

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

*Tadeusz Urbąński**

STEREOCHEMIA — HISTORYCZNY ROZWÓJ**

STEREOCHEMISTRY — HISTORICAL DEVELOPMENT

A cross-section is given of the history of stereochemistry from Louis Pasteur, through van't Hoff, Le Bel, A. Werner, Cahn-Ingold-Prelog, A. Baeyer, Sachse and Mohr, Kenner and Christie, Teller and Topley, Pitzer, O. Hassel and D. H. R. Barton, K. Ziegler and G. Natta, Cornforth.

Contributions of Polish chemists are pointed out: N. Centnerszwer, A. Freund, J. Suszko.

Dziękuję komitetowi organizacyjnemu Konferencji za zaproszenie mnie do wygłoszenia referatu.

Przypada mi jednak w udziale trudna rola. Po świetnych wykładach prof. prof. B. Bochwica, E. Borowskiego, J. Michalskiego, M. Wiewiórowskiego, J. Wróbla i A. Zamojskiego, mam niejako uzupełnić wspomniane wykłady — zadanie niewdzięczne zważywszy wysoki poziom wspomnianych referatów i wyczerpujący ich charakter.

Dlatego ograniczę się do zwrócenia Państwa uwagi na niektóre szczegóły historyczne rozwoju stereochemii oraz do podkreślenia udziału Polaków w tej dziedzinie chemii.

WSTĘP

Prekursorem epokowych koncepcji van't Hoffa i Le Bela był Louis Pasteur. Pod koniec pierwszej połowy ubiegłego stulecia było już wiadomo, że krystaliczne substancje optycznie czynne, występujące w przyrodzie, istnieją w postaciach hemiedrycznych, tj. w kształtach stanowiących wobec siebie odbicie zwierciadlane. Wyjątkiem były kryształy prawoskrętnego kwasu winowego, które — według znanego krystalografa Mitcherlicha — były identyczne z postacią optycznie nieczynną. Pasteur podejmuje się zbadania tego wyjątku i w 1848 r. dokonuje rozdzielenia kryształów winianu amonowosodowego na optyczne antypody. Spostrze-

* Profesor (emeryt.) Politechniki Warszawskiej, członek rzeczywisty PAN.

** Referat wygłoszony na Sesji Naukowej PTCh „Stulecie stereochemii” 11 listopada 1974 r.



zenie swoje komunikuje wielkiemu fizykowi francuskiemu Biot, który od 1815 r. zajmował się zagadnieniem skręcania płaszczyzny polaryzacji przez substancje nieorganiczne i organiczne występujące w przyrodzie. Biot, który w owym czasie był już u schyłku życia, osobiście sprawdza wyniki Pasteura i potwierdziwszy je entuzjastycznie odnosi się do nowego faktu. Zachęca też Pasteura do dalszej pracy w tym kierunku. W 1860 r. Pasteur wypowiada pogląd, że przyczyną rozmaitej optycznej czynności dwóch postaci soli kwasu winowego jest prawdopodobnie różnica w rozmieszczeniu atomów tej substancji w przestrzeni, przy czym mówi o możliwości występowania „układu śruby, albo układu nieregularnego tetraedru, a w każdym z tych układów występuje budowa niesymetryczna [1]”. Po raz pierwszy w chemii znajdujemy wzmiankę o symetrii.

Wiadomo, że w owym czasie brak było wyraźniejszych poglądów na budowę związków chemicznych, a pojęcia o budowie związków organicznych były bardzo mgliste. Tym większa jest zasługa Pasteura w przedstawieniu poglądu, który wyprzedzał jego czasy¹.

Trzeba dodać, że wkrótce potem Butlerow w 1862 r., a w 1869 r. znany włoski chemik Paternó również wspominają o możliwości istnienia tetraedrycznego modelu węgla. Fakty te nie umniejszają olbrzymiego kroku naprzód, jakiego dokonali van't Hoff [2] i Le Bel [3], szczególnie pierwszy z nich, który sformułował swą wypowiedź w sposób bardziej zdecydowany, podkreślając tetraedryczność atomu węgla.

Słynny atak H. Kolbego na van't Hoffa w 1877 r. nie powinien wywołać zdziwienia, jeżeli weźmiemy pod uwagę, że nauka niemiecka była w tym czasie pod silnym wpływem filozofii Kanta i jego następców, według których poznanie dogłębne materii nigdy nie będzie osiągnięte (przypomnę słynne powiedzenie wybitnego fizjologa i filozofa niemieckiego du Bois Raymonda — „Ignoramus et Ignorabimus”), a wielki chemik niemiecki Wilhelm Ostwald (1853-1932) negował istnienie atomów, uważając je tylko za schematy ułatwiające rozumowanie.

Trzeba także uwzględnić fakt, że — od połowy zeszłego do początku obecnego stulecia — chemia niemiecka panowała wszechwładnie na świecie. Świat przyzwyczaił się do tego, że wszystkie wielkie odkrycia chemiczne po Lavoisier były dokonane jedynie w Niemczech. Praca chemika holenderskiego, w owym czasie, czy francuskiego nie mogły w opinii światowej mieć większej wartości.

Należy również dodać, że nie zabrakło chemików, którzy nie potwierdzili eksperymentalnych wyników Pasteura. Należał do nich Staedel

¹ W związku z tym należy ze zdziwieniem dodać, że niektóre monografie poświęcone stereochemii w ogóle nie wspominają o Pasteurze, np. skądinąd dobra książka J. Grundy, *Stereochemistry*, Butterworth, London 1964.

(1878), któremu nie udało się dokonać mechanicznego rozdzielania soli kwasu winowego na kryształy enantiomerów. Okazało się, że pracował on w temperaturze ponad 28°C, a więc w warunkach, w których następowało przejście mieszaniny racemicznej w związek racemiczny. Pasteur swego odkrycia dokonał w zimie, w laboratorium bardzo skąpo opalonym.

Rentgenografia strukturalna Braggów (1913) wykazała tetraedryczne rozmieszczenie atomów węgla w diamencie, potwierdzając podstawowe założenia van't Hoffa.

Obecnie wiemy, że atomy, takie jak krzem, azot, fosfor, arsen i siarka, mogą również dać asymetryczne, optycznie czynne cząsteczki. O swoich pracach nad optycznie czynnymi związkami fosforu mówił już Jan Michalski. Nad organicznymi związkami z asymetrycznym atomem siarki pracuje w Polsce M. Mikołajczyk.

Wreszcie nie można pominąć milezieniem stereochemii kompleksów metaloorganicznych Adolfa Wernera (1911), który stworzył nowy dział chemii nieorganicznej, chemię związków koordynacyjnych, u której podstawy jest oktaedryczna budowa przestrzenna kompleksów. Rozwój tego działu w Polsce zawdzięczamy B. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej.

CHIRALNOŚĆ

W latach ostatnich odżył termin *chiralność*, który pochodzi od greckiego wyrazu *χειρ* (ręka, dłoń). Termin *chiralność* został wprowadzony już w 1884 r. przez wielkiego fizyka szkockiego Williama Thomsona, później znanego jako Lord Kelvin [4], dla oznaczenia spotykanych często w przyrodzie przypadków asymetrii charakteryzujących się tym, że dwa obiekty utworzone z jednakowych elementów mają kształty odpowiadające ich odbiciu lustrzanemu i *eo ipso* nie nakładają się.

Prelog zaproponował ponownie stosowanie tego terminu, który obecnie zyskał prawa obywatelstwa.

