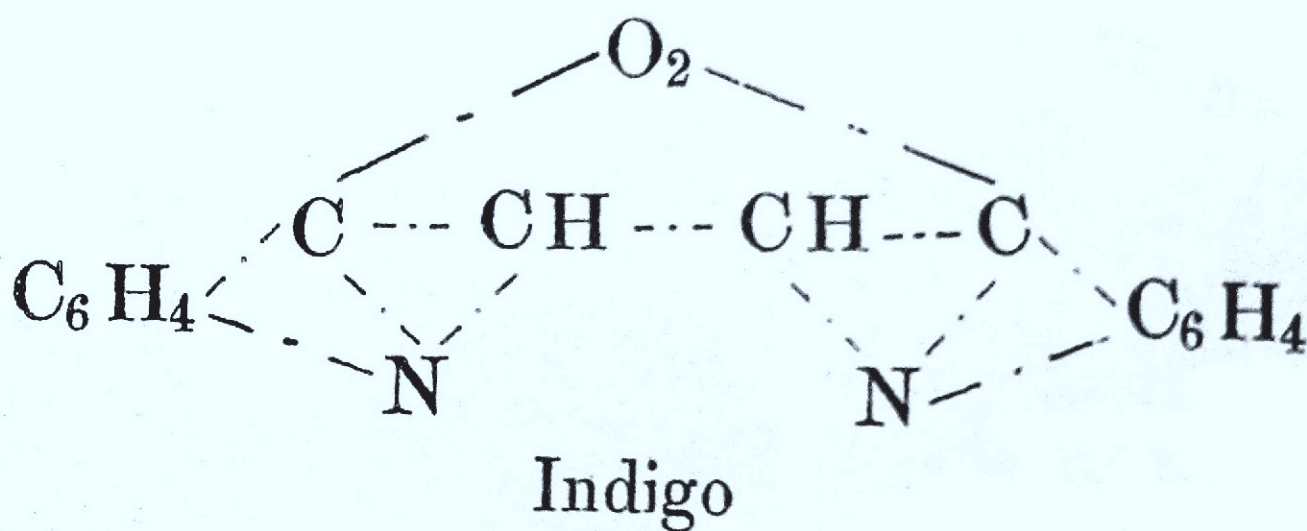


Wojciech Kroszczyński

# Krótką historia niektórych wzorów związków organicznych



Wojciech Kroszczyński

## **Krótką historia niektórych wzorów związków organicznych**

*Dedykuję wszystkim, którzy okazali mi cierpliwość, zwłaszcza mojej Żonie  
i moim Nauczycielom*

*Składam serdeczne podziękowanie Panu Profesorowi Romanowi Mierzeckiemu  
za cenne rady i słowa zachęty przy podejmowaniu pracy*

Copyright by Wojciech Kroszczyński

## Spis treści

Wstęp	5
Początek i pierwsze praktyczne efekty	6
Glikoza	24
Nikotyna i chinina	33
Morfina, alkaloidy grążela oraz składniki olszówki	44
Kamfora i santonina	53
Kariofilen, ursiniolid, stewiol	61
Cholesterol, kardenolidy, witaminy D	67
Luteolina, chryzyna, brazylina	82
Penicyliny, kwas mykofenolowy, gryzeofulwina	85

## Short story of some organic formulas

**Abstract:** This paper is an attempt to present how the classical detective work has been done in order to determine chemical structures. Thermal degradation was the main method of analysis currently replaced with spectroscopy. Experiments and logic line of thought was supported by great intuition. In the past, discussion on these examples was the way of organic chemistry learning. Perhaps the history of chemistry may help to understand mentalities of creators of new branches of science. On the other hand, it gives arguments for cultivation of „impractical” sciences.

The paper describes early attempts to present simple organic formulas and some examples of conclusions concerning structures based on derivatization. Presented are also examples of investigation carried out by the use of degradation reactions and some examples of biosynthetic investigations. A history of following compounds is shortly reviewed: some simple aromatic hydrocarbons, indigo, glucose, nicotine, quinine, morphine, thiobinupharidine, neothiobinupharidine, involutone, camphor, santonin, cariophyllene, steviol, cholesterol, ergocalciferol, chrysin, brazilin, haematoxin, penicilline, mycophenolic acid, griseofulvin.



