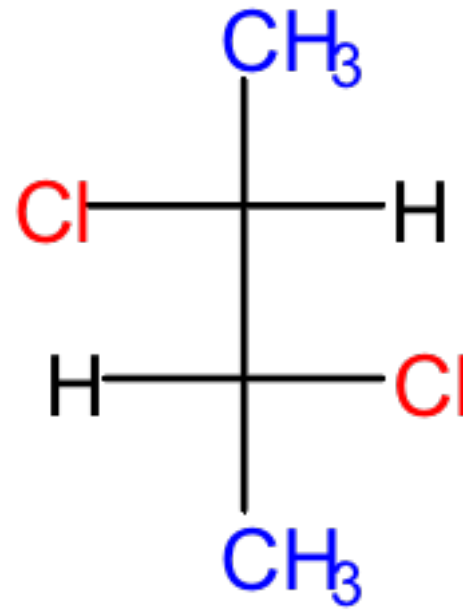
(II)

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

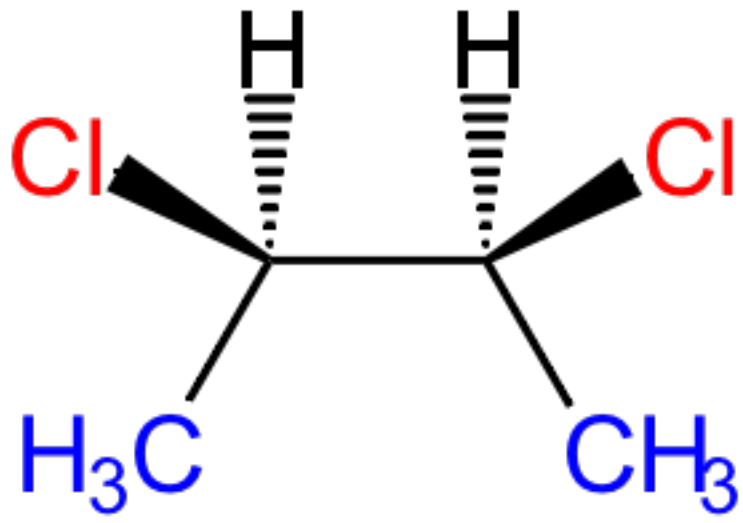


enantiomers

mirror

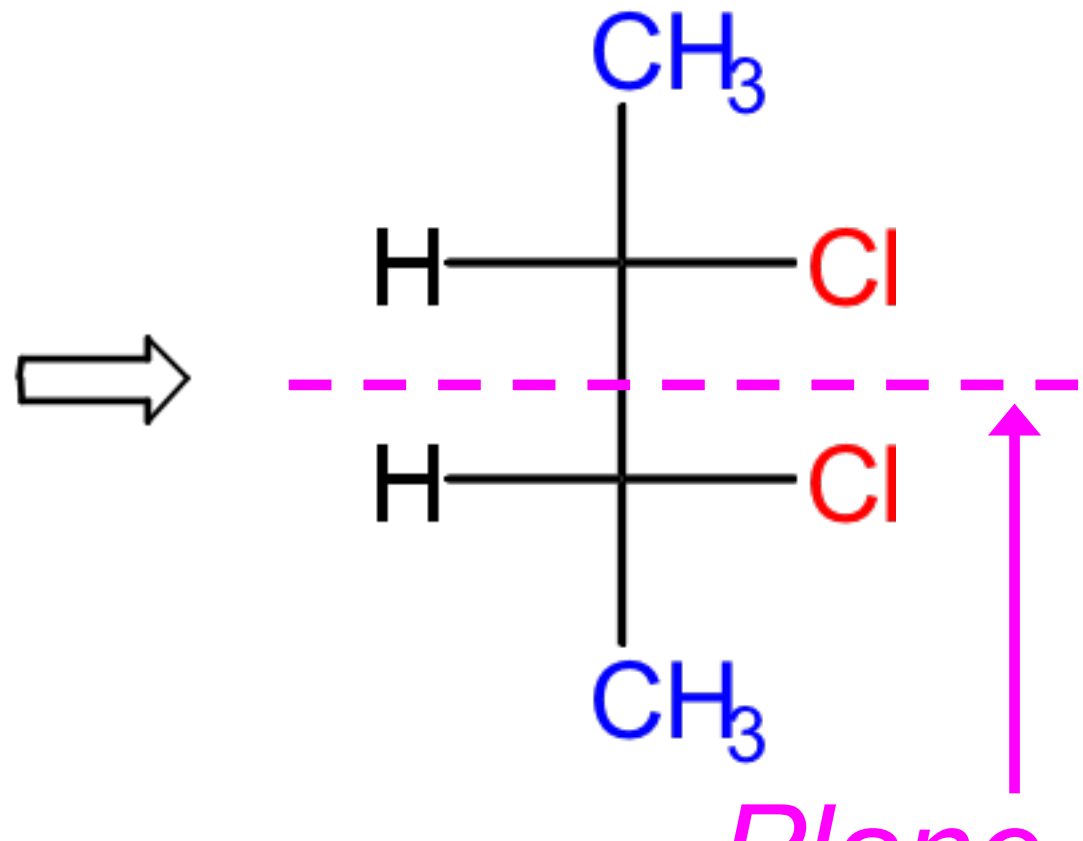


- (I) and (II) are both chiral and they are enantiomers with each other



(III)