Komisja IUPAC do nomenklatury w chemii organicznej opracowała w 1968 r. reguły podstaw stereochemii [5] i daje następującą definicję *chiralności*: „*Właściwość nieidentyczności przedmiotu w porównaniu z jego odbiciem lustrzanym jest chiralnością. Molekuła w danej konfiguracji lub konformacji nosi nazwę chiralnej, jeżeli nie jest identyczna ze swym odbiciem lustrzanym; przeciwnie — gdy jest identyczna, nosi nazwę achiralnej*”.

Następnie definicja daje charakterystykę związków optycznie czynnych: „*wszystkie molekuły chiralne są cząsteczkami związków optycznie czynnych i odwrotnie, wszystkie cząsteczki optycznie czynne są chiralne*”.

Dalej czytamy, że „w chemii organicznej *chiralność* dotyczy się poszczególnych molekuł”. *Chiralność* zbioru molekuł może się jednak różnić

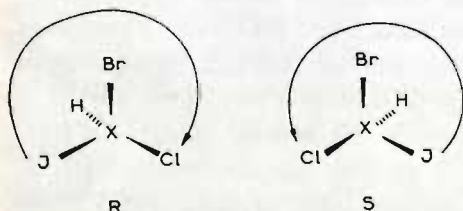
od poszczególnych molekuł, jak np. w chiralnym kryształe kwarcu, w którym poszczególne molekuły SiO_2 nie są chiralne.

Cząsteczki chiralne nazywamy za van't Hoffem *asymetrycznymi*. Obecnie wiemy, że cząsteczka chiralna nie zawiera żadnego z trzech elementów symetrii, tzn. 1. płaszczyzny symetrii, 2. centrum symetrii oraz 3. zmiennej osi symetrii. Występowanie chociaż jednego z tych elementów symetrii daje cząsteczkę achiralną.

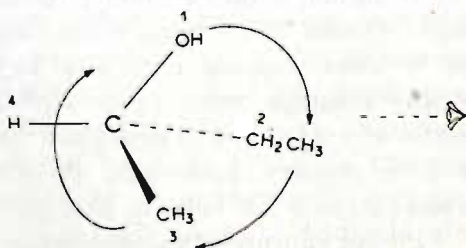
Olbrzymia liczba optycznie czynnych organicznych związków chemicznych zmusza do poszukiwania klasyfikacji i systematyki istniejących układów. Cahn i Ingold (1951) rozpoczęli systematykę dla symetrii atomowej, a następnie wspólnie z Prelogiem w 1956 r. rozszerzyli systematykę na znane rodzaje symetrii cząsteczek organicznych i podali sposób wyrażania absolutnej konfiguracji.

Reguła Cahn, Ingolda i Preloga jest już powszechnie znana², ograniczę się więc do wspomnienia o jej zasadach. Podstawniki asymetrycznego centrum układamy w kolejności „starszeństwa”, np. według zmniejszających się wartości liczb atomowych: J, Br, Cl, F, O, N, C, H (rys. 1), albo w kolejności zmniejszających się ciężarów COOCH_3 , COOH , CONH_2 , COCH_3 , CHO itd.

Układ według kierunku wskazówki zegara nosi nazwę R (rectus), a w kierunku przeciwnym S (sinister). Mislow [7], w swojej znanej książce, daje przykład (–)-(R)-2-butanolu (rys. 2).



Rys. 1. Zasada reguły Cahn-Ingolda-Preloga ustalania kolejności R i S podstawników dookoła asymetrycznego centrum X



Rys. 2. Budowa przestrzenna R (–)-2-butanolu według Mislowa [7]

USTALENIE KONFIGURACJI

Oczywiście, jak wiadomo, reguła Cahn, Ingolda i Preloga nie ustala, jaka jest optyczna czynność związków, a znaki R i S są znakami formalnymi.

² W literaturze naszej mamy doskonały opis systemu Cahn, Ingolda i Preloga określania absolutnej konfiguracji asymetrycznych związków organicznych, cytowany przez Jerzego Cieślaka [6].

mi, nie mówią o kierunku skręcalności optycznej. W związku z tym pozostaje zagadnienie eksperymentalnego ustalenia konfiguracji. *Absolutną konfigurację* daje rentgenografia molekularna. Jest to jednak metoda wymagająca specjalnej aparatury i odpowiednio wyszkolonych krystalografów. Nie zawsze też można dostarczyć próbek odpowiednio wykształconych kryształów.

Inną metodą, która szczególnie nadaje się do badania konfiguracji i konformacji w stanie gazowym, jest dyfrakcja elektronowa. Do badania konformacji mogą także służyć różne metody spektroskopowe.

Chemia dysponuje jednak metodami *względny* czy *pośredni*, które polegają w najogólniejszym ujęciu na porównywaniu konfiguracji badanej substancji z inną, stanowiącą wzorzec, posiadającą znaną konfigurację.

Metody te opisuje Eliel w swojej znanej monografii [8]. Ograniczę się do wyliczenia niektórych, jak

1. chemiczna konwersja bez naruszania wiązań asymetrycznego atomu,
2. korelacja przez diastereoizomery,
3. korelacja przez *quasi*-racematy,
4. metody porównania optycznych własności,
5. korelacja poprzez syntezę asymetryczną,
6. konwersja chemiczna z naruszeniem wiązań asymetrycznego atomu w sposób przewidywany.

Należy do nich dodać najbardziej chyba nowoczesną metodę:

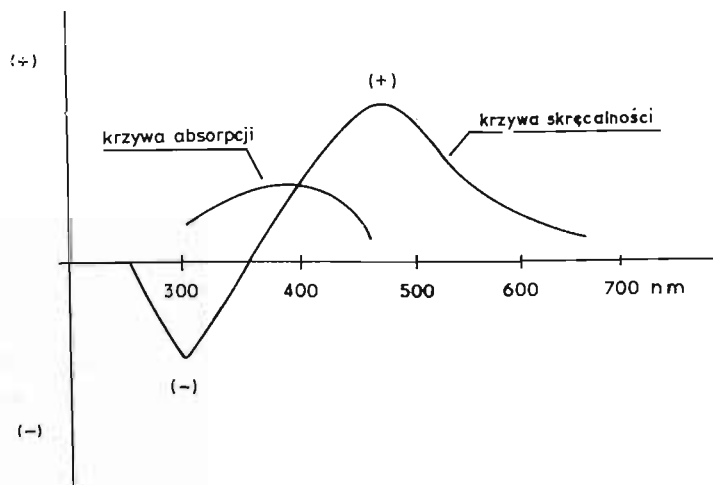
7. optyczną dyspersję rotacyjną (ORD), znalezioną przez Cottona jeszcze w 1895 r. O tym, że optyczna czynność zmienia się z długością fali świetlnej wiadomo już od 1817 r. dzięki fizykowi francuskiemu Biot, który wyprowadził przybliżone równanie

$$a\lambda^2 = \text{const.}$$

gdzie a oznacza optyczną czynność, λ zaś długość fali.

Drude (1840) dał teoretyczne podstawy zjawiska, a Cotton (1895) stwierdził eksperymentalnie dla soli kwasu winowego, że skręcalność może mieć różne wartości — od ujemnych do dodatnich — zależnie od długości fal (rys. 3).