## Wstęp

Gdy zbieramy informacje o otaczającym nas świecie stale dokonujemy wyboru. Względy praktyczne powodują, że coraz bardziej interesujemy się wnioskami, mniej zaś ich uzasadnieniem. Przeważnie mówimy o osiągnięciach nowoczesnej fizyki, astronomii czy biologii bez wnikania na czym się one opierają, z jakich doświadczeń zostały wyprowadzone. Być może jest to efekt zmian w systemie kształcenia. W podręcznikach chemii organicznej z lat czterdziestych można znaleźć wzmianki o tym, jak dochodzono do wzorów niektórych związków, podawano sporo dat i nazwisk. W ciągu kilkudziesięciu lat powstały nowe gałęzie chemii i nowe metody badawcze, które umożliwiają ustalenie struktury o wiele szybciej i przy użyciu mniejszej ilości substancji. Łatwo zrozumieć, że wykładowcy starają się dostarczyć słuchaczom przede wszystkim takie informacje, jakie można wykorzystać w praktyce, do tego podręczniki stały się cieńsze. Przeciętny absolwent chemii potrafi ustalić strukturę dotychczas nie opisanego związku dla prostych przypadków w ciągu godziny, dla trudniejszych w ciągu kilku dni. A przecież wiele obecnie stosowanych wzorów strukturalnych nakreślono wtedy, gdy jedynym dostępnym aparatem była waga. Współczesnemu chemikowi, tracącego cierpliwość, kiedy musi poczekać na zarejestrowanie widma, trudno zrozumieć dziewiętnastowiecznych uczonych, którzy przez całe lata czy dziesięciolecia dochodzili do swych wyników.

Jednak na uwagę zasługuje przede wszystkim ich niekonwencjonalny sposób myślenia. Spowodowali niejedną przełomową zmianę w poglądach (ironia losu sprawiła, że niektórzy z nich, bardzo zasłużeni dla wprowadzenia nowych idei, stawali się z czasem wrogami kolejnych, śmiałych pomysłów). Głównym motywem napisania „krótkiej historii” była chęć przekonania osób zaczynających lub zamierzających studiować chemię, że dochodzenie do wzoru chemicznego zawsze było zajęciem porównywalnym do takich rozrywek umysłowych, jak rozwiązywanie krzyżówek lub gry komputerowe. Chciałbym zaproponować prześledzenie skróconego toku procesów myślowych, które doprowadziły do ustalenia niektórych wzorów. Nawet pobieżny przegląd stosowanych metod wprawia w podziw swą różnorodnością. Napisanie pełnej historii wzorów w chemii organicznej przerastało moje siły, chciałem zaledwie przedstawić szereg przykładów i zachęcić do szerszego zainteresowania poruszonymi sprawami.

Jest jeszcze jeden powód zajmowania się historią wzorów chemii organicznej, rozumiały dla tych, którzy lubili słuchać bajek, a także dla tych, którzy w burzliwym rozwoju nauk ścisłych widzą elementy romantyzmu (jak widzieli je Verne, Prus czy Čapek). Skoro uważamy, że opowieści o latającym dywanie wyrażały pragnienie pokonywania przestrzeni, które zaspokoił samolot, to wzory chemiczne są ucieleśnieniem marzeń o panowaniu nad siłami przyrody. W baśniach wystarczyło powiedzieć dziwne słowo, by przemienić kalifa w bociana, główkę kapusty w powóz, piasek w złoto. Wzory spełniają podobną rolę, jak magiczne zaklęcia, chociaż ich siła nie ujawnia się zaraz po odczytaniu. Umożliwiają dostęp do gromadzonego przez dziesiątki lat zasobu wiedzy, co pozwala na przewidywanie zachowania danej substancji a więc jej szkodliwości, wymaganych środków ostrożności, sposobu uzyskania, możliwości wykorzystania itd. Motyw starań o kawałek papieru zawierający wzór gazu trującego, leku albo środka piorącego, który miał umożliwić uzyskanie władzy lub pieniędzy, znalazł się w wielu książkach i filmach. Także w rzeczywistości wzory wielokrotnie stawały się obiektami bezwzględnej rywalizacji.

Ponieważ wzory są w tym tekście najważniejsze, sposób ich przedstawienia wymaga komentarza. Przytoczyłem wiele wzorów czasem niekompletnych, czasem błędnych, często trafnych, ale napisanych w sposób właściwy dla swej epoki. Starłem się przepisać je możliwie wiernie, pewne odstępstwa wynikły z przyczyn technicznych.

## Początek i pierwsze praktyczne efekty

Przez wiele wieków stosowano procesy chemiczne bez wnikania w strukturę reagujących związków, było to po prostu w ówczesnym stanie wiedzy niemożliwe. Największe osiągnięcia uzyskiwano w efekcie przypadku, podobno szkło po raz pierwszy otrzymali Fenicjanie paląc ognisko na piaszczystej plaży, sposób produkcji porcelany znaleziono przy okazji eksperymentów, które miały doprowadzić do kamienia filozoficznego, zaś sposób produkcji prochu – podczas poszukiwania eliksiru życia.