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

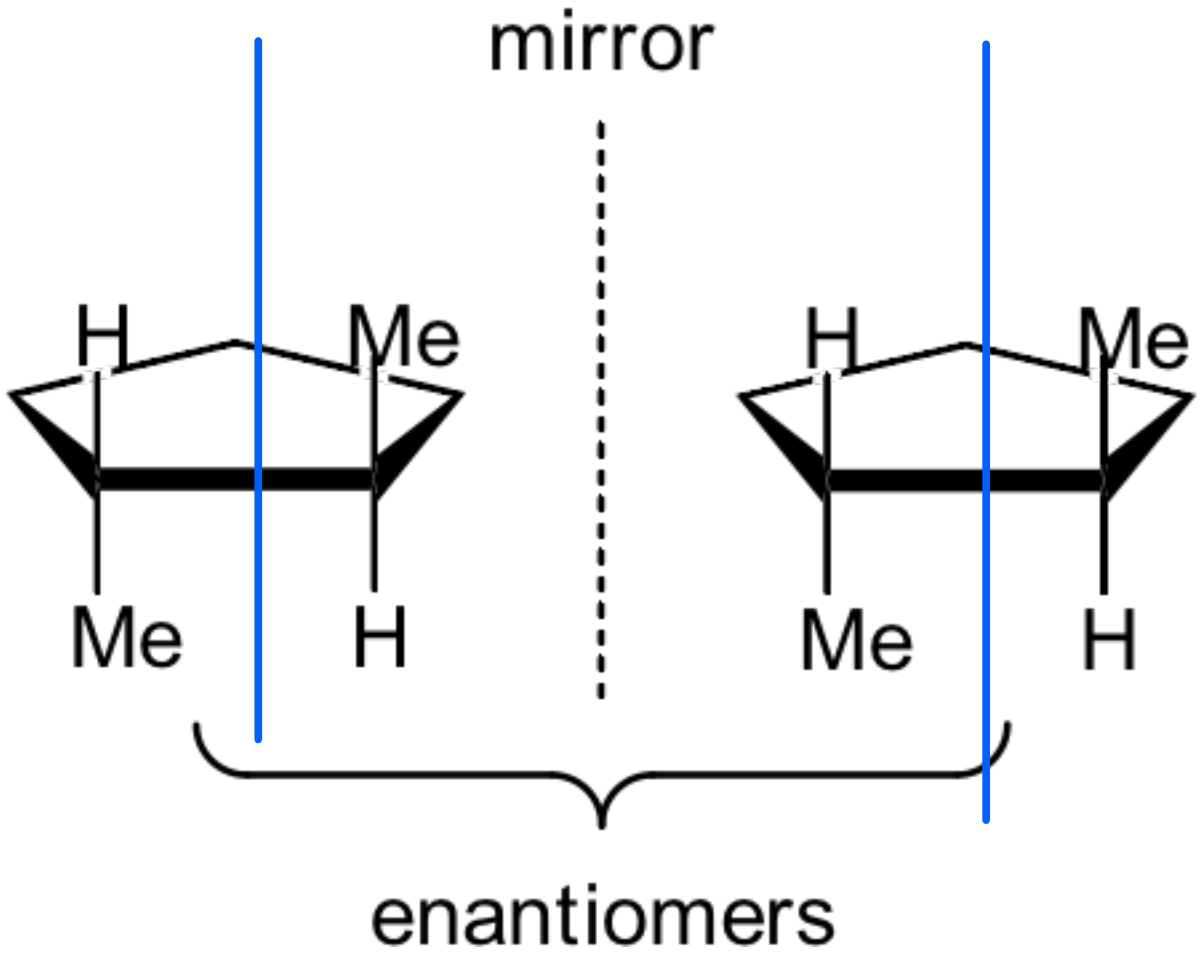


Plane of symmetry

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

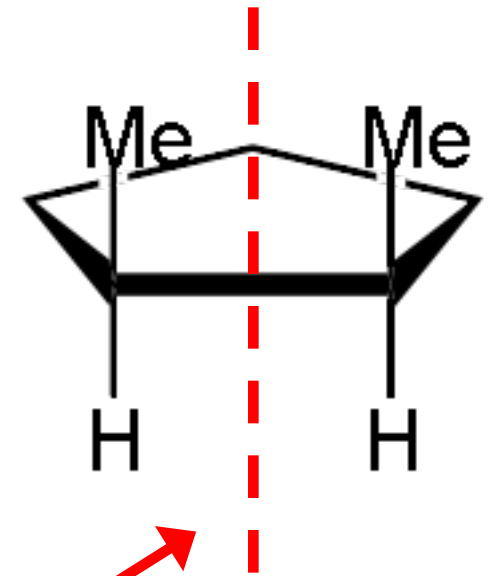
12. Stereoisomerism of Cyclic Compounds

بس الامثلة يلي بالسلايدات قالت الدكتورة



a meso compound