Zjawisko nie zyskało sobie należytego zastosowania z powodów dość nieoczekiwanych, jak wynalezienie przez Bunsena w 1853 r. palnika o płomieniu nie świecącym, co umożliwiło szerokie stosowanie żółtego światła sodowego, prawie całkowicie monochromatycznego. Stan taki trwał prawie sto lat — do 1956 r. Do tego czasu „optyczna czynność” oznaczała niezmiennie skręcalność dla linii sodowej D.

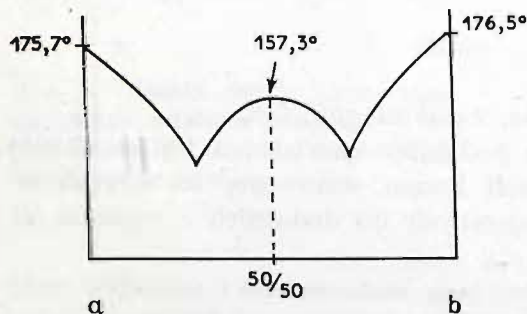


Rys. 3. Zjawisko Cottona dla soli kwasu winowego (1895)

Jeżeli różne substancje zawierają grupę chromoforową, otoczoną przez środowisko asymetryczne o podobnej konfiguracji i konformacji, to krzywe dyspersji rotacyjnej są podobne.

Jeżeli mamy do czynienia z enantiomerami, to krzywe mają kształt podobny, ale symetrycznie przeciwny. Należy tu odnotować prace Brewstera (1959) i Djerassiego (1960). Dalszym udoskonaleniem metody stosowania efektu Cottona jest użycie światła kołowo spolaryzowanego. Metoda ta (kołowego dichroizmu, CD) daje ostrzej zaznaczone maksima krzywych.

Przechodząc do wspomnianych metod klasycznych (1-6), nie mogę pominąć milczeniem, że metoda (3) korelacji przez *quasi-racematy* —



Rys. 4. Analiza termiczna *quasi-racematów*; *a* — kwas (+)-chloro-bursztynowy, *b* — kwas (-)-bromo-bursztynowy (M. Centnerszwer, 1899)

jedną z prostszych metod względnych — wyrosła na spostrzeżeniu polskiego chemika Mieczysława Centnerszwer³, który w 1899 r. dał opis

³ Mieczysław Centnerszwer (1874-1944) uczeń Waldena w Rydze, profesor chemii fizycznej Politechniki w Rydze (1917-1929), a następnie (od 1929 r.) Uniwersytetu Warszawskiego.

spostrzeżenia, że kwasy (+)-chlorobursztynowy i (-)-bromobursztynowy tworzą stały związek addycyjny, wykrywalny analizą (ryc. 4). Badanie szeregu związków tego typu drogą analizy termicznej wyjaśniło, że połączenia addycyjne tworzą się wówczas, gdy podobne chemicznie związki mają przeciwną konfigurację. W razie identycznej konfiguracji tworzą zwykłą eutektykę. Metoda wymaga dużego podobieństwa chemicznego komponentów, w przeciwnym razie może prowadzić do fałszywych wniosków, niemniej odegrała i nadal odgrywa dużą rolę w badaniu konfiguracji związków optycznie czynnych. Ukazują się też w literaturze jej uzupełnienia (np. Ricci, 1962).

Pragnę skorzystać ze sposobności, aby zwrócić uwagę na konieczność stosowania w literaturze polskiej właściwego brzmienia terminu „enantiomer”. Przyjęte obecnie brzmienie „enancjomer” jest niesłuszne i wynika z wadliwej interpretacji pochodzenia tego wyrazu. Jest to wyraz utworzony z greckiego *εναντιός*, co oznacza przeciwny. Greckie wyrazy zawierające układ liter „τιο” należy wymawiać „tio” w odróżnieniu od wyrazów pochodzenia łacińskiego, w których układ „tio” wymawia się w języku polskim jako „cyjo” albo „ejo” (np. inicjowanie). Natomiast wyrazy greckiego pochodzenia, np. tiofenol czy tiazol wymawia się zgodnie z tą pisownią, a nie „cyjofenol” albo „ejofenol” czy „ejazol”. Toteż w europejskich językach mamy słuszną wymowę terminu „enantiomer”, w której zachowana jest wymowa „tio”. Tak jest w językach: angielskim, francuskim, hiszpańskim, niemieckim, rosyjskim, włoskim i innych.

MOLEKULARNA TEORIA OPTYCZNEJ CZYNNOŚCI

Teoretycy usiłovali ująć optyczną czynność we wzory matematyczne. Powstała w ten sposób molekularna teoria optycznej czynności. Dąży ona do rozwiązania następujących zadań:

1° dać obraz zjawiska fizycznego i rozpatrywać to zjawisko z punktu widzenia budowy molekuli, wyjaśniając oddziaływanie budowy na kołowo spolaryzowane światło;

2° umożliwić obliczenie skręcalności płaszczyzny polaryzacji.

Drugi warunek na razie może być spełniony tylko dla cząsteczek niezbyt skomplikowanych.

Teorię można opierać bądź na klasycznej teorii oscylatorów, bądź na podstawach mechaniki kwantowej.

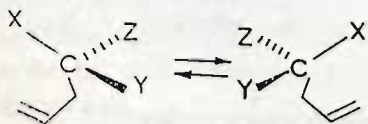
Bardziej nowoczesne jest oczywiście to drugie podejście.

Pierwszą kwantowo-mechaniczną teorię optycznej czynności dał Rosenfeld w 1929 r. Następnie była ona rozwijana przez Condon (1937), a szczególnie Kirkwooda (1937), Moffitta i Moseowitza (1959), ostatnio zaś Buckingham i Stilesa (1974).

Wyprowadzili oni wzory, według których można obliczyć skręcalność płaszczyzny polaryzacji i dichroizm kolowy w funkcji: częstości drgań promienia świetlnego, szybkości światła, współczynnika załamania światła oraz liczby Avogadry, przy użyciu dość skomplikowanych współczynników obejmujących sumy elementów macierzy różnych stanów cząsteczki. Nie jestem specjalistą w dziedzinie chemii kwantowej, wobec czego ograniczę się do zasygnalizowania, że takie prace istnieją.

REAKCJE NARCYSTYCZNE

L. Salem (1970-1971) wyprowadził pojęcie reakcji *narcystycznych* (narcissistic reactions)⁴. Według jego definicji, reakcja jest narcystyczna, jeżeli substraty (lub substrat) i produkty (lub produkt) są odbiciem lustrzanym w stosunku do pewnej, stałej płaszczyzny i jeżeli odbicia (lub odbicie) zwierciadlane w stosunku do stałej płaszczyzny reagentów (lub reagentu) ulegają odwróconej (reverse) reakcji w stosunku do odbicia produktów (produktu). Spontaniczna racemizacja jest prawie zawsze reakcją narcystyczną (rys. 5). Typową reakcją narcystyczną jest reakcja Cope'a (rys. 6) pod warunkiem, że nie bierze się pod uwagę podstawników przy węglach numerowanych od 1 do 6.



Rys. 5. Racemizacja (reakcja narcystyczna) według L. Salem et al., 1970



Rys. 6. Reakcja Cope'a (reakcja narcystyczna)

SYNTEZA ASYMETRYCZNA

Jednym z kapitalnych zagadnień, jakie istnieją w syntezie organicznej, jest asymetryczna synteza. Synteza taka może być częściowa lub absolutna. Ograniczę się jedynie do wzmianki o etapach historycznych.

Synteza asymetryczna częściowa polega na tym, że optycznie czynny produkt otrzymuje się przez przejściowe użycie związku optycznie czynnego.

Syntezy takich dokonali jednocześnie w 1904 r. Marckwald i McKenzie. Tak więc McKenzie redukował ester kwasu pirogronowego i (–)-mentolu

⁴ Od znanej postaci mitologicznej Narcyza przeglądającego się w lustrze wodnym.

i otrzymał przeważającą ilość (—)-kwasu migdałowego obok izomeru prawoskrętnego.

W Polsce prace nad stereospecyficzną syntezą cukrów prowadzą Aleksander Zamojski i Osman Achmatowicz Jr.

Absolutną syntezę asymetryczną zrealizował Wilhem Kuhn ze współpracownikami (1929-1930), naświetlając substancje racemiczne promieniami świetlnymi spolaryzowanymi kołowo. Promienie polaryzowane w prawo dały pewną ilość produktu prawoskrętnego, a polaryzowane w lewo — lewoskrętnego. Świadczy to o tym, że promienie polaryzowane powodują rozkład enantiomeru o przeciwnym znaku.

STEREOCHEMIA ZWIĄZKÓW PIERŚCIENIOWYCH

Znana jest nam wszystkim teoria naprężeń Adolfa Baeyera z 1885 r. Jak wiadomo, przyjmowano wówczas, że wszystkie pierścienie są płaskie i wobec tego wszystkie, z wyjątkiem pięcioczłonowych, są zbudowane z udziałem silnych naprężeń powstających z geometrii tetraedrycznego węgla, w którym wiązania są między sobą pod kątem $109^{\circ}28'$.

Prekursorem Baeyera był Victor Meyer, który już w 1875 r. wypowiedział pogląd, że mogą istnieć tylko pięcio- i sześcioczłonowe pierścienie.

Teoria Baeyera dobrze odpowiadała ówczesnym poglądom i przetrwała kilka dziesiątków lat, mimo że nie mogła wytłumaczyć szeregu eksperymentalnych faktów. Do takich faktów należała synteza kwasu cyklobutanodwukarboksylowego, a więc związku o czterech atomach węgla w pierścieniu, dokonana przez Markownikowa w 1881 r., a następnie synteza cyklopropanu dokonana w 1882 r. we Lwowie przez polskiego chemika Augusta Freunda⁵ w drodze działania sodu na 1,3-dwubromopropan.

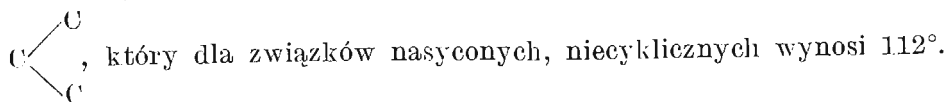
Coulson (1949) proponuje nowe rozumienie teorii naprężeń Baeyera, w którym deformacji, zgięciu ulega samo wiązanie. Niezależnie od tego czy jest to słuszne, czy nie, jest tłumaczeniem mechanicznym. Teoria naprężeń Baeyera, która przez pewien czas była odrzucona, jako mająca tylko historyczne znaczenie (o czym będzie mowa dalej), nabiera obecnie nowego wyrazu w świetle osiągnięć współczesnej termodynamiki chemicznej.

Naprężenie katowe „naprężenie Baeyera” — V_0 ujęte jest równaniem, wprowadzonym z prawa Hooke’a,

$$V_0 = \frac{1}{2} k_0 (\Delta\theta)^2,$$

⁵ August Freund (1835-1892) profesor Akademii Technicznej we Lwowie (od 1872 r.) późniejszej Politechniki.

gdzie k_0 jest stałą siłową deformacji kąta albo, zgodnie z Coulsonem, stałą siłową zginającą wiązanie, równą 0,02, $\Delta\theta$ zaś odchyleniem od kąta



Tak więc

$$V_0 = 0,01(\Delta\theta)^2 \text{ [kcal/mol stopień}^2\text{]}.$$

Oznacza to, że deformacja kąta $\Delta\theta$ o 1° wymaga energii równej zaledwie 0,01 kcal/mol, a deformacja o 10° wymaga tylko 1,0 kcal/mol.

Energię wydłużenia wiązania V_r można wyrazić również za pomocą równania Hooke'a

$$V_r = \frac{1}{2}k_r(\Delta r)^2,$$

gdzie k_r oznacza stałą siłową rozciągania wiązania, Δr zaś wydłużenie wiązania w angstromach.

Liczbowo równanie dla pojedynczych wiązań ma postać

$$V_r = 350(\Delta r)^2 \text{ [kcal/mol \AA}^2\text{]}.$$

Z tego wynika, że wydłużenie lub skrócenie pojedynczego wiązania o 0,03 Å (np. z 1,54 Å do 1,57 Å, lub do 1,51 Å) wymaga zmiany energii 0,3 kcal/mol. Dla podwójnego wiązania liczba jest dwukrotnie większa.

Liczbę tę pozwoliły jednemu z najwybitniejszych żyjących znawców stereochemii D. H. R. Bartonowi wygłosić zdanie w czasie swego odczytu na Kongresie IUPAC w Bostonie w 1971 r., że dawne kanony o niezmienności długości wiązań i o trudności deformacji kątów między wiązaniami należy zarzucić. Mamy więc tutaj nowe ujęcie teorii naprężeń Baeyera.

KONFORMACJA

Teoria naprężeń Baeyera wywarła ogromny wpływ na kształtowanie się stereochemii układów pierścieniowych. Dążąc do wyjaśnienia, dlaczego pierścienie sześciocłonowe odznaczają się wielką trwałością, wbrew przewidywaniom według teorii Baeyera, Sachse (1890) wypowiedział swą niezwykle pomysłową i genialną w swej prostocie teorię pierścieni niepłaskich, bez naprężeń. Nie ulega wątpliwości, że teoria ta wyprzedziła epokę, w której się ukazała. Jak wiemy, teoria nie była przyjęta, gorzej — była zapomniana. Przyczyn należy szukać w wielkim autorytecie A. Baeyera, którego teorię naprężeń teoria Sachse'a zdawała się odrzucać jako zbędną, a z drugiej strony z przypuszczenia, jakie wypowiedział Sachse, że cykloheksan może istnieć w postaci co najmniej dwóch izomerów: krzesłowego i łodziowego. Jak wiadomo, są to konformery,

których nie można wyodrębnić, a więc ta część teorii Sachsa była nieśluszną. Teorię Sachsa wznowił w 1918 r. Mohr, który przepowiedział istnienie dwóch postaci dekaliny: *cis* i *trans*. Syntezy dekaliny *cis* i *trans* dokonał w 1925 r. W. Hückel.

Jak wiadomo, podstawą teorii konformacji jest pojęcie zahamowanego obrotu dookoła pojedynczego wiązania. Początkowo, stereochemia van't Hoffa przypuszczała istnienie swobodnych obrotów dookoła pojedynczych wiązań. Stopniowo zaczęto odnotowywać fakty wskazujące na możliwość zahamowań. Początek dały znane prace Kennera i Christie (1922), którzy otrzymali optycznie czynne *orto*-podstawione pochodne dwufenylu, stwarzając nowy typ izomerii optycznej, którą Richard Kuhn (1932) nazwał *atropoizomerią* [9]. Prace Kennera i Christie miały ogromne znaczenie filozoficzne, gdyż po raz pierwszy wskazały na istnienie zahamowanej rotacji dookoła pojedynczego wiązania.

Następne spostrzeżenia dotyczą etanu i jego pochodnych czy homologów i omawiają zahamowanie rotacji dookoła wiązania C—C etanu. Zazwyczaj kojarzy się to z nazwiskiem Pitzera (1936), a energię hamowania rotacji (barierę rotacji) nazywa się słusznie naprężeniami Pitzera (Pitzer strain) w odróżnieniu od naprężeń Baeyera (Baeyer strain).

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że przed ukazaniem się prac Pitzera znajdujemy w literaturze trzy publikacje omawiające możliwość występowania zahamowanej rotacji dookoła wiązania C—C etanu i jego pochodnych. Tak więc Kohlrausch (1932), badając widmo Ramana dwuchloroetanu, dostrzegł zmiany częstości drgań pasm wiązania C—Cl w niskich temperaturach i tłumaczył to zjawisko zahamowaniem rotacji. W tym samym czasie Mizushima (1932-1934) na podstawie zmienności momentów dipolowych dwuchloroetanu i dwubromoetanu w różnych temperaturach doszedł do podobnego wniosku i obliczył barierę rotacyjną — 10 kcal/mol.

W tym samym czasie fizyko-chemicy nagromadzili kilka niezrozumiałych na razie niezgodności między eksperymentalnymi danymi entalpii uwodornienia olefin a danymi obliczonymi na podstawie trzeciej zasady termodynamiki. Szczególnie ważna jest publikacja angielskich chemików, E. Tellera i B. Topley (1935) o uwodornieniu etylenu. Eksperymentalnie, kalorymetrycznie oznaczona entalpia uwodornienia różni się od obliczonej teoretycznie z danych spektroskopowych. We wzorach tych obliczeń występują momenty bezwładności. Jeżeli do wzorów wprowadzi się zahamowanie obrotów grup CH₃, to — według autorów — można doprowadzić do zgodności obliczeń z eksperymentem.

Do tego samego wniosku doszli Pitzer i Kemp (1936-1937). Zwrócili oni uwagę na fakt, że w przypadku cząsteczek, takich jak amoniak, siarkowodór i metan istnieje całkowita zgodność między wartościami

entropii opartymi na pomiarach kalorymetrycznych a wartościami obliczonymi z równań termodynamicznych. Niezgodność występuje dopiero w przypadku większych cząsteczek, w których jest co najmniej jedno wiązanie C—C. Niezgodność tę można usunąć, wprowadzając poprawkę na zahamowanie rotacji dookoła tego wiązania. Tezę tę rozwija Pitzer w szeregu dalszych publikacji.

Dochodzimy do definicji konformacji. Ale przedtem kilka słów na temat terminologii. Termin *konformacja* został stworzony przez słynnego chemika angielskiego W. N. Hawortha, który użył go w 1929 r. w swej znanej książce o budowie cukrów [10]. Literatura niemiecka próbowała wprowadzić słuszniejszy może termin „konstelacja”. Nie utrzymał się on jednak. Jedną z przyczyn było to, że trudno znaleźć krótką nazwę dla izomerów konstelacyjnych, natomiast izomery konformacyjne nazywamy po prostu konformerami. Według Eliela konformacja jest jedną z nieskończenie wielkiej liczby postaci danej cząsteczki w stanie podstawowym utworzonych przez obrót dookoła pojedynczego wiązania. Różne struktury są izomerami konformacyjnymi albo po prostu konformerami. Wskutek zahamowanej rotacji pewne konformery są uprzywilejowane, np. postaci *anti*, podczas gdy postaci *ekliptyczne* są najmniej prawdopodobne. Kąt obrotu w postaciach *anti* wynosi 180° , a w *ekliptycznych* — 0° . Pośrednie postaci, jak np. *skośna*, ma kąt obrotu równy 60° .

Bariera rotacyjna wiązania C—C dla większości pochodnych etanu waha się w granicach 2-6 kcal/mol i różni się rzędem wielkości od bariery rotacyjnej *orto*-pochodnych dwufenylu, która wynosi około 20 kcal/mol. Dlatego atropoizomerów nie można nazwać konformerami, a różnice między konformerami a atropoizomerami należy zaliczyć do różnic między konformacją a konfiguracją. Konfiguracja omawia układ atomów „usztyniony” zazwyczaj przez wiązanie podwójne. Obrót dookoła wiązania podwójnego wymaga zerwania wiązania π , rotacji dookoła wiązania σ i przejście od konfiguracji *cis* do *trans* lub odwrotnie. Wymaga to w sumie energii w granicach 25-70 kcal/mol. Znany dobrze klasycznym przykładem jest izomeryzacja kwasu maleinowego w fumarowy.

KONFORMACJA UKŁADÓW CYKLICZNYCH

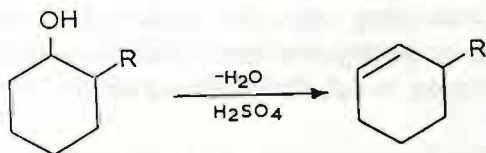
Konformacja cykloheksanu i jego pochodnych była tematem badań norweskiego chemika O. Hassela (1943-1953). Wyjaśnił on na podstawie analizy rentgenograficznej, a szczególnie metody dyfrakcji elektronów, że pochodne cykloheksanu mają

1° postać krzesłową,

2° podstawnik, taki jak chlor, zajmuje pozycję ekwatorialną.

Dalszy ciąg tych niezwykle ważnych prac znajdujemy w publikacjach D. H. R. Bartona, a szczególnie w jego słynnym artykule w *Experientia* z 1950 r. W pracy tej wypowiada pogląd, że rozmaita reaktywność podstawników cykloheksanu i pierścieni alicyklicznych skondensowanych, w tej liczbie steroidów, jest wynikiem konformacyjnej pozycji podstawnika. Podstawnik ekwatorialny ma położenie bardziej wysunięte, mniej „zamknięte” i dzięki temu jest bardziej reaktywny.

Ciekawy jest komentarz autora, jak do tego doszedł. W 1949/1950 r. był wizytującym profesorem w Harvardzie i słuchał referatu na temat steroidów ze słynnej szkoły Fiesera. W referacie omawiane były badania estryfikacji i hydrolizy alkoholi stereoidowych i stwierdzenie



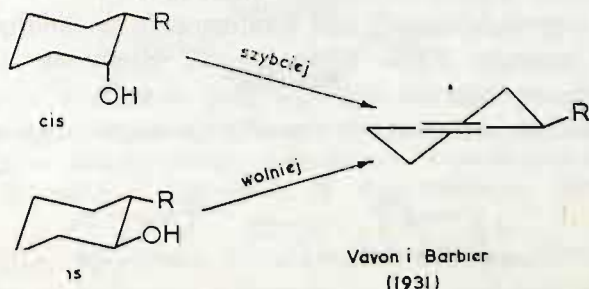
G. Vavon i M. Barbier
(1931)

Rys. 7. Dehydratacja 2-alkilocykloheksanoli (schemat ogólny)

rozmaitych szybkości tych reakcji u różnych izomerów. Badając na modelach strukturę izomerów, doszedł do wniosku, za który, w dwadzieścia lat po tym, otrzymał wspólnie z Hasselem nagrodę Nobla.

W niczym nie umniejszając zasług Bartona należy jednak wspomnieć, że G. Vavon i M. Barbier w Nancy już w 1931 r. opublikowali pracę o szybkości dehydratacji cykloheksanoli (rys. 7).

Stwierdzili oni, że dehydratacja izomeru *cis* jest kilkakrotnie szybsza niż izomeru *trans*. W nowoczesnym przedstawieniu wzorów z uwzględnieniem konformacji krzesłowej wygląda to jak przedstawia rys. 8.

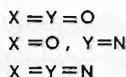
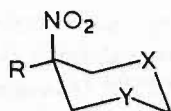


Rys. 8. Dehydratacja *cis*- i *trans*-2-alkilocykloheksanoli w ujęciu przestrzennym

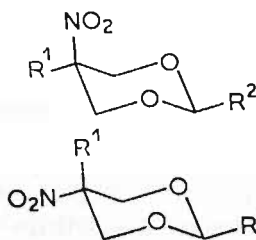
W Polsce konformacją terpenów zajmuje się Henryk Kuczyński, Z. Chabudziński i współpracownicy z ich szkoły.

KONFORMACJA HETEROCYKLI

W ostatnich latach ogromnie wzrosło zainteresowanie układami heterocyklicznymi niearomatycznymi. Obszerne badania na ten temat, szczególnie w odniesieniu do 1,3-dioksanu, prowadzi E. L. Eliel (w Stanach Zjednoczonych) i G. Drefahl (w NRD). Sądzę, że skromny wkład do tych badań dołączył zespół moich współpracowników. Tak więc zostało ustalone, że w szeregu heterocykli, takich jak 1,3-dioksan, tetrahydro-1,3-oksazyna i heksahydropirymidyna grupa nitrowa zajmuje przeważnie pozycję aksjalną (rys. 9) [11], a Piotrowska i Kędziński (1970-1971) ustalili, że pasma absorpcji widma w ultrafiolecie i w podczerwieni grupy nitrowej w 1,3-dioksanie wyraźnie różnią się, jak podaje rys. 10.



Rys. 9. Uprzywilejowana konformacja 1,3-dioksanu, tetrahydro-1,3-oksazyny i heksahydropirymidyny z grupą nitrową w pozycji 5



278 - 279 nm
 1556 - 1553 cm^{-1}
 1572 cm^{-1}

282 - 282,5 nm
 1548 cm^{-1}
 1559 cm^{-1}

Rys. 10. Uprzywilejowana konformacja dwóch izomerów 5-nitro-1,3-dioksanu podstawionych alkilem lub aryłem w pozycji 2 (B. Kędziński, H. Piotrowska i T. Urbański, 1970-1971)

Do podobnych wniosków doszedł Eliel (1972).

W innych doświadczeniach nad konformacją pochodnych *sym*-heksahydrotriazyny metodą NMR (Witanowski, Stefaniak i Januszewski, 1969 r.) stwierdzono łatwość inwersji przy azocie, a więc przy trzech N-podstawnikach ekwatorialnych zmiana jednego krzesła w inny nie



Rys. 11. Konformacja pochodnych *sym*-heksahydrotriazyny z inwersją przy azocie (L. Stefaniak, T. Urbański, M. Witanowski i H. Januszewski, 1969)

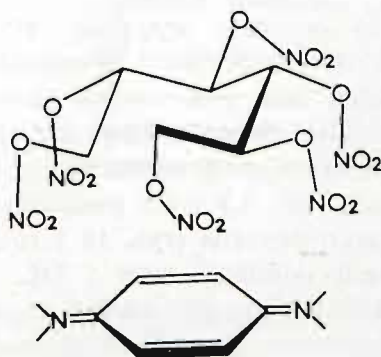
powoduje zmiany położenia ekwatorialnego podstawnika w aksjalny (rys. 11).

Nie mogę też pominąć milezeniem jednej z najnowszych prac Jerzego Wróbla (1974), w której bada on konformację pochodnych tiofenu, i prac Macieja Wiewiórowskiego na temat konformacji dwuazaoktanu w alkaloidach typu sparteiny.

STRUKTURY PSEUDOCYKLICZNE

W ostatnich latach zaczynają ukazywać się badania, w których związkom o budowie łańcuchowej przypisuje się w pewnych warunkach skręcanie się w pseudopierścienie. Tak więc J. J. Delpuech (1966), badając solwolizę halogenków alkili znajduje, że poczynając od 5 atomów węgla w alkilu energia aktywacji bromków przybiera większe wartości. W przypadku chlorków alkilów wzrost energii następuje przy 6 atomach węgla. Tłumaczy to konformacją łańcuchów przybierających postać pseudopierścieni.

T. Urbański, B. Hetnarski i W. Południkiewicz (1970-1973) stwierdzili, że niektóre estry kwasu azotowego alkoholi łańcuchowych wielowodorotlenowych tworzą z zasadami kompleksy z przeniesieniem ładunku. Estry są tu akceptorami, a zasady donorami elektronów. Fakt, że tylko alkohole z 5-6 atomami węgla i tą samą liczbą grup ONO_2 posłużyły T. Urbańskiemu do wypowiedzenia hipotezy, że związki te w kompleksach są skręcone w pseudopierścienie (rys. 12).



Rys. 12. Proponowana budowa kompleksu z przeniesieniem ładunku: sześćoazotan mannitu (skręcony w pseudopierścień) i dwukation tetrametylo-p-chinonodwuiminy (T. Urbański, B. Hetnarski i W. Południkiewicz, 1972)

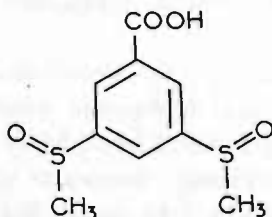
Należy dodać, że jeszcze wcześniej L. Pauling (1951-1955) wypowiedział pogląd, że łańcuchy polipeptydów są skręcone w spirale, ustabilizowane wiązaniami wodorowymi.

STEREOCHEMIA ZWIĄZKÓW AROMATYCZNYCH

Powszechnie przyjęto, że pierścień aromatyczny jest płaski w granicach błędu doświadczonego pomiarów rentgenograficznych. Istotnie, dla benzenu w temperaturze -3° odchylenie od planarności wynosi według Coxa i współpracowników (1958) zaledwie $0,0013 \text{ \AA}$. Dla naftalenu i jego pochodnych Cruickshank (1957) znalazł odchylenia wahające się w granicach od $0,000$ do $0,007 \text{ \AA}$. Dzięki takiej budowie pierścieni aromatycznych mamy do czynienia z wysokim stopniem ich symetrii.

W trzydziestych latach bieżącego stulecia ukazał się szereg prac, w których otrzymywano stereomery z pierścieniem aromatycznym, do którego dołączone są podstawniki asymetryczne.

Pierwsze takie prace wykonali Bell i G. M. Bennett (1930), otrzymując kwas dwumetylotionobenzoesowy (rys. 13), którego postać DL

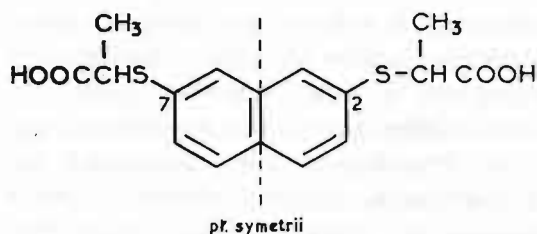
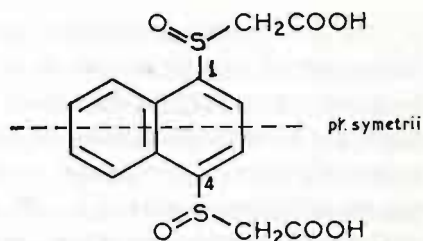


Rys. 13. Kwas 3,5-dwumetylotionobenzoesowy (Bell i G. M. Bennet, 1930)

rozszezępili brucyną na optyczne antypody. Obszerne prace o takim charakterze prowadził Jerzy Suszko⁶ ze współpracownikami już od 1934 r., stosując naftalen jako podstawowy człon aromatyczny. Szczególnie ważna jest seria prac Janczewskiego i J. Suszki (1952) nad rozmaitymi diastereoizomerami wywodzącymi się z naftalenu podstawionego w różnych pozycjach 2,7, 2,6, 1,4 i 1,8 pochodnymi kwasu tiooctowego zawierającymi centra asymetryczne (rys. 14 i 15).

Autorzy wyodrębnili odmiany *mezo* i DL. Odmiany racemiczne rozdzielili brucyną, cynchonidyną, chininą lub strychniną. Optyczne antypody wykazują w jednakowym stopniu skręcalności w lewo i w prawo.

⁶ Jerzy Suszko (1889-1970), studia chemiczne ukończył na Politechnice w Pradze. Po I wojnie światowej współpracownik prof. K. Dziewońskiego, Uniwersytet Jagielloński. Profesor chemii ogólnej Politechniki Lwowskiej (1927-1930) i chemii organicznej Uniwersytetu Poznańskiego (1930-1960). Członek PAU od 1939 r., członek PAN od 1952 r., członek honorowy PTCh (1964), prezes PTCh (1949). Medal PTCh im. J. Śniadeckiego (1969).

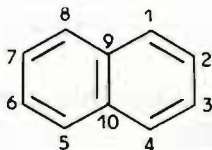
M. Janczewski i J. Suszko
(1952)

M. Janczewski i J. Suszko (1952)

Rys. 14. Płaszczyzna symetrii w 2,7-podstawionych pochodnych naftalenu

Rys. 15. Płaszczyzna symetrii w 1,4-podstawionych pochodnych naftalenu

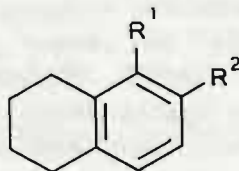
Stąd ostateczny ważny wniosek o stereochemicznej równocności wspomnianych pozycji w naftalenie (rys. 16).



- 2,6 –centrum symetrii
pośrodku wiązania 9-10
2,7 } –płaszczyzna symetrii
1,8 } wzdłuż wiązania 9-10
1,4 –płaszczyzna symetrii
prostopadle do wiązania 9-10

Rys. 16. Symetria cząsteczki naftalenu według Suszki i Janczewskiego

Prace nad optycznie czynnymi dwupodstawionymi pochodnymi częściowo uwodornionego naftalenu prowadzi M. Janczewski (od 1962 r.) (rys. 17).

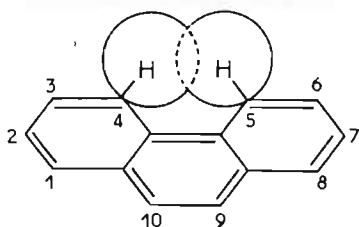


$R^1 = (\pm)\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $R^2 = \text{H}$
 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\pm)\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

M. Janczewski (1971)

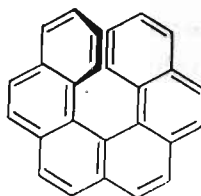
Rys. 17. Symetria 1,2-dwupodstawionych pochodnych 5,6,7,8-tetrahydronaftalenu

W przypadku związków aromatycznych o wielu pierścieniach skondensowanych występować może zjawisko „przeludnienia” sterycznego. Najprostszym przykładem jest fenantren, w którym wodory przy węglach 4 i 5 mają promienie sił van der Waalsa zachodzące na siebie i stąd mogą powstać deformacje (rys. 18). Prawdopodobnie ograniczają się one do deformacji wiązań C—H, gdy pierścienie pozostają płaskie. W przypadku wielopierścieniowych węglowodorów „przeludnienie” może być tak wielkie, że może spowodować znaczne odchylenie od planarności. Klasycznym już obecnie przykładem jest heksahelicen (rys. 19) otrzy-



Promienie van der Waalsa wodoru

Rys. 18. Deformacja wiązań C—H przy węglach C(4) i C(5) w fenantrenie



Rys. 19. Heksahelicen (Newman et al., 1955), skręcalność właściwa — 3640°

many przez Newmana i współpracowników (1955), w którym pierścienie aromatyczne tworzą spiralę. Autorzy dokonali rozdziału substancji na optyczne antypody, wykazujące bardzo dużą skręcalność właściwą (3640°).

KLATRATY

Od przeszło 100 lat było wiadomo, że istnieją krystaliczne kompleksy, w których składniki nie zawsze występują w stosunku stechiometrycznym. Tajemnicę budowy tych związków wyjaśniła dopiero rentgenografia. Okazało się, że jeden ze składników, występujący w przeważającej ilości tworzy swego rodzaju „klatkę” lub „kanał”. Jest to „gospodarz”, do którego wtłoczony jest inny składnik. Najdawniej znanym kompleksem tego rodzaju jest krystaliczny hydrat chlorku — $\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (t. t. w naczyniu zamkniętym — $28,7^\circ$) wyodrębniony jeszcze przez Davy’ego w 1810 r., następnie zanalizowany przez Faradaya w 1823 r. Dopiero Stockelberg wyjaśnił w 1949 r., że woda tworzy tutaj dzięki wiązaniom wodorowym jakby skrzynię, w której mieści się molekula chlorku.

Wiadomo, że gazy szlachetne tworzą klatraty, w których gospodarzem jest hydrochinon (Palin i H. M. Powell, 1948). Najbardziej znanymi klatratami są kompleksy węglowodorów, mające znaczenie praktyczne —

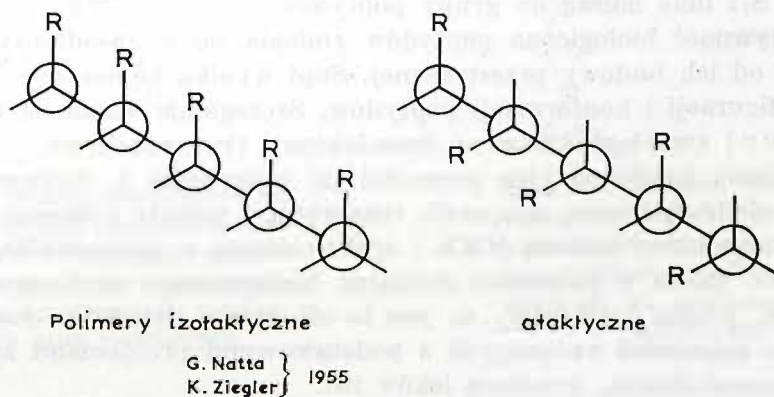
technologiczne. Są to kompleksy węglowodorów normalnych — alkanów z mocznikiem, opisane w szeregu patentów Badische Anilin u. Soda Fabrik od 1940-1949 r. Ich budowę zbadał rentgenograficznie W. Schlenk w 1949 r. Okazało się, że cząsteczki mocznika tworzą spiralę w taki sposób, że wewnątrz tej spirali tworzy się kanał o średnicy około $5,3 \text{ \AA}$. W tym kanale z łatwością mieści się cząsteczka n-alkanu. Rozgałęzione izoalkany wymagają oczywiście kanału o większej średnicy. Tworzy się on z tiomocznika, który daje kanał o średnicy około $6,5 \text{ \AA}$. Zastosowaniem klatratów mocznika do rozdzielania węglowodorów parafinowych w skali technicznej zajmuje się w Polsce Włodzimierz Kisielow.

Trwałość „klatki” czy „kanału” gospodarza jest m. in. spowodowana wiązaniami wodorowymi, a więc w naszych przypadkach wiązaniami wodorowymi łączącymi cząsteczki wody, hydrochinonu, mocznika lub tiomocznika.

STEREOCHEMIA POLIMERÓW

Olbrzymi rozwój chemii polimerów przyniósł ostatnio osiągnięcie o wielkim znaczeniu teoretycznym i praktycznym.

W 1948 r. Schieldknecht opisał stereospecyficzną polimeryzację styrenu i metakrylanu metylu, stosując fluorek boru jako katalizator.

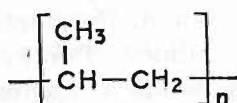


Rys. 20. Konformacja polimerów winylowych

K. Ziegler i niezależnie G. Natta w 1955 r. opisali stereospecyficzną polimeryzację olefin, na katalizatorze utworzonym z metaloorganicznych związków (np. czteroetylku glinu) i chlorków metali przejściowych (np. czterochlorku tytanu). Za pracę tę otrzymali w 1963 r. nagrodę Nobla. Stosując odpowiednie warunki, można osiągnąć strukturę polimeru wy-

soce uporządkowaną — *izotaktyczną* według nomenklatury Natty, albo nie uporządkowaną „chaotyczną”, *ataktyczną* według Natty (rys. 20).

Polipropylen ($R = CH_3$)



ataktyczny t.t. -35°
izotaktyczny t.t. $160-170^\circ$

Rys. 21. Własności ataktycznego i izotaktycznego polipropylenu (G. Natta, 1955)

Polimery izotaktyczne odznaczają się wyższą temperaturą topnienia i większą wytrzymałością mechaniczną (rys. 21), a więc mają dużą wartość praktyczną.

DZIAŁANIE BIOLOGICZNE

W ostatnich latach zauważamy olbrzymie zainteresowanie również innymi polimerami — *peptydami*. Obecnie wiemy, że nie tylko białka są peptydami. Również szereg związków o wielkim znaczeniu dla żywej komórki, takich jak glutation, insulina, jak hormon przysadki mózgowej — oksytocyna, jak szereg antybiotyków, np. walinomycyna, gramicydyna S i inne należą do grupy peptydów.

Aktywność biologiczna peptydów zmienia się w zasadniczy sposób zależnie od ich budowy przestrzennej. Stąd wynika konieczność określenia konfiguracji i konformacji peptydów. Szczególnie ważne są tu prace (od 1969 r.) zmarłego niedawno Szemiakina i Owczynnikowa.

Badania konformacyjne prowadzi się przeważnie w roztworze, stosując metodę optycznej dyspersji, rotacyjnej i metodę kołowego dichroizmu, uzupełniane metodą NMR i spektroskopią w podezwierzieni.

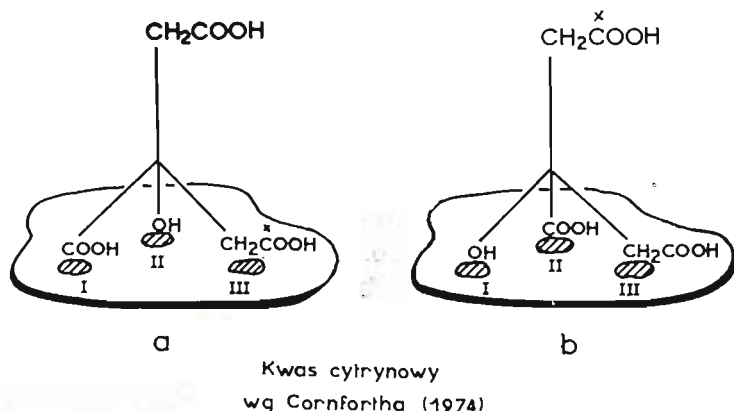
Skoro mowa o zależności działania biologicznego od budowy przestrzennej, trzeba podkreślić, że jest to olbrzymia dziedzina obejmująca mnóstwo zagadnień związanych z podstawowymi problemami życia komórki, metabolizmu, działania leków itd.

Znany jest powszechnie fakt, że z dwóch enantiomerów efedryny lewoskrętna wykazuje wielokrotnie silniejsze działanie biologiczne niż prawoskrętna.

Ciekawy jest przykład z dziedziny terpenów. Tak więc mentol z ekwatorialną grupą OH ma zapach mięty, natomiast neomentol, w której grupa alkoholowa ma położenie aksjalne ma zapach przesunięty w kierunku stęchłym, następnie izomery, w których grupa metylowa jest w pozycji aksjalnej mają silniej zaznaczony zapach stęchlizny (rys. 22).

Enzymy mają budowę asymetryczną. Początkowo tworzą z substratami kompleksy, które dysocjując, dają produkty reakcji.

Możliwie prostym przykładem chiralności związku, stanowiącego ważne ogniwo w reakcjach enzymatycznych jest kwas cytrynowy. Rys. 25 przedstawia stereochemiczną nierównocенność grup karboksymetylowych



Rys. 25. Schemat Cornfortha powiązania kwasu cytrynowego z enzymem

tego „centralnego” związku w cyklu Krebsa. Przyjmujemy tutaj, że kwas cytrynowy związany jest z enzymem w trzech punktach grupami: COOH, OH i CH₂COOH. Grupy wodorotlenowe i metylokarboksylowe (oznaczone gwiazdką) powodują reakcję odwodnienia i układ (a) jest przestrzennie inny niż układ (b).

W swoim referacie ograniczyłem się do podkreślenia niektórych tylko faktów związanych ze stereochemią i jej historią. Można by mnożyć przykłady, ale poprzestanę na tych kilku wypowiedziach.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Pasteur, Dwa wykłady w Société Chimique de Paris, 20 stycznia i 3 lutego 1860 r., według E. L. Eliel [8], str. 3.
- [2] J. H. van't Hoff, Bull. Soc. Chim. France, 1875, (2) 23, 295; wersja oryginalna w języku holenderskim ukazała się w 1874 r., tłumaczenie niemieckie (z przedmową J. Wislicenusa) w 1877 r.
- [3] J. A. Le Bel, Bull. Soc. Chim. France, 1974, (2) 22, 337.
- [4] Odczyt W. Thomsona (Lorda Kelvina), Baltimore Lectures, 1884 and 1893, Clay and Sons, London 1904, str. 436, 619.
- [5] IUPAC 1968, Tentative Rules, Section E, Fundamental Stereochemistry, IUPAC, Information Bulletin, No. 35, 1969, str. 36.
- [6] J. Cieślak, Postępy Biochemii, 1961, 7, 475.
- [7] K. Mislow, *Introduction to stereochemistry*, Benjamin, New York 1965, str. 95.

- [8] E. L. Eliel, *Stereochemistry of carbon compounds*, McGraw Hill Co., New York 1962, str. 97.
- [9] R. Kuhn, w K. Freudenberg (red.), *Stereochemie*, F. Deuticke, Leipzig 1932, str. 810.
- [10] W. N. Haworth, *The constitution of the sugars*, E. Arnold, London 1929, str. 90.
- [11] T. Urbański, *Synthesis*, 1974, 9, 613.