Przypadkowe odkrycia zdarzały się też później, katalityczne działanie rtęci odkryto, kiedy stłukł się termometr a W.H. Perkin uzyskał barwnik moweinę wtedy, gdy chciał dokonać syntezy chininy. Warto dodać, że wprowadzie moweina była potem produkowana przemysłowo, ale jej struktura, podobnie zresztą, jak struktura chininy, została ustalona znacznie później. W miarę rozwoju wiedzy, rola przypadku była coraz mniejsza. Do zrozumienia właściwości substancji konieczne stawało się poznanie sposobu powiązania atomów i znalezienie metody zapisywania tego. Nim doszło do powszechnego przyjęcia obecnie stosowanego systemu, musiały zostać spełnione następujące warunki: po pierwsze, trzeba było mieć związki chemiczne w stanie czystym, po drugie, opracować metody określania składu tych związków. Każdy z tych warunków wymagał odpowiedniej aparatury, którą wytwarzano w laboratoriach badawczych. Postęp techniki laboratoryjnej doprowadził w XVIII wieku do otrzymania wystarczająco czystych związków, zarówno stosunkowo prostych, jak lodowaty kwas octowy (na początku XVIII wieku) czy naftalen (w 1831 r.), jak bardziej złożonych, np. chinina i strychnina (1818-1820). Ówczesna chemia organiczna zajmowała się głównie związkami pochodzenia naturalnego, dlatego w pierwszych badaniach strukturalnych ważną rolę odegrali ludzie powiązani z farmacją.

Fakt, że pierwiastki chemiczne łączą się ze sobą w stałych stosunkach nie od razu został powszechnie przyjęty. Przyczyniły się do tego prace J.B. Richtera, E.G. Fischera i C.L. Bertholleta. Kolejnym krokiem do ustalenia wzoru sumarycznego, czyli podania, ile atomów każdego pierwiastka wchodzi w skład molekuly badanego związku, było określenie procentowej zawartości poszczególnych pierwiastków. W tym celu wykorzystano reakcję spalania i zważenie powstających w niej produktów: wody i dwutlenku węgla. Pierwsze takie analizy wykonał A. Lavoisier w roku 1784. Do praktycznego użycia weszła metoda oznaczania węgla i wodoru opracowana przez J.L. Gay-Lussaca i L.J. Thenarda (1810 r.). Jak bardzo pracochłonne były stosowane wówczas metody świadczy fakt, że w pracowni J.J. Berzeliusa przebadano w ciągu roku 14 substancji. Duży postęp przyniosło udoskonalenie metody analizy elementarnej przez J. Liebiga w 1830 roku. W tym samym roku J.B.A. Dumas przedstawił metodę oznaczania azotu. W 1808 roku znano już skład amoniaku, chlorowodoru i ditlenku węgla. Potem przyszła kolej na tlenki i sole. W miarę dalszego doskonalenia techniki laboratoryjnej oraz wzrostu liczby zbadanych i opisanych związków organicznych pojawiały się próby usystematyzowania zebranego materiału. Ich autorzy poszukiwali wspólnych, występujących w wielu związkach, elementów budowy. W pierwszych latach XIX wieku, wkrótce po pracach J. Daltona, różni badacze (m. in. Gay-Lussac i Liebig) zaobserwowali powtarzanie się pewnych ugrupowań atomów (grupy cyjanowej i benzoilowej), co pozwoliło na sformułowanie pojęcia rodników. Przez rodniki rozumiano grupy funkcyjne, nie reaktywne produkty przejściowe. Rozwijając tę teorię, Berzelius sformułował zasadę dualizmu, z której wynikało, że rodniki łączą się ze sobą dzięki odmiennym ładunkom elektrostatycznym i starał się te rodniki scharakteryzować. Teoria dualistyczna bardzo pomogła w uporządkowaniu danych doświadczalnych ale podział atomów i rodników na mające ładunek ujemny (jak chlor) i dodatni (jak wodór) został uznany za przestarzały, gdy stwierdzono, że w reakcji podstawienia te pierwiastki mogą się wzajemnie zastępować. Teorię dualistyczną zastąpiło przekonanie, że molekuly stanowią zamkniętą całość. Próba usystematyzowania połączeń organicznych, była przedstawiona przez Dumasa w 1838 r. teoria typów, zwana unitarną, w której wyprowadzano je od prostych związków, takich jak woda, czy amoniak. W ciągu pierwszej połowy XIX wieku nie

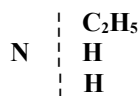
doszło do powszechnego uzgodnienia sposobu podawania wzorów sumarycznych, stosowano rozmaite wartości mas atomowych. Masy atomowe obliczono porównując skład wielu prostych związków nieorganicznych (np węglanów) i gazów, w oparciu o prawa A. Avogadro i J.L. Gay-Lussaca, przy czym początkowo nie uwzględniano faktu, że badane gazy (wodór, tlen, azot) występują w postaci molekuł złożonych z dwóch atomów. Ułożenia tabeli mas atomowych dokonano w latach 1846-1860 dzięki pracom A. Laurenta, C. Gerhardta oraz S. Cannizzaro.