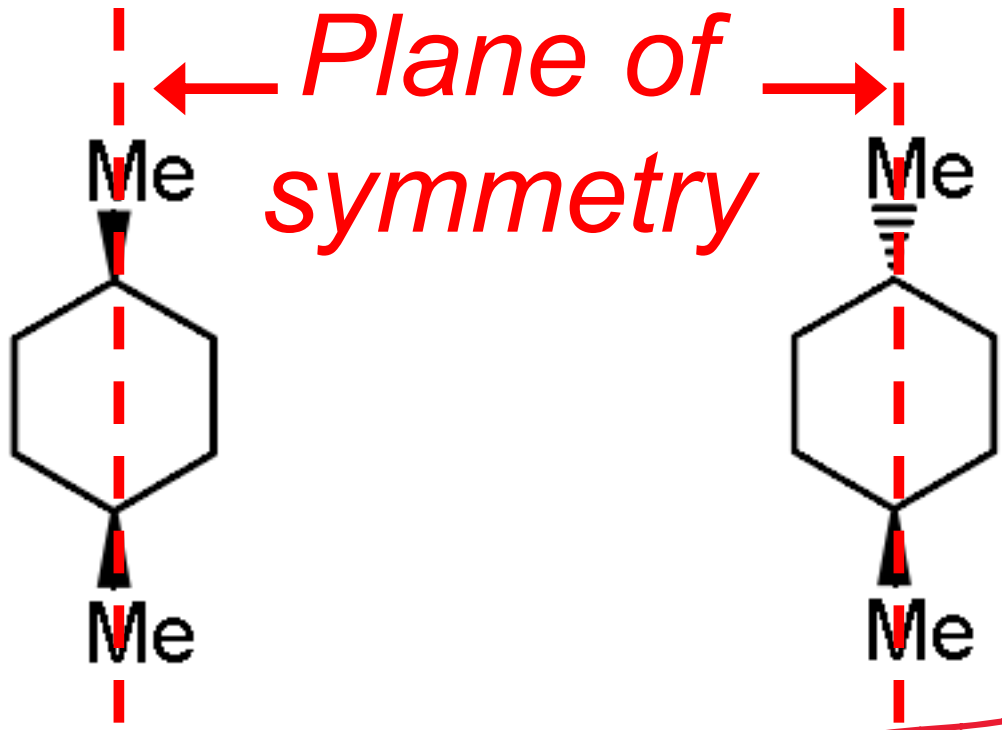
achiral



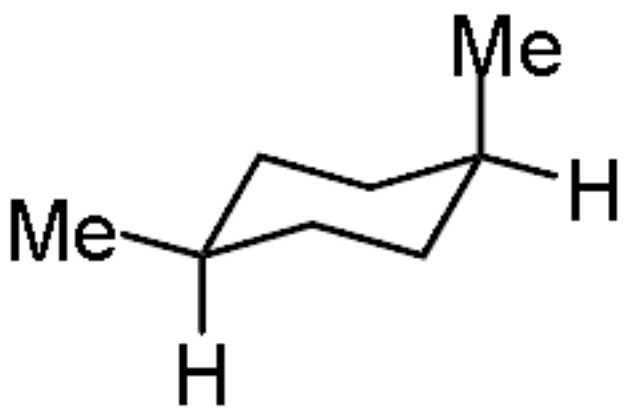
Plane of symmetry

12A. Cyclohexane Derivatives

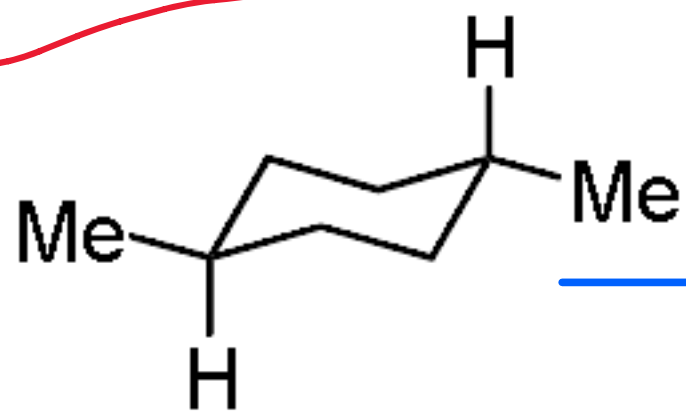
- 1,4-Dimethylcyclohexane



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



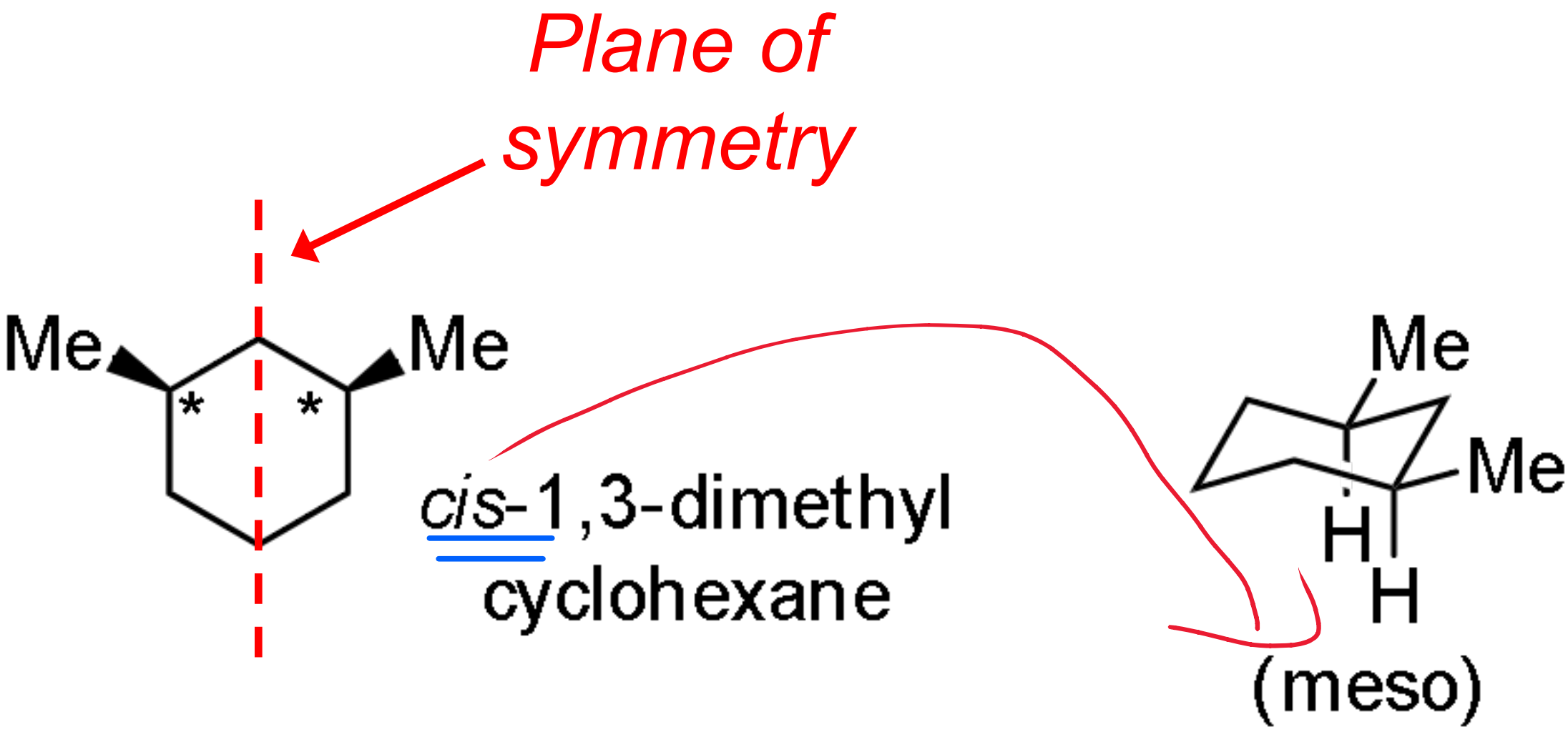
cis-1,4-dimethyl cyclohexane



trans-1,4-dimethyl cyclohexane

meso compound

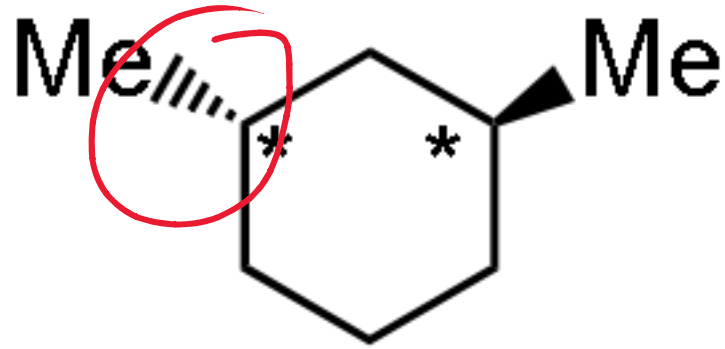
❖ 1,3-Dimethylcyclohexane



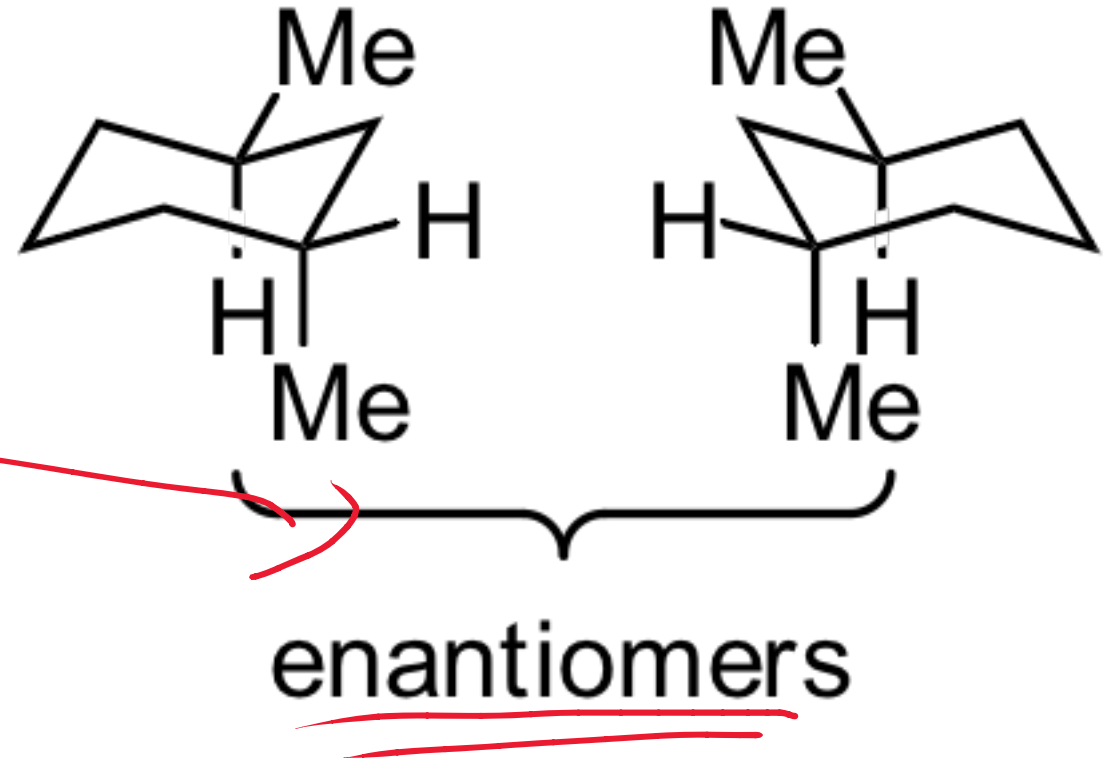
- *cis*-1,3-Dimethylcyclohexane has a plane of symmetry and is a meso compound

❖ 1,3-Dimethylcyclohexane