Surowcem, którym interesowano się bardzo intensywnie, ze względu na jego zastosowanie w walce z malarią, była kora chinowa. Kwas chinowy wyodrębniono już w 1790 roku. Początkowo przypisywano mu różne wzory sumaryczne, najpierw  $C_2H_4O_3$ , potem  $C_{15}H_{24}O_{12}$  (dla bezwodnika  $C_{15}H_{20}O_{10}$ ). Dopiero w 1838 r. A. Woskresieński, pracując w zespole A. Liebiga, podał dla kwasu prawidłowy wynik  $C_7H_{12}O_6$  i przez jego utlenienie otrzymał p-benzochinon. Chinon ten uzyskiwano potem z wielu związków aromatycznych, np. fenoli i amin. Wcześniej (w 1826r.), O. Unverdorben podczas suchej destylacji indyga uzyskał anilinę. W następnym dwudziestoleciu ze źródeł naturalnych wyodrębniono szereg ważnych związków, m. in. fenol, butanol, wytworzono również nowe, jak np. kwas fталowy czy kwas malonowy.

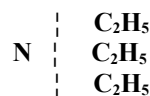
Zaobserwowanie zjawiska izomerii (najpierw w 1823 r. w związkach nieorganicznych, wkrótce potem w związkach organicznych) spowodowało, że zaznaczenie sposobu w jaki są ze sobą związane poszczególne atomy stało się konieczne. Przyjęte formy zapisu ulegały zmianom, świadczy o tym porównanie wzorów etanolu i eteru dietylowego podanych przez Dumas  $C^8H^8, H^4O^2$  i  $C^8H^8, H^2O$ ), Berzeliusa ( $C^2H^6O$  i  $C^4H^{10}O$ ) i Liebiga  $C_4H_{10}O$ ,  $H_2O$  i  $C_4H_{10}O$ ). Trzeba przy tym pamiętać, że metody oznaczania masy molekularnej pojawiły się dopiero pod koniec stulecia [1-9]. Dla zilustrowania, że aminy należą do związków typu amoniaku, A.W. Hofmann w 1850 roku zaznaczał powiązania atomów i ich grup za pomocą klamry - tu zastąpionej przez pionową linię przerywaną (1.1), (1.2), (1.3) [5].



1.1

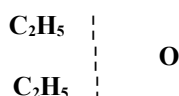


1.2



1.3

W ten sam sposób powiązania między atomami przedstawiał K.F. Gerhardt (1.4) [10]. Prawie jednocześnie z podobnymi sugestiami wystąpił A. Kekulé [4].



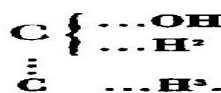
1.4

Bardziej rozwinięte wzory strukturalne, jako jeden z pierwszych, stosował A.S. Couper, opierając się na założeniu, że węgiel jest czterowartościowy. W swym artykule „Sur une théorie chimique” opublikowanym w 1858 r. przedstawił wzory metanolu (1.5) i etanolu (1.6) [11]



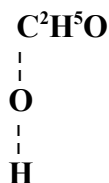


1.5

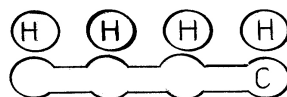


1.6

Pod koniec lat pięćdziesiątych pojawiła się też idea łańcucha węglowego (Couper, Kekulé). Indeksy rysowano różnie, jak np. we wzorze (1.7). Warto wspomnieć, że początkowo, w latach 1859-1867 Kekulé stosował wzory gąsienniczkowe, jak np. (1.8) [4].

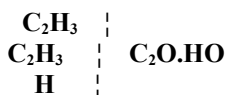


1.7



1.8

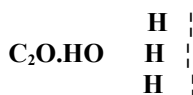
Uwzględnienie rzędowości amin skłoniło chemików do analogicznego posegregowania alkoholi. Zastosował to H. Kolbe w artykule o drugorzędowych alkoholach [12]. Wcześniej, alkohol izopropylowy został otrzymany z acetonu [13]. Kolbe wytworzył najpierw z alkoholu amyłowego penten, potem alkohol drugorzędowy, który nazwał pseudoalkoholem. Przypisał mu, głównie na podstawie porównania temperatur wrzenia, budowę niesymetryczną. Jak widać, wzory dla drugorzędowego propanolu (1.9), drugorzędowego pentanolu (1.10), metanolu (1.11) oraz etanolu (1.12) były jeszcze inne, niż przyjęte obecnie.



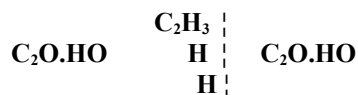
1.9



1.10



1.11



1.12

W większości prac publikowanych w owym okresie nie umieszczano w ogóle wzorów lub tylko wzory sumaryczne. Artykuły zawierały przede wszystkim opisy wykonywanych reakcji oraz właściwości związków. Tematyka była bardzo szeroka, między innymi Liebig w wydawanym przez siebie piśmie zamieścił kilkustronicowy tekst opisujący sporządzenie zupy dla dzieci, potem inny autor podał przepis na zupę dla osesków.