***NO** plane of symmetry*



trans-1,3-dimethyl cyclohexane

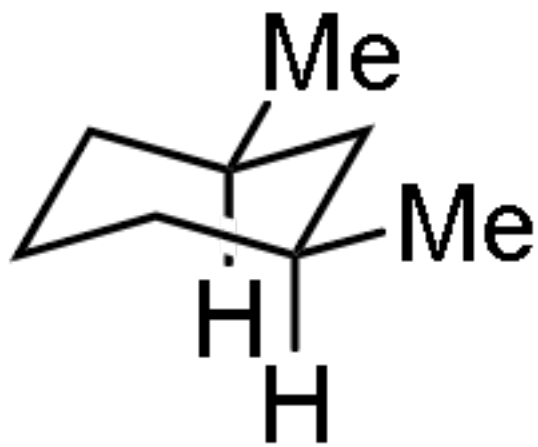


enantiomers

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

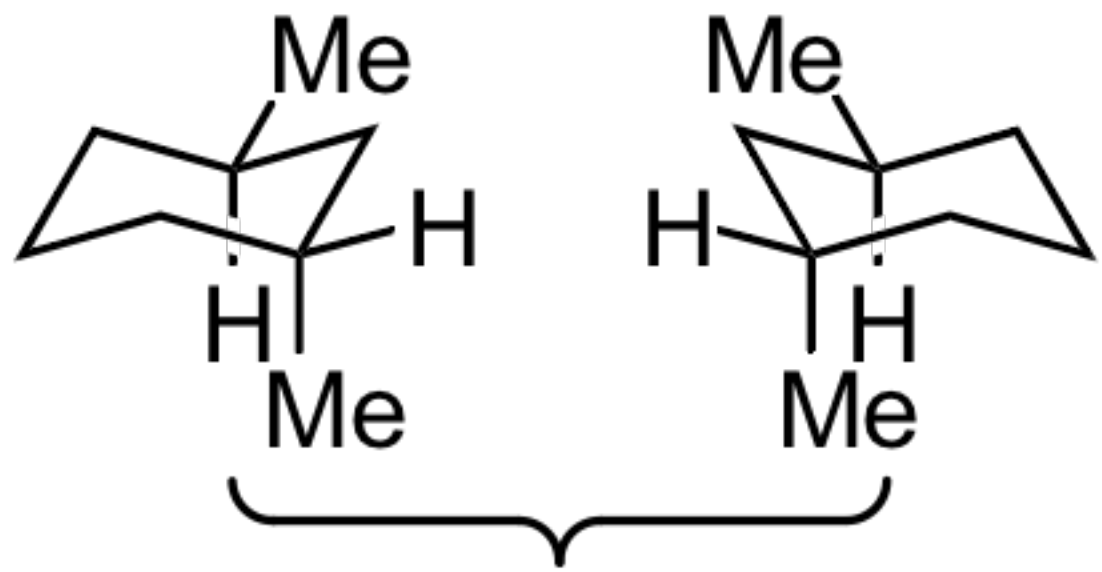
- 1,3-Dimethylcyclohexane
  - Has two chirality centers but only ***three*** stereoisomers