Punktem zwrotnym dla ustalania struktur w chemii organicznej stały się propozycje struktur związków aromatycznych, jakie przedstawił Kekulé w 1865 r. Wcześniej, E. Erlenmeyer na podstawie opisu właściwości azobenzenu [14] postulował istnienie wiązań podwójnych. Po raz pierwszy benzen został wyodrębniony z gazu świetlnego w 1825 roku przez M. Faradaya. Szybko ustalono, że w jego skład wchodzi tyle samo atomów węgla, co wodoru. W następnych latach dzięki suchej destylacji węgla F.F. Runge otrzymał fenol i anilinę (obecne nazwy nadano później). Zaobserwowano, iż układ sześciu atomów węgla powtarza się w wielu związkach a związki te wykazują wspólne, charakterystyczne właściwości, między innymi intensywny zapach. Stąd

zaczęto mówić o grupie związków aromatycznych a nazwę benzenu (która początkowo brzmiała benzin) wyprowadzono od żywicy benzoesowej, zawierającej kwas benzoesowy. Jednak wkrótce bardziej istotną cechą układu aromatycznego stały się dla chemików jego właściwości chemiczne. Skład benzenu sugerował obecność wiązań podwójnych a jednocześnie obserwowano jego dużą trwałość w takich warunkach, które w olefinach powodowały reakcje addycji albo rozerwanie wiązań. Rozumowanie, jakie Kekulé podał w 1865 r. można w skrócie przedstawić tak:

zawartość węgla w związkach aromatycznych jest wyższa, niż w związkach alifatycznych (Kekulé używał określenia związki tłuszczowe),

związki aromatyczne mogą wchodzić w skład licznych substancji należących do szeregów homologicznych, w których poszczególne substancje różnią się liczbą grup  $\text{CH}_2$ ,

najprostszy układ aromatyczny ma 6 atomów węgla,

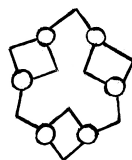
układ aromatyczny tworzy zamknięty pierścień,

jeśli dochodzi do zastąpienia atomów wodoru atomami jednowartościowymi (np. bromu), wszystkie położenia są równocenne,

jeśli dochodzi do zastąpienia atomów wodoru atomami dwuwartościowymi (np. tlenu), do molekuly wchodzi dodatkowy atom wodoru,

jeśli dochodzi do zastąpienia atomów wodoru atomami trójwartościowymi (np. azotu), do molekuly wchodzi dwa dodatkowe atomy wodoru.

Na poparcie tezy o równocенności położenia rozpatrzył dwie hipotezy. Pierwsza, zakładała pierścień sześcioczłonowy w kształcie regularnego wielokąta, druga w kształcie trójkąta. Atomy węgla miały w obydwóch przypadkach znajdować się w miejscach załamania linii (wierzchołkach) a w drugim też w połowie długości boku. Ponieważ w drugim przypadku te dwa położenia nie są równocenne, po syntezie pochodnych liczby otrzymanych izomerów dla dwóch hipotez będą różne (dla monopodstawionych 1 i 2, dla bipodstawionych 3 i 4, dla tripodstawionych 3 i 6). Podobne wnioski musiały zostać wyciągnięte podczas rozpatrywania każdej innej (prócz sześciokąta) figurze geometrycznej. W 1867 r. Kekulé przedstawił pierścień benzenowy w takiej formie (1.13) [4].



1.13

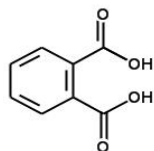
Przy ówczesnym stanie wiedzy można było z dużą pewnością mówić tylko o liczbie monopodstawionych. Kekulé nie mógł we wszystkich przypadkach udowodnić położenia podstawników w bi- tri- i tetrapodstawionych, liczył na to, że wyniki przyszłych syntez potwierdzą jego przypuszczenia. W swym artykule przytoczył szereg związków wykonanych przez siebie [15], obok opublikowali swe doniesienia także W. Körner [16] i A. Mayer [17] - jego współpracownicy. Syntezy te ukazywały możliwości reakcji podstawienia w pierścieniu aromatycznym (na przykładach benzeny, fenolu, ksylenu) oraz wzajemnych przekształceń podstawników (bromu, hydroksylu, karboksylu, metylu, grupy nitrowej).