cis-1,3-dimethyl cyclohexane



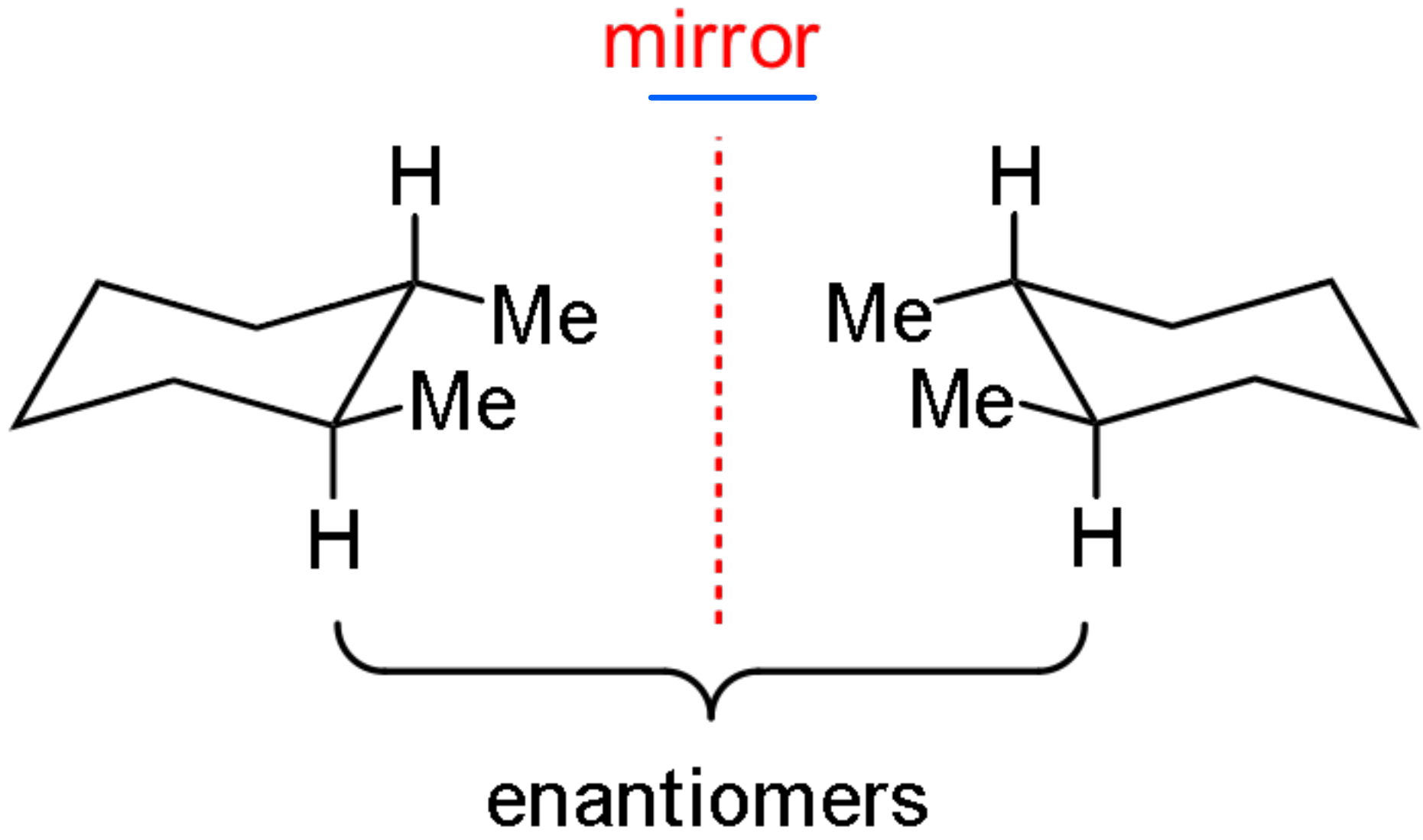
(meso)