Szczególnie płodną hipotezą okazało się przyjęcie, że atom węgla jest "czterowartościowy". Kekulé rozpowszechnił pojęcie łańcucha węglowodorowego i zwrócił uwagę na fakt, że atom węgla ma z zasady cztery podstawniki. Jeśli więc związek zawierający  $n$  atomów węgla miał mniej, niż  $(2n + 2)$  atomów wodoru, należało szukać w nim wiązań wielokrotnych lub pierścieni. Pozwoliło to na uporządkowanie już zebranych informacji oraz na przewidywanie, jakie jeszcze związki mogą mieć określony wzór sumaryczny.

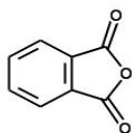
Znaczenie zastosowania koncepcji, jaką podał Kekulé polegało na tym, że chemicy otrzymali już jakiś fragment układanki a fragment ten dawał wyobrażenie o wielkości całej

molekuły. Dzięki temu, w pismach chemicznych, po roku 1865 coraz częściej pojawiają się wzory strukturalne. Zaproponowano różne wzory benzenu, oparte na założeniu, że atomy węgla tworzą pierścień. Należy tu wymienić przede wszystkim propozycje jakie podali: K. E. Claus (1867), J. Dewar (1867), A. Ladenburg (1869), H. E. Armstrong (1877) i F. K. J. Thiele (1899) [2, 9].

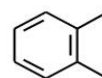
Dla dalszego rozwoju chemii organicznej kwestia izomerii prostych związków aromatycznych była bardzo ważna. Do określenia położenia grup funkcyjnych wykorzystywano różne metody, najchętniej ich przekształcenia, jak np. utlenienie grupy metylowej do karboksylowej, redukcja grupy nitrowej do aminowej. Przypisywanie struktur odbywało się na zasadzie logicznej łamigłówki „związek A powstaje ze związku B, związek C nie może powstać ze związku D....itd”. Kekulé zakładał, że przy reakcjach podstawienia nowe grupy będą dążyć do zajęcia położenia najbardziej oddalonego od podstawnika lub podstawników już istniejących. Rzeczywiście, główne (choć nie jedyne, jak się wkrótce okazało) produkty bromowania czy nitrowania fenolu i toluenu były izomerami para i wnioski na temat ich budowy oraz budowy otrzymywanych z nich związków uzyskiwały potem różnego rodzaju potwierdzenie. Sulfonowanie fenolu skomplikowało sytuację, bo powstawała mieszanina dwóch izomerycznych związków. Jednym z pierwszych elementów układanki był kwas fталowy (1.14), bo w odróżnieniu od swych izomerów łatwo mógł być przetworzony w cykliczny bezwodnik (1.15) a można go było też otrzymać przez utlenienie jednego z izomerów ksylenu (1.16). Na tej podstawie uznano, że w tych związkach podstawniki są w położeniach 1,2.



1.14

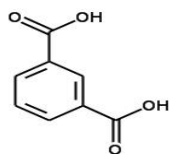


1.15

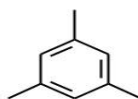


1.16

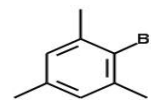
Inny izomer kwasu benzenodikarboksylowego (tzw. kwas izoftalowy) (1.17) scharakteryzowano dzięki temu, że można go było otrzymać przez utlenienie mezytylenu. Intuicja Baeyera wskazywała, że mezytylen (1.18) (wytwarzany z acetonu) ma symetryczny układ podstawników. Potwierdzeniem było to, że nie znaleziono izomerów monopochodnych mezytylenu (1.19). Z bromotoluenu (1.20) Kekulé otrzymał trzeci izomer, kwas tereftalowy (1.21). Wiadomo było też, że kwas antranilowy (1.22) można przekształcić w kwas salicylowy (1.23) [18] a więc obydwa związki są podobnie zbudowane. Niekiedy intuicja okazywała się zawodna. Otrzymanemu z kwasu chinowego (1.24) chinonowi (1.25) początkowo przypisywano budowę 1,2-diketonu, więc do grupy izomerów 1,2. zaliczono również hydrochinon (1.26).



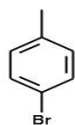
1.17



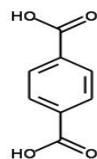
1.18



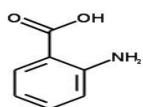
1.19



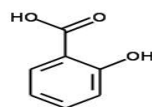
1.20



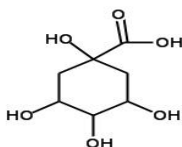
1.21



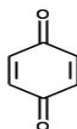
1.22



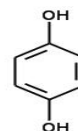
1.23



1.24



1.25



1.26

Na tej podstawie Gräbe doszedł do wniosku, że kwas salicylowy (4b) może być już tylko izomerem 1,3 [19]. Wobec tego uporządkował badane związki w następujący sposób:

izomery 1,2

hydrochinon  
kwas „oksybenzoesowy”  
kwas fталowy

izomery 1,3

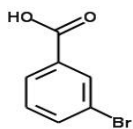
pirokatechina  
kwas salicylowy  
kwas izoftalowy  
kwas antranilowy

izomery 1,4

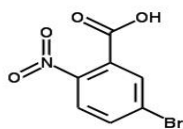
rezorcyna  
kwas parahydroksybenzoesowy  
kwas tereftalowy

Odkryta przez V. Meyera reakcja zastąpienia grupy sulfonowej grupą karboksylową stworzyła nowe możliwości przekształceń podstawników. Reakcja pozwoliła powiązać ze sobą kwas sulfobenzoesowy, izoftalowy oraz kwas „oksybenzoesowy” [20].

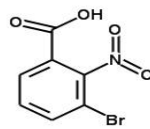
Przykładem ustalenia położenia podstawników są artykuły na temat nitrowania kwasu bromobenzoesowego (1.27). Dało ono mieszaninę dwóch izomerów (1.28) i (1.29) [21], jednak ich reakcja z amalgamatem prowadziła do jednego związku, tzn. kwasu antranilowego (1.30) [22]. W przypadku wszystkich izomerów kwasu bromobenzoesowego można sobie wyobrazić wytworzenie dwóch lub większej liczby pochodnych mononitrowych, ale tylko dla izomeru 1,3, z dwóch takich pochodnych powstaje po redukcji jeden produkt.



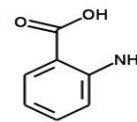
1.27



1.28

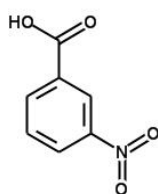


1.29

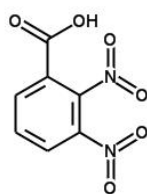


1.30

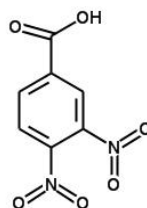
Podobny przykład to przekształcenie kwasu nitrobenzoesowego (1.31). Nitrowanie, dekarboksylacja i redukcja doprowadziły najpierw do otrzymania mieszaniny kwasów dinitrobenzoesowych (1.32) i (1.33), potem do jednego związku – fenylenodiaminy (1.34). Griess podkreślił, że taki wynik był możliwy tylko dla kwasu 3-nitrobenzoesowego [23].



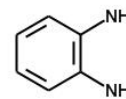
1.31



1.32



1.33



1.34

Liczne syntezy oparte na przekształceniach grup funkcyjnych uporządkowały sytuację, można było ułożyć inną tabelkę [24].

izomery 1,2

pirokatechina  
kwas salicylowy  
kwas fталowy  
kwas antranilowy

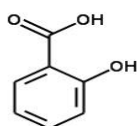
izomery 1,3

rezorcyna  
kwas „oksyzoesowy”  
kwas izoftalowy

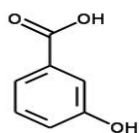
izomery 1,4

hydrochinon  
kwas parahydroksyzoesowy  
kwas tereftalowy

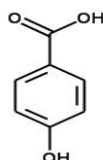
W następnych latach trwały też badania izomerii diaminobenzenów (J.P. Griess) oraz dibromobenzenów (W. Körner). Stosując całą serię reakcji przekształceń podstawników, w latach 1869-1876 potwierdzono doświadczalnie, że wszystkie atomy wodoru są równocenne, jak również, że monopodstawione benzenu nie mają izomerów [25]. Jednym z dowodów było to, że poddając różne kwasy hydroksyzoesowe (1.35, 1.36, 1.37) reakcji dekarboksylacji otrzymano ten sam fenol (1.38), zaś poddając je eliminacji grupy OH ten sam kwas benzoesowy (1.39).



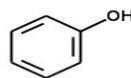
1.35



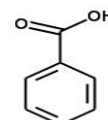
1.36



1.37

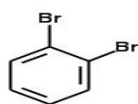


1.38

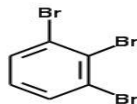


1.39

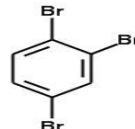
Prace W. Körnera potwierdziły przewidywania Kekulé'go, że wprowadzenie trzeciego podstawnika powoduje w przypadku izomeru 1,2 (1.40) możliwość powstawania dwóch izomerów (1.41 i 1.42), izomeru 1,3 (1.43) - trzech (1.44), (1.45), (1.46), izomeru 1,4 (1.47) - jednego (1.48).