trans-1,3-dimethyl cyclohexane



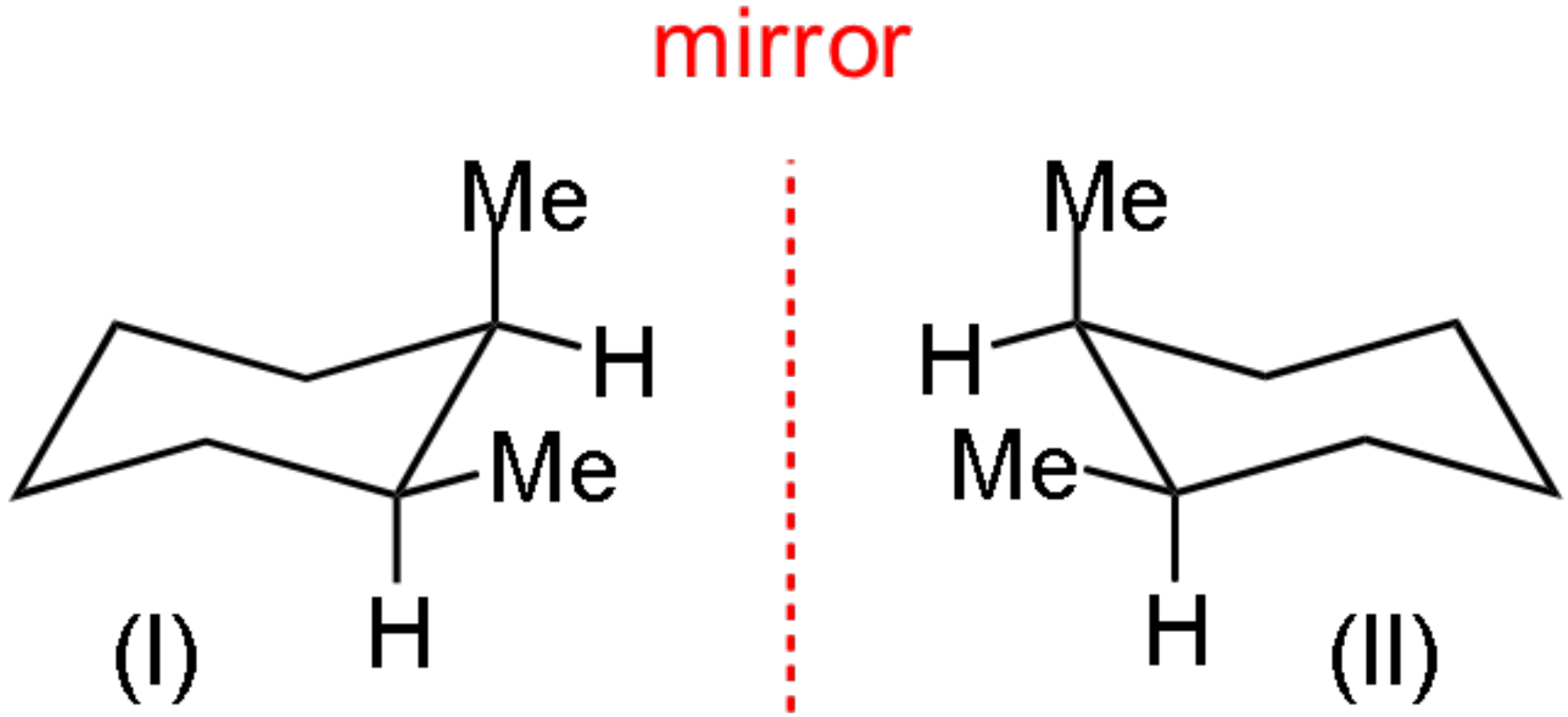
enantiomers

❖ 1,2-Dimethylcyclohexane



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

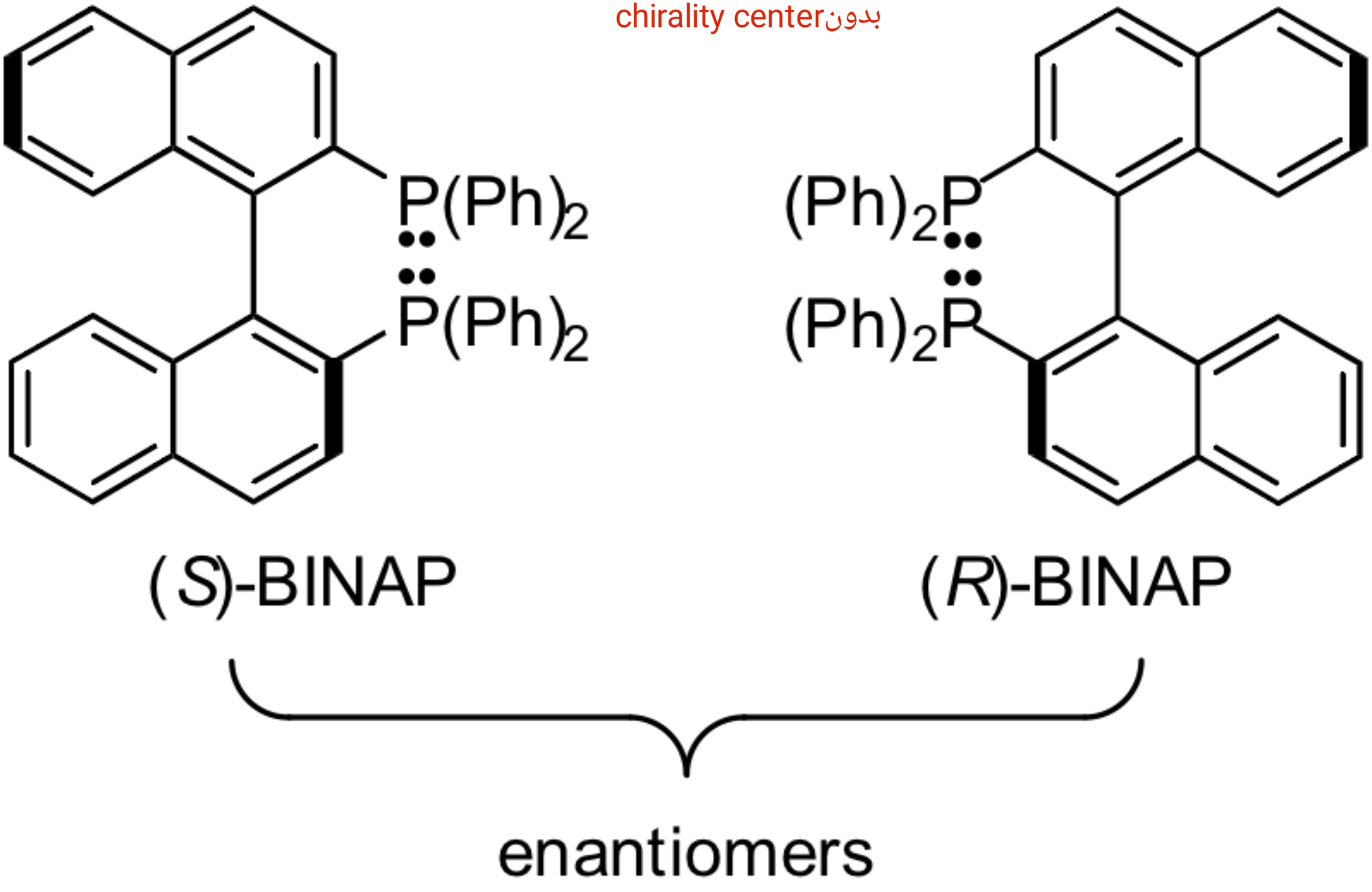
- 1,2-Dimethylcyclohexane
  - With *cis*-1,2-dimethylcyclohexane the situation is quite complicated



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

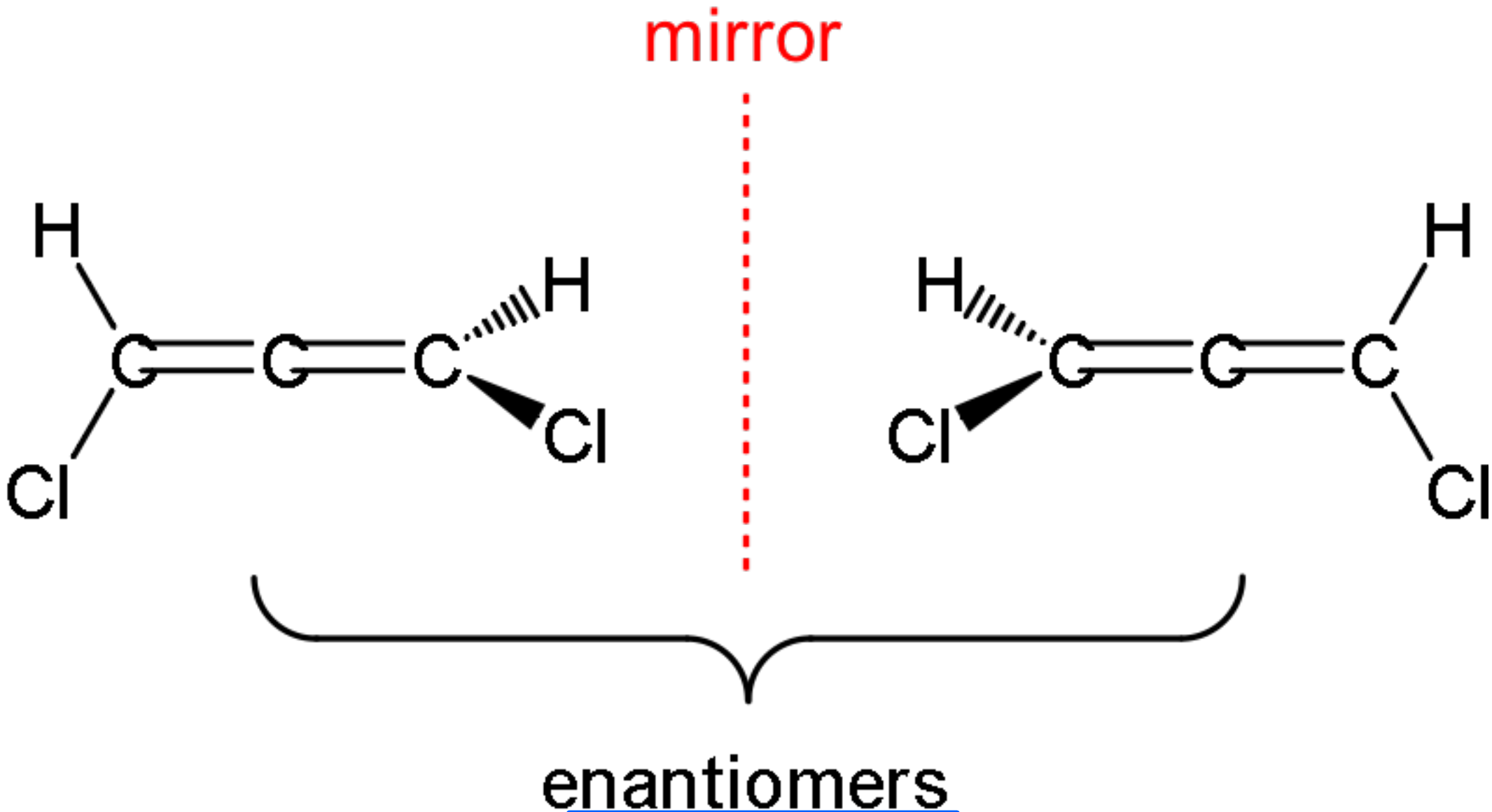
13. Chiral Molecules That Do Not Possess a Chirality Center

chirality centerبدون



بس الامثلة يلي بالسلايدات

cumulated double bond



enantiomers