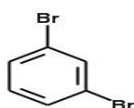
1.40



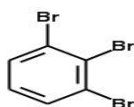
1.41



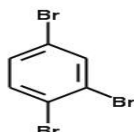
1.42



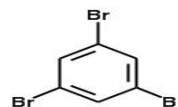
1.43



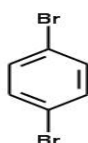
1.44



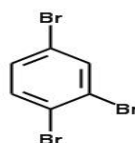
1.45



1.46



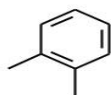
1.47



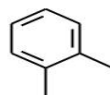
1.48

Należy podziwiać twórców chemii organicznej, którzy przy tak skromnych z naszego punktu widzenia możliwościach, dysponując głównie wynikami analizy elementarnej, wykazali się ogromną intuicją. Podstawowymi metodami oczyszczania substancji były krystalizacja i destylacja. Potem trzeba było upewnić się, czy uzyskano odpowiednią czystość. Zwykle przyjmowano, że cel został osiągnięty, jeżeli dalsze oczyszczanie nie powodowało zmian właściwości fizycznych (np. temperatury topnienia lub wrzenia), przy czym temperatury początku i końca topnienia różniły się nie więcej, niż o 1 czy 2 stopnie. Tożsamość związku również określano za pomocą pomiaru temperatury topnienia, sprawdzano czy mieszanina dwóch porównywanych próbek nie ulega stopieniu w niższej temperaturze.

Wzór jaki zaproponował Kekulé pozwalał wprawdzie sądzić, że pochodne z dwoma podstawnikami w położeniu orto występują w postaci dwóch izomerów (1.49) i (1.50) w zależności od położenia podstawników względem wiązań podwójnych, ale Kekulé przypuszczał, że mamy tu do czynienia z szybką oscylacją między dwiema strukturami, która uniemożliwia ich rozdzielenie. Thiele wsparł swymi badaniami pogląd, że sprzężony układ wiązań podwójnych stanowi całość i charakteryzuje się innymi właściwościami a zwłaszcza większą trwałością, niż układ izolowanych wiązań podwójnych. W XX wieku dzięki metodom rentgenograficznym stwierdzono, że atomy pierścienia benzenowego leżą w jednej płaszczyźnie a długość wiązań między nimi jest jednakowa (wiązania są dłuższe niż izolowane wiązanie podwójne a krótsze, niż pojedyncze).



1.49



1.50

W latach sześćdziesiątych XIX wieku zaczęto rozróżniać izomery związków wyodrębnionych z surowców naturalnych takich, jak alkohol propylowy, butylowy i amylowy. Ustalenie ich wzorów opierało się na syntezie pochodnych tych związków i badaniu produktów degradacji. Zaobserwowano, że z jednego z pierwszorzędowych alkoholi butylowych (1.51) przy utlenieniu powstawał kwas masłowy (1.53), z drugiego (1.52) izomasłowy (1.54). Przeprowadzono także redukcję mieszaniny wapniowych soli kwasu masłowego z mrówczanem wapnia a następnie redukcję wytworzonego aldehydu wodorem. Z drugorzędowego butanolu (1.55) uzyskano etylometyloketon (1.56). A. Lieben przeprowadził syntezę tego alkoholu działając dietylocynkiem na chlorowany eter dietylowy, następnie na produkt reakcji kwasem jodowodorowym, wreszcie wymieniając jod na hydroksyl [26]. Trzeciorzędowy alkohol butylowy (1.57) wytworzył A. Butlerow w reakcji dimetylocynku (1.58) z chlorkiem acetylu (1.59).



1.51



1.52



1.53



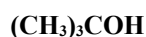
1.54



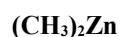
1.55



1.56



1.57

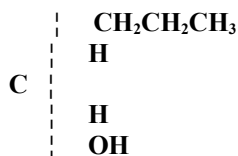


1.58

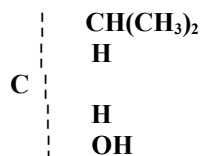


1.59

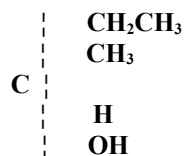
Aby dokładnie ustalić liczbę izomerów, jeszcze w latach siedemdziesiątych XIX w. rozważano wątpliwości A.W.H. Kolbego, czy wszystkie podstawniki są równocenne, czy np. znajdują się w jednakowej odległości od atomu węgla. Dla przedstawienia, że podstawniki są związane z określonym atomem, obok wzorów, do których jesteśmy teraz przyzwyczajeni, były jeszcze w użyciu także wzory z klamrą. Jako przykład, niżej napisane w ten sposób wzory izomerycznych alkoholi zawierających cztery atomy węgla (1.60-1.63) [27]:



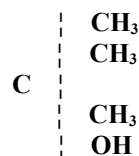
1.60



1.61



1.62



1.63

Jeśli spróbujemy prześledzić drogi dojścia do współczesnych wzorów empirycznych oraz związane z tym trudności, okres czasu, jakiego potrzebowali pionierzy chemii organicznej na rozwikłanie wszystkich problemów nie wyda się zbyt długi. Warto wspomnieć, że jeszcze w roku 1866 zestawiono 16 propozycji zapisu wzoru kwasu octowego a kilka lat wcześniej zastanawiano się, czy kwas octowy należy zapisać jako  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$  czy  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ .