

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

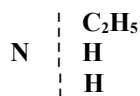
doszło do powszechnego uzgodnienia sposobu podawania wzorów sumarycznych, stosowano rozmaite wartości mas atomowych. Masy atomowe obliczono porównując skład wielu prostych związków nieorganicznych (np węglanów) i gazów, w oparciu o prawa A. Avogadro i J.L. Gay-Lussaca, przy czym początkowo nie uwzględniano 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. Woskresieski, 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 ftalowy czy kwas malonowy.

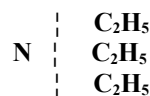
Zaobserwowanie zjawiska izomerii (najpierw w 1823 r. w związkach nieorganicznych, wkrótce potem w związkach organicznych) spowodowało, że zaznaczenie sposobu w jaki są ze sobą związane poszczególne atomy stało się konieczne. Przyjęte formy zapisu ulegały zmianom, świadczy o tym porównanie wzorów etanolu 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

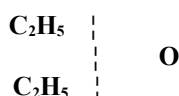


1.2



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].

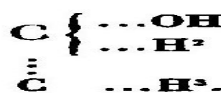


1.4

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]

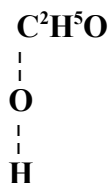


1.5

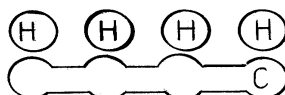


1.6

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].

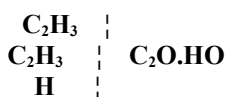


1.7



1.8

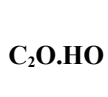
Uwzględnienie rzędowości amin skłoniło chemików do analogicznego posegregowania alkoholi. Zastosował to H. Kolbe w artykule o drugorzędowych alkoholach [12]. Wcześniej, alkohol izopropylowy został otrzymany z acetonu [13]. Kolbe wytworzył najpierw z alkoholu amyłowego penten, potem alkohol drugorzędowy, 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.



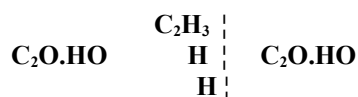
1.9



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 CH_2 ,

najprostszy układ aromatyczny ma 6 atomów węgla,

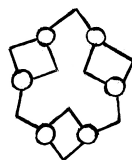
układ aromatyczny tworzy zamknięty pierścień,

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

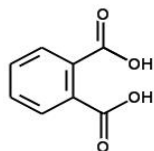
Przy ówczesnym stanie wiedzy można było z dużą pewnością mówić tylko o liczbie monopodstawionych. Kekulé nie mógł we wszystkich przypadkach udowodnić położenia podstawników w bi- tri- i tetrapodstawionych, liczył na to, że wyniki przyszłych syntez potwierdzą jego przypuszczenia. W swym artykule przytoczył 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.

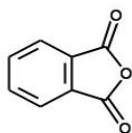
Znaczenie zastosowania koncepcji, jaką podał Kekulé polegało na tym, że chemicy otrzymali już jakiś fragment układanki a fragment ten dawał wyobrażenie o wielkości całej

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 pierścienie. 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].

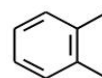
Dla dalszego rozwoju chemii organicznej kwestia izomerii prostych związków aromatycznych była bardzo ważna. Do określenia położenia grup funkcyjnych wykorzystywano różne metody, najchętniej ich przekształcenia, jak np. utlenienie grupy metylowej do karboksylowej, redukcja grupy nitrowej do aminowej. 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

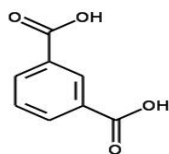


1.15

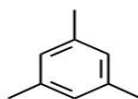


1.16

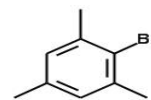
Inny izomer kwasu benzenodikarboksylowego (tzw. kwas izoftalowy) (1.17) scharakteryzowano dzięki temu, że można go było otrzymać przez utlenienie mezytylenu. Intuicja Baeyera wskazywała, że mezytylen (1.18) (wytwarzany z acetonu) ma symetryczny układ podstawników. Potwierdzeniem było to, że nie znaleziono 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).



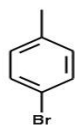
1.17



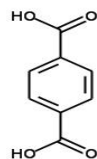
1.18



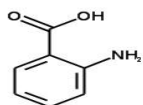
1.19



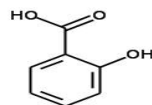
1.20



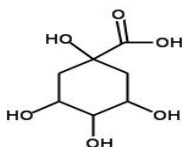
1.21



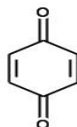
1.22



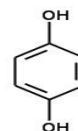
1.23



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

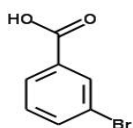
pirokatechina
kwas salicylowy
kwas izoftalowy
kwas antranilowy

izomery 1,4

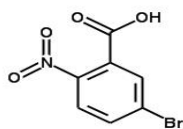
rezorcyna
kwas parahydroksybenzoesowy
kwas tereftalowy

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].

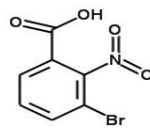
Przykładem ustalenia położenia podstawników są artykuły na temat nitrowania kwasu bromobenzoesowego (1.27). Dało ono mieszaninę dwóch izomerów (1.28) i (1.29) [21], jednak ich reakcja z amalgamatem prowadziła do jednego związku, tzn. kwasu antranilowego (1.30) [22]. W przypadku wszystkich izomerów kwasu 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.



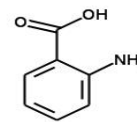
1.27



1.28

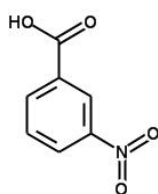


1.29

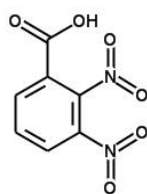


1.30

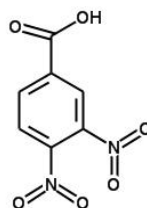
Podobny przykład to przekształcenie kwasu nitrobenzoesowego (1.31). Nitrowanie, dekarboksylacja i redukcja doprowadziły najpierw do otrzymania mieszaniny kwasów dinitrobenzoesowych (1.32) i (1.33), potem do jednego związku – fenylenodiaminy (1.34). Griess podkreślił, że taki wynik był możliwy tylko dla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



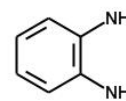
1.31



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

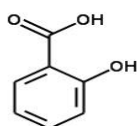
izomery 1,3

rezorcyna
kwas „oksyzoesowy”
kwas izoftalowy

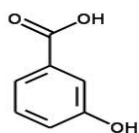
izomery 1,4

hydrochinon
kwas parahydroksyzoesowy
kwas tereftalowy

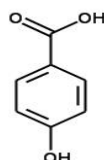
W następnych latach trwały też badania izomerii diaminobenzenów (J.P. Griess) oraz dibromobenzenów (W. Körner). Stosując całą serię reakcji przekształceń podstawników, w latach 1869-1876 potwierdzono doświadczalnie, że wszystkie atomy wodoru są równocenne, jak również, że monopodstawione benzenu nie 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).



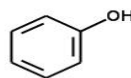
1.35



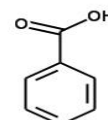
1.36



1.37

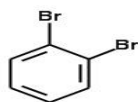


1.38

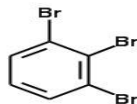


1.39

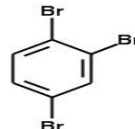
Prace W. Körnera potwierdziły przewidywania Kekulé'go, że wprowadzenie trzeciego podstawnika powoduje w przypadku izomeru 1,2 (1.40) możliwość powstawania dwóch izomerów (1.41 i 1.42), izomeru 1,3 (1.43) - trzech (1.44), (1.45), (1.46), izomeru 1,4 (1.47) - jednego (1.48).



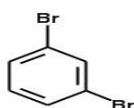
1.40



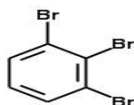
1.41



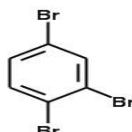
1.42



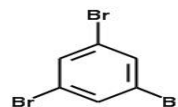
1.43



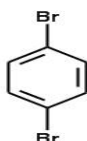
1.44



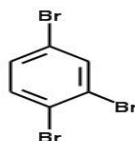
1.45



1.46



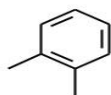
1.47



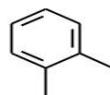
1.48

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



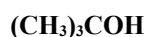
1.54



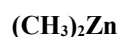
1.55



1.56



1.57

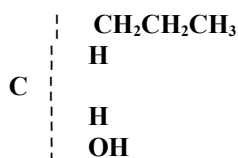


1.58

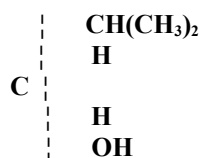


1.59

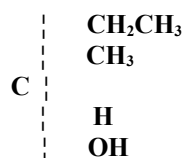
Aby dokładnie ustalić liczbę izomerów, jeszcze w latach siedemdziesiątych XIX w. rozważano wątpliwości A.W.H. Kolbego, czy wszystkie podstawniki są równocenne, czy np. znajdują się w jednakowej odległości od atomu węgla. Dla przedstawienia, że podstawniki są związane z określonym atomem, obok wzorów, 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]:



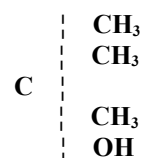
1.60



1.61



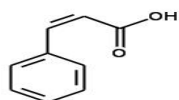
1.62



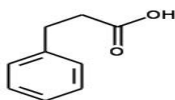
1.63

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 CH_2O , $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$ czy $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$.

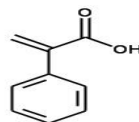
Przykładem jednej z pierwszych prac stosujących wzory strukturalne jest artykuł E. Erlenmeyera z 1866 r. dotyczący reakcji przeprowadzonych na kwasie cynamonowym (1.64) [28]. Kwas poddano redukcji amalgamatem sodowym. Produktowi reakcji (1.65) przypisano wzór sumaryczny $C_9H_{10}O_2$ (na podstawie analizy jego soli srebrowej, barowej, wapniowej, ołowiowej i potasowej). Było oczywiste, że produkt redukcji jest kwasem, otrzymano jego estry z alkoholami. Kwas otrzymano również przez przyłączenie bromu do wiązania podwójnego a następnie wymianę atomów bromu na atomy wodoru. Stapianie kwasu cynamonowego z wodorotlenkiem potasu powodowało wytworzenie kwasów: benzoesowego i octowego. Erlenmeyer rozpatrzył struktury proponowane dla kwasu cynamonowego. Odrzucił możliwość rozgałęzionego łańcucha węglowego (1.66), wzór przyjęty przez niego (1.64) jest stosowany do dziś.



1.64

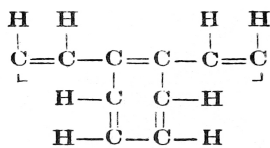


1.85



1.66

Przykładem poprowadzenia na manowce przez intuicję jest opublikowany w tym samym artykule wzór naftalenu (1.67). Znaczkami pod symbolami skrajnych atomów węgla oznaczają niewysyczone wartościowości.

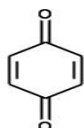


1.67

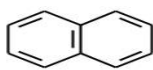
Dwa lata później C. Gräbe uporządkował zebrane informacje, stwierdzając, że między benzenem (1.68) a benzochinonem (1.69) jest taka sama relacja, jak między naftalenem (1.70) oraz naftochinonem (1.71). Opisał chlorowanie naftochinonu. Uzyskany dichloronaftochinon (1.72) poddał utlenianiu. Otrzymany kwas fталowy (1.73) nie zawierał chloru, więc atomy chloru musiały się poprzednio znajdować w pierścieniu, który uległ rozerwaniu. Dalsze chlorowanie naftochinonu a następnie utlenianie prowadziło do kwasu tetrachloroftalowego (1.74). Te doświadczenia pozwalały na ustalenie wzoru naftalenu, jako związku zawierającego dwa skondensowane pierścienie [29]. Potwierdzeniem budowy naftalenu była jego synteza z fenylobutyleny przeprowadzona przez B. Aronheima (1.75) [30].



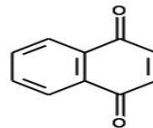
1.68



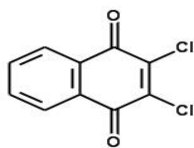
1.69



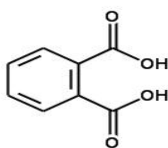
1.70



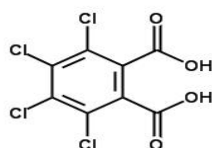
1.71



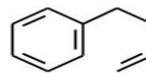
1.72



1.73

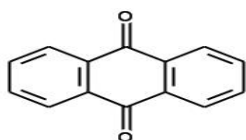


1.74

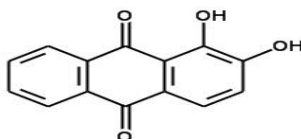


1.75

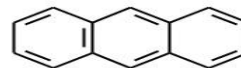
Od 1840 r. była znana metoda A. Laurenta otrzymywania antrachinonu przez utlenianie antracenu kwasem azotowym. W roku 1868 C. Gräbe i C. Liebermann zajmowali się wspólnie ustaleniem struktury alizaryny (którą wyodrębnili w 1826 r. J.J. Colin i P.J. Robiquet). Ogrzewanie antrachinonu (1.76) lub alizaryny (1.77) z pyłem cynkowym prowadziło do antracenu (1.78). Jednak ponieważ antracen można było syntetyzować z chlorku benzylu (1.79). C. Gräbe uznał, że reagują ze sobą dwie grupy CH_2 i przypisał mu błędną strukturę, obecnie przyjętą dla fenantrenu (1.80) [31].



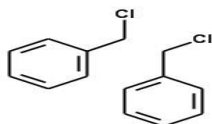
1.76



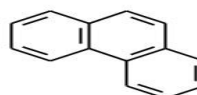
1.77



1.78

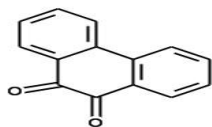


1.79

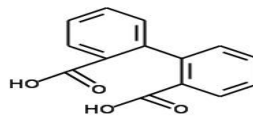


1.80

Kilka lat później, R. Fittig i E. Ostermayer wyodrębnili fenantren. Na podstawie wyników analizy elementarnej doszli do wniosku, że mają do czynienia z izomerem antracenu, dlatego nazwali nowy związek połączeniem słów fenyl i antracen. Badając właściwości chemiczne fenantrenu wytworzyli z niego, głównie na drodze utleniania, szereg produktów np. chinon (1.81), kwas difenowy (1.82) oraz jego sole, ostatecznie stwierdzili, że wzór fenantrenu jest taki, jaki przedtem przypisywano antraceniowi, tzn. 1.80 [32].

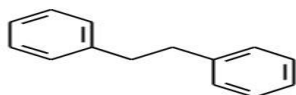


1.81

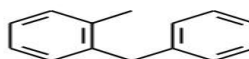


1.82

W tym samym okresie sprostowano błędną informację, że z antracenu uzyskano dibenzyl (1.83). Van Dorp przyjął, że musiał to być jakiś związek izomeryczny, najprawdopodobniej benzylotoluen (1.84) [33]. Istotnie synteza antracenu z o-benzylotoluenu powiodła się, co umożliwiło przedstawienie przez A. Behra i W.A. van Dorpa w 1874 r. wzoru antracenu w postaci dwóch grup C_6H_4 połączonych przez dwie grupy CH [34]:

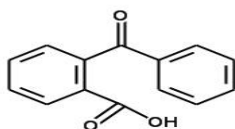


1.83

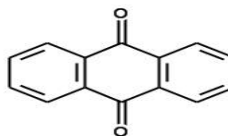


1.84

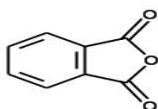
Potwierdzeniem proponowanych wzorów były opublikowane opisy syntezy antrachinonu (1.78) z kwasu benzoilbenzoowego (1.85) oraz syntezy alizaryny (1.77) z bezwodnika fiałowego (1.15) i pirokatechiny (1.86) [35].



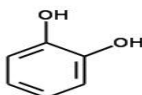
1.85



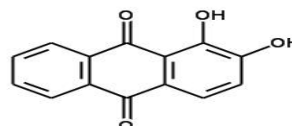
1.78



1.15



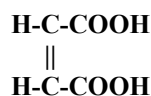
1.86



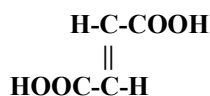
1.77

Wiele trudności sprawiło wyjaśnienie izomerii występującej w nienasyconych związkach alifatycznych. Skład dwóch kwasów powstających podczas ogrzewania kwasu jabłkowego, czyli kwasu maleinowego (1.87) oraz fumarowego (1.88), został ustalony przez Liebiga już w 1838 roku. Główny kłopot polegał na wykazaniu różnicy ich struktur a także różnicy struktur produktów rozkładu kwasu cytrynowego (1.89), to znaczy kwasów cytrakonowego (1.90), mezakonowego (1.91) oraz itakonowego (1.92). Z czasem doszła do tego sprawa izomerów kwasu bromocynamonowego, potem cynamonowego. Badacze słusznie dopatrywali się analogii w tych

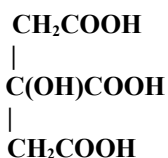
przypadkach, ale początkowo kreślili wzory z "nienasyconymi wartościowościami", jak np. Kekulé w 1867 roku dla kwasu itakonowego (1.93) i cytrakonowego (1.94). Także wzór kwasu mezakonowego nie był trafny (1.95). Podstawowym narzędziem badania struktur było w tych czasach utlenianie, które nie doprowadziło do rozwiązania problemu.



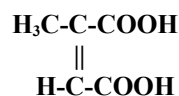
1.87



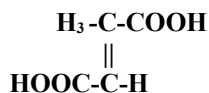
1.88



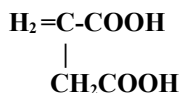
1.89



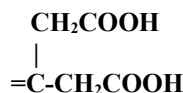
1.90



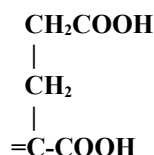
1.91



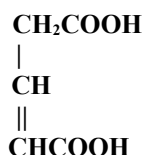
1.92



1.93

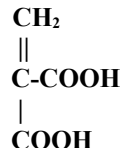


1.94



1.95

Jedna z pierwszych propozycji dla kwasu maleinowego przewidywała łańcuch węglowy rozgałęziony (1.96), zaś dla fumarowego normalny (1.97).

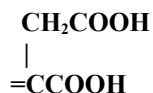


1.96



1.97

Inna, późniejsza (R. Fittiga) wracała do pomysłu "nienasyconej wartościowości" dla kwasu maleinowego (1.98) w odróżnieniu od nasyconej w kwasie fumarowym (1.99).

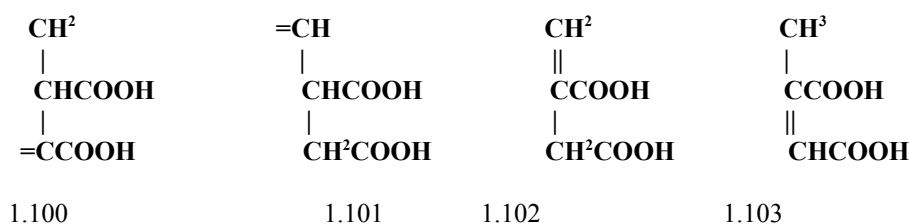


1.98



1.99

Fittig dysponował dużym materiałem doświadczalnym zgromadzonym przez poprzedników oraz uzupełnionym pracami własnymi i na podstawie tego, że przyłączenie wodoru do izomerów prowadziło do tego samego produktu a przyłączenie bromu do różnych związków, ale dających się wzajemnie w siebie przekształcać, odrzucił pomysł rozgałęzionego łańcucha. Trzymał się jednak pojęcia nienasyconej wartościowości w propozycji wzoru kwasu cytrakonowego (1.100) oraz jednej z propozycji wzoru kwasu itakonowego (1.101). Podał też drugą propozycję dla tego kwasu 1.102) i propozycję wzoru kwasu mezakonowego (1.103). Pewną osobliwością może być dla nas stosowany w artykule Fittiga z 1877 roku sposób zapisu wzorów [36].



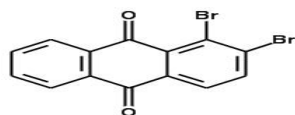
Wreszcie problem wyjaśnił F. Michael w 1886 roku, wprowadzając pojęcie nowego rodzaju izomerii (użył nazwy allo-izomerii). Zwrócił uwagę przede wszystkim na łatwość reakcji addycji dla kwasu maleinowego oraz cytrakonowego a także na możliwość tworzenia przez nie bezwodnika [37]. Wprawdzie idea alloizomerii natrafiła na sprzeciw, między innymi E. Erlenmeyera, który próbował udowodnić, że różnice właściwości izomerów kwasu bromocynamonowego można tłumaczyć powstawaniem mieszanych bezwodników, jednak ostatecznie zwyciężyła pod nazwą izomerii geometrycznej.

Dla odróżnienia izomerów przyjęto nazwy: *cis* (od łacińskiego słowa oznaczającego „z tej strony”) i *trans* (od łacińskiego słowa oznaczającego „z tamtej strony”). Używano też potocznego określenia „izomeria *cis-trans*”). Zgodnie z tym, np. kwas maleinowy był izomerem *cis* natomiast kwas fumarowy izomerem *trans*. Taki system rozróżniania izomerów geometrycznych nie sprawdził się w przypadkach bardziej skomplikowanych związków, na przykład mających cztery różne podstawniki przy wiązaniu podwójnym. Dlatego od roku 1966 powszechnie stosuje się litery *E* (od niemieckiego słowa *entgegen* tzn. naprzeciwko) oraz *Z* (od niemieckiego słowa *zusammen* tzn. razem). Jeśli dwa „większe” podstawniki (w przypadku kwasu fumarowego są to atomy węgla z grup karboksylowych) znajdują się po przeciwnych stronach względem płaszczyzny przechodzącej wzdłuż wiązania podwójnego nazwa związku jest poprzedzona przez (*E*), w przeciwnym przypadku (jak w kwasie maleinowym) – przez (*Z*). Podstawą uszeregowania podstawników są ich liczby atomowe oraz liczby atomowe atomów związanych z tymi podstawnikami. Nazwy polskie są tworzone na podstawie nazw międzynarodowych, te zaś formuluje Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (International Union of Pure and Applied Chemistry, w skrócie IUPAC. Zgodnie z tym wspomniane kwasy mają nazwy: kwas *trans*-butenodiowy lub (*E*)-butenodiowy oraz kwas *cis*-butenodiowy lub (*Z*)-butenodiowy (nazwy: kwas fumarowy i kwas maleinowy są nadal stosowane w handlu). Potrzeba uzgodnienia nazewnictwa chemicznego znalazła wielu zwolenników już w XIX wieku. Pierwsze wiążące decyzje powzięto na konferencji w Genewie w 1892 r., dlatego często używano określenia nomenklatura genewska. Konferencję genewską poprzedził szereg międzynarodowych spotkań, pierwsze zorganizował jeszcze Kekulé w 1860 r. Uporządkowanie nazewnictwa było konieczne ze względu na rosnącą liczbę badanych i opisywanych związków chemicznych. Jednak początkowo nawet wykształceni ludzie nie doceniali możliwości kryjących się w rozwoju chemii organicznej. Jeden z najbardziej sławnych Polaków, Bolesław Prus w 1879 roku, pisząc o młodym polskim uczonym, wyraził pogląd, że należy raczej rozwijać umiejętności praktyczne, na przykład „fabrykację cukru, skór rękawicznicznych, [...] szlamowania kredy”, ponieważ „tworzenie nowych a pamięć obciążających związków chemicznych świata nie zbawi” (*Kroniki*).

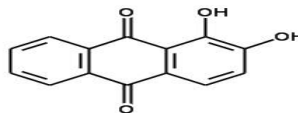
Jak z tego wynika, w XIX wieku, można było wyrobić sobie pogląd, że chemia organiczna jest pozbawiona praktycznego znaczenia. Ale już wtedy, kiedy Prus z pewnym lekceważeniem wypowiadał się o syntezie organicznej, poznawanie budowy związków i umiejętność odtworzenia ich struktury od kilku lat przynosiły wymierne korzyści. Jedną z pierwszych gałęzi przemysłu, które mogły się rozwijać dzięki pracy chemików była produkcja barwników. Jeszcze w pierwszej połowie XIX wieku większość barwników pochodziła ze źródeł naturalnych.

Pierwsza synteza alizaryny (1.77) polegała na stapianiu dibromoantrachinonu (1.104), wtedy jeszcze o nieustalonej budowie, z wodorotlenkiem potasu i nie miała praktycznego znaczenia.

Jednak wkrótce potem, w 1871 r. produkowano syntetyczną alizarynę metodą H. Caro, polegającą na sulfonowaniu antrachinonu a następnie stapianiu z alkaliarni. W podobny sposób uzyskano szereg innych barwników antrachinonowych. Po zbadaniu kilkunastu pochodnych, C. Liebermann oraz St. Kostanecki sformułowali regułę, z której wynika, że warunkiem występowania właściwości barwnika antrachinonowego jest obecność dwóch grup hydroksylowych w położeniach 1,2 [2].



1.104

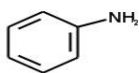


1.77

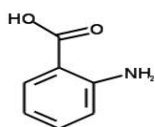
Alizaryna syntetyczna stała się tańsza od naturalnej, uzyskiwanej z marzanny farbiarskiej (Bubia tinctorum). Zнали ją i stosowali starożytni Egipcjanie i Hindusi. Nazwa barwnika pochodzi od hiszpańskiego słowa zapożyczonego z języka arabskiego. Służył dawniej do barwienia na czerwono mundurów brytyjskich.

Również indygo znano w starożytności i uzyskiwano z roślin, przede wszystkim z liści indygowców (rodzaj *Indigofera*) uprawianych w Azji. Występujący w nich glikozyd indoksyłu po hydrolizie utleniał się tlenem powietrza do indyga, nazywanego też indygotyną. Redukcję indyga do bezbarwnego związku wykonał M.E. Chevreul już w 1812 r. W 1826 r. podczas suchej destylacji indyga, O. Unverderben wyodrębnił anilinę, którą wkrótce potem (w 1834 r.) F.F. Runge wydzielił ze smoły pogazowej a N. Zinin otrzymał (w 1842 r.) przez redukcję nitrobenzenu.

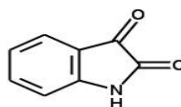
Reakcje jakim poddano indygo doprowadziły do jego rozkładu na prostsze związki, do poznania ich budowy a wreszcie do metod syntezy. Ponowne wyodrębnienie aniliny (1.105) z indyga uzyskał C.J. Fritzsche w 1836 r. ogrzewając je z KOH. Otrzymał on też kwas antranilowy (1.22). W 1841 r. A. Laurent i O.L. Erdmann utlenili indygo kwasem azotowym do izatyny (1.106). Szczegółowe badania w tej dziedzinie rozpoczął w 1865 r. A. Baeyer [38]. W ciągu kilkunastu lat otrzymał z indyga szereg produktów, w tym indol (1.107) i kwas indoksyłowy (1.108). Z izatyny otrzymał między innymi indoksył (1.109) oraz indolodiol (1.110) oraz oksyindol (1.111) [39]. Wiele wyjaśniło przekształcenie izatyny (przy użyciu środków redukujących) w stosunkowo prosty związek – indol.



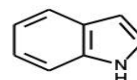
1.105



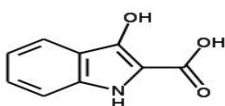
1.22



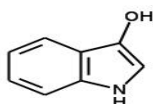
1.106



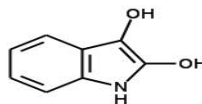
1.107



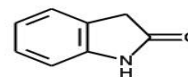
1.108



1.109



1.110

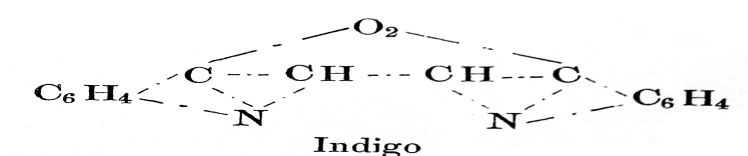


1.111

Ze wszystkich tych związków można było otrzymać anilinę, co utwierdziło Baeyera w przekonaniu, że występuje w nich pierścień aromatyczny. Doszedł też do wniosku, że spośród pozostałych atomów węgla tylko jeden jest związany z pierścieniem benzenowym, ponieważ wśród

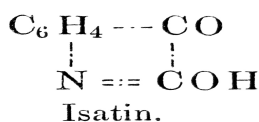
produktów utlenienia nie było kwasu fiałowego. Baeyer zauważył, że podobnie jak w przypadku etylobenzenu, atom węgla niezwiązany z pierścieniem łatwo się odrywa.

W 1878 r. Baeyer opisał syntezę izatyny z kwasu o-nitrofenylooctowego [40]. Wcześniej, wspólnie z Emmerlingiem, przeprowadził syntezę indygo z izatyny. Potem zespół Baeyera opracował metodę produkcji indyga z kwasu o-nitrofenylopropenowego (nitrocynamonowego) [41]. We wzorach syntezowanych związków pojawiły się dodatkowe wiązania. Proponowany przez Baeyera w 1882 r. [43] wzór indygo (1.112) wyglądał tak:

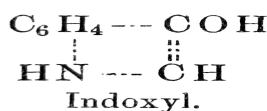


1.112

Kolejne propozycje budowy podał Baeyer w 1883 r., np. dla izatyny (1.113), dla indoksylu (1.114) a dla indygo (1.115) [44]



1.113

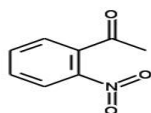


1.114

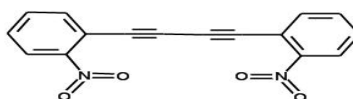


1.115

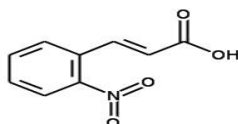
Budowę tych związków potwierdzono licznymi syntezami. Jako materiały wyjściowe do wytworzenia indyga posłużyły między innymi o-nitroacetofenon (1.116), indol (synteza Nenckiego) oraz bis(o-nitrofenylo)diacetylen (1.117). W innych metodach wykorzystano kwas orto-nitrofenylopropenowy (nitrocynamonowy) (1.118) a także reakcje kondensacji aniliny z kwasem chlorooctowym i kondensacji kwasu o-aminobenzoowego (1.22) z kwasem chlorooctowym (1.119) [41, 42, 43].



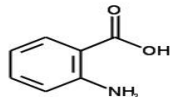
1.116



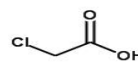
1.117



1.118



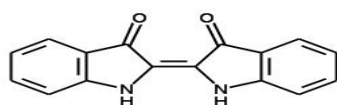
1.22



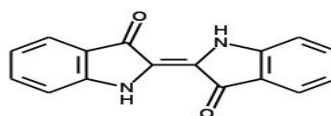
1.119

Pomimo tego, że indygo wytwarzano w skali tysięcy ton, na pełne wyjaśnienie struktury trzeba było czekać do lat dwudziestych XX w. Wcześniej skłaniano się do przypisywania temu błękitnemu barwnikowi raczej budowy cis (1.120), niż trans. Rozstrzygnięcie na korzyść izomeru trans (1.121) przyniosły pomiary widma tej grupy barwników [45]. Dopiero pod koniec XIX wieku pojawiły się prace w których autorzy (między innymi M. Nencki i L. Marchlewski) powoływali się na widma w ultrafiolecie. W tym samym okresie wyniki analizy elementarnej mogły zostać wsparte oznaczeniami masy molekularnej. Dzięki pracom A.W. Hoffmanna (1867 i V. Meyera (1877 r.) uzyskano metody wykorzystujące gęstość par a prace F.M. Raoult (1882) umożliwiły badanie substancji nielotnych.

UV – Ultraviolet Spectroscopy – Spektroskopia w ultrafiolecie służy do wykrycia oraz scharakteryzowania układów sprzężonych wiązań wielokrotnych.



1.120



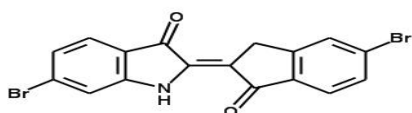
1.121

Rozważając, co służy roślinom za materiał do syntezy indoksyłu, czyli co jest jego prekursorem, brano pod uwagę tryptofan oraz indol, badania prowadzone przy wykorzystaniu tych związków zawierających ^{14}C a następnie także ^{13}C potwierdziły, że indoksył tworzy się z indolu [46] (o metodach ustalania przebiegu biosyntezy – więcej w dalszych rozdziałach).

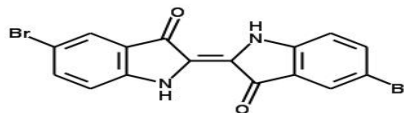
Jak można się domyśleć, ustalanie struktury w oparciu o analizowanie szeregu produktów otrzymywanych z badanego związku wymagało wielkiej cierpliwości. Praca w obszarze związków naturalnych wiązała się jeszcze z innego typu kłopotami. Wymagała zgromadzenia dużych ilości materiału doświadczalnego. Dobrym przykładem będzie historia ustalenia struktury barwnika znanego w starożytności i kilkunastokrotnie droższego wtedy, niż złoto.

Oznaką potęgi i bogactwa była w dawnych czasach purpura. Potrzebny do ufarbowania królewskiego płaszcza barwnik otrzymywano z pewnego gatunku ślimaków. Aby ustalić strukturę purpury antycznej w pierwszych latach XX wieku trzeba było wydobyć z 12000 ślimaków tyle czystego barwnika, by można było w nim określić procentową zawartość węgla, wodoru, azotu oraz bromu, tzn. ponad 1 g. Siarki, chloru i jodu nie znaleziono. Przyjęto, że resztę brakującą do 100% stanowił tlen. Po uwzględnieniu mas atomowych można było powiedzieć, że wzór sumaryczny purpury to $\text{C}_8\text{H}_4\text{NOBr}$ lub jego wielokrotność. Wkrótce po ustaleniu struktury indyga było wiadomo, że purpura antyczna jest jego dibromopochodną. Ponieważ jednak istniało blisko 20 możliwości

napisania wzoru dibromoindyga, przyjęto (na podstawie dobrej rozpuszczalności), że molekula jest symetryczna (co zawężyło zakres poszukiwań), przeprowadzono szereg syntez wychodząc z odpowiednich bromonitrokwasów lub bromonitroaldehydów aromatycznych, następnie zaś porównując właściwości produktów syntetycznych o znanej budowie z produktem pochodzenia naturalnego znaleziono właściwą strukturę, czyli 6,6'-dibromoindygo (1.122), gdyż początkowo sądzono, że jest to izomer 5,5' (1.123) [47].



1.122



1.123

Postęp w dziedzinie chemii barwników doprowadził do wyeliminowania z rynku produktów naturalnych, zastąpiono je związkami syntetycznymi, które okazały się tańsze, w dodatku bardziej jednorodne, niż ich odpowiedniki izolowane z roślin.

Literatura

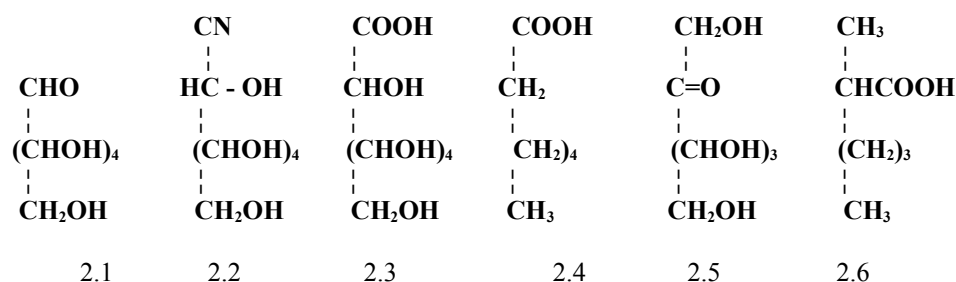
1. Brock W. H., Historia chemii, Prószyński i S-ka, Warszawa 1999.
2. Fieser L. M., Fieser M., Chemia organiczna, PWN, Warszawa 1958.
3. Karrer P., Chemia organiczna, PWT, Warszawa 1955.
4. Mierzecki R., Historyczny rozwój pojęć chemicznych, PWN, Warszawa 1985.
5. Partington J.R., A Short History of Chemistry, Harper&Brothers, New York 1960.
6. Partington J.R., A History of Chemistry, Mac Millan&Co LTD, New York 1962.
7. Strube W., Der historische Weg der Chemie, Deutsches Verlag f. Grundstoffindustrie, Leipzig 1976.
8. Walden P., Dreijahrtausende Chemie, W. Limperl-Verlag, Berlin 1944.
9. Walden P., Geschichte der Organische Chemie seit 1880, Springer Verlag, Berlin 1941.
10. Gerhardt K. F., Ann. Chem. Pharm., **82**, 127 (1852).
11. Couper A., Compt. rend. Ser. C, **45**, 1157 (1858).
12. Kolbe H., Ann. Chem. Pharm., **132**, 102 (1864).
13. Friedel C., Ann. Chem. Pharm., **124**, 324 (1862).
14. Griefs P., Ann. Chem. Pharm., **131**, 89 (1864).
15. Kekulé A., Ann. Chem. Pharm., **137**, 129 (1866).
16. Körner W., Ann. Chem. Pharm., **137**, 197 (1866).
17. Mayer A., Ann. Chem. Pharm., **137**, 219 (1866).
18. Gerland B. W., Ann. Chem. Pharm., **86**, 143 (1853).
19. Gräbe C., Ann. Chem. Pharm., **149**, 1 (1869).
20. Meyer V., Ber. dtsh. chem. Ges., **3**, 112 (1870).
21. Hübner H., Petermann A., Ann. Chem. Pharm., **149**, 129 (1869).
22. Ladenburg A., Ber. dtsh. chem. Ges., **2**, 140 (1869).
23. Griess P., Ber. dtsh. chem. Ges., **5**, 192 (1872).
24. Petersen T., Ber. dtsh. chem. Ges., **6**, 368 (1873).
25. Körner W., Gazz. chim. ital., **4**, 305 (1874).
26. Lieben A., Ann. Chem. Pharm., **141**, 236 (1867).
27. Lieben A., Rossi A., Ann. Chem. Pharm., **158**, 137 (1871).
28. Erlenmeyer E., Ann. Chem. Pharm., **137**, 327 (1866).
29. Gräbe C., Ber. dtsh. chem. Ges., **1**, 36, (1868).
30. Aronheim B., Ber. dtsh. chem. Ges., **6**, 67 (1873).
31. Gräbe C., Liebermann C., Ber. dtsh. chem. Ges., **1**, 49, (1868).
32. Fittig R., Ostermeyer E., J. Liebigs Ann. Chem. Pharm., **166**, 361 (1873).
33. Behr A., Dorp W. A., Ber. dtsh. chem. Ges., **7**, 16 (1874).
34. Behr A., Dorp W. A., Ber. dtsh. chem. Ges., **7**, 578 (1874).
35. Baeyer A., Caro H., Ber. dtsh. chem. Ges., **7**, 968 (1874).
36. Fittig R., J. Liebigs Ann. Chem., **188**, 42 (1877).
37. Michael A., Ber. dtsh. chem. Ges., **19**, 1381 (1886).
38. Baeyer A., Ber. dtsh. chem. Ges., **1**, 17 (1865).
39. Baeyer A., Knop C. A., Ann. Chem. Pharm., **140**, 1 (1866).

40. Baeyer A., Ber. dtsch. chem. Ges., **11**, 1228 (1878).
41. Baeyer A., Ber. dtsch. chem. Ges., **13**, 2254 (1880).
42. Baeyer A., Ber. dtsch. chem. Ges., **14**, 1741 (1881).
43. Baeyer A., Ber. dtsch. chem. Ges., **15**, 50 (1882).
44. Baeyer A., Ber. dtsch. chem. Ges., **16**, 2188 (1883).
45. Posner T., Ber. dtsch. chem. Ges., **59**, 1799 (1926).
46. Xia Z.Q., Zenk M.H., Phytochemistry **31**, 2695 (1992).
47. Friedländer P., Ber. dtsch. chem. Ges., **42**, 765 (1909).

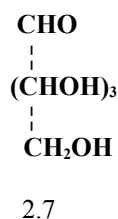
Glikoza

Cukry były znane od niepamiętnych czasów, w I wieku Dioscorides opisywał cukier trzcinowy, jako produkt pochodzący z Indii i Półwyspu Arabskiego. Otrzymanie stałego cukru trzcinowego opisano w 1660 r. (R. Glauber). W 1817 r. J.B. Biot zaczął badać skręcalność cukrów. W r. 1818 N. Th. de Saussure wykonał analizy elementarne i długo informacje ograniczały się do określenia ich wzorów sumarycznych. Właściwości redukujące cukrów badał B. Tollens [1].

Szczególne znaczenie ma D-glikoza, która występuje w ogromnej liczbie połączeń i bierze udział w wielu procesach biochemicznych. W organizmach roślinnych powstaje w procesie fotosyntezy. Systematyczne badania budowy glikozy rozpoczął H. Kiliani, który w 1886 roku wykorzystał reakcję przyłączenia cyjanowodoru do glikozy (2.1) a następnie kwas (2.3), uzyskany po hydrolizie grupy CN, przekształcił w kwas heptanowy (2.4), ogrzewając go ze stężonym kwasem jodowodorowym i czerwonym fosforem [2]. W ten sposób udowodnił, że glikoza ma prosty łańcuch węglowy. Podobnie, otrzymując z fruktozy (2.5) rozgałęziony kwas (2.6), doszedł do wniosku, że grupa ketonowa znajduje się w położeniu 2.

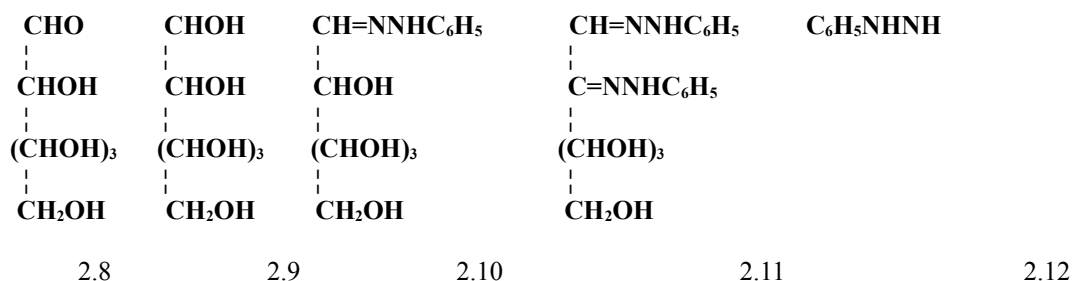


Kiliani ustalił też, że arabinoza (2.7) jest pentozą (tzn zawiera pięć atomów węgla), nie heksozą (o sześciu atomach węgla), jak poprzednio przyjmowano [3].

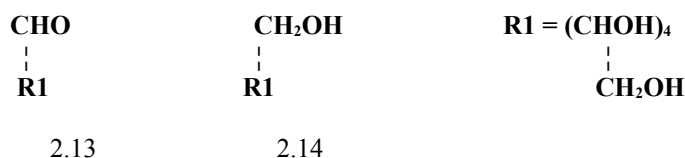


Te stwierdzenia były niezbędne dla dalszych prac, prowadzonych przez H.E. Fischera. Gdy je zaczynał znano tylko kilka heksoz: D-glikozę (w czasach Fischera używano nazwy dekstroza), D-fruktozę, D-galaktozę i D-gulozę. Zwrotnym punktem w ustaleniu struktury glikozy było wytworzenie mannozy (2.8) przez utlenienie mannitu (2.9) (uzyskiwanego z glikozy za pomocą redukcji chemicznej lub mikrobiologicznej). Utlenienie przeprowadzał Fischer przy użyciu rozcieńczonego kwasu azotowego lub wody bromowej. Wprawdzie nie zdołał uzyskać z mannozy kryształów, ale zbadał jej właściwości fizyczne i chemiczne. Stwierdził, że mannoza ma właściwości redukujące, wytworzył fenylhydrazon (2.10) i osazon (2.11) [4]. Zebrane dane

pozwoili na wniosek, że mannoza jest izomerem glikozy i fruktozy oraz że zawiera cztery centra asymetrii, przy czym skoro z glikozy i mannozy powstaje ten sam osazon lecz różne fenylohydrazony, to konfiguracja podstawników atomu węgla najbliższego do grupy aldehydowej jest odmienna, zaś podstawników trzech pozostałych atomów węgla taka sama. Wykorzystanie fenylohydrazyny (2.12), do której Fischer miał wyraźny sentyment, mimo odczuwania przez wiele lat jej toksycznego działania, poprzedziły gruntowne prace dotyczące wytwarzania fenylohydrazonów i osazonów. [5].



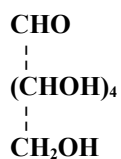
Kłopot z ustaleniem struktury glikozy i mannozy polegał na tym, że konsekwencją rozmaitego ułożenia podstawników przy czterech atomach węgla jest istnienie 2^4 izomerów, czyli 16 związków, które mają ten sam wzór sumaryczny a różnią się budową przestrzenną (i mają wobec tego odmienne właściwości fizyczne). Trzeba też dodać, że nie było wtedy możliwości określenia, jak naprawdę ułożone są podstawniki, czy przyjęty sposób rysowania przedstawia stan rzeczywisty, czy jego lustrzane odbicie. Przypisanie wzoru każdemu z tych cukrów wymagało przeprowadzenia cyklu reakcji, oczyszczenia produktów oraz pomiaru ich skręcalności. Opracowane przez Fischera reakcje polegały głównie na a) redukcji aldoz do alkoholi wielowodorotlenowych za pomocą amalgamatu sodu [6],



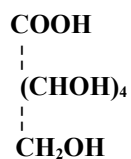
b) ostrożnym utlenieniu tych alkoholi do aldoz,



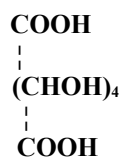
c) utlenianiu aldoz do kwasów aldonowych (2.15) oraz cukrowych (2.16),



2.1



2.15



2.16

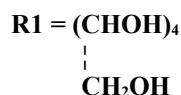
d) izolowaniu kwasów w postaci hydrazydów,



2.17



2.18



e) odzyskaniu aldoz z kwasów aldonowych ,

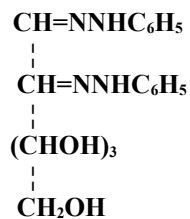


2.17

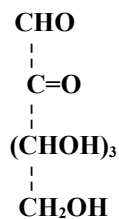


2.13

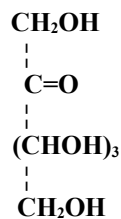
f) przekształcaniu fenylohydrazonów [7],



2.19

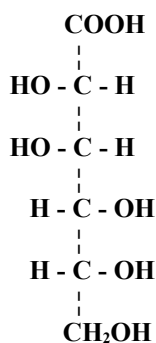


2.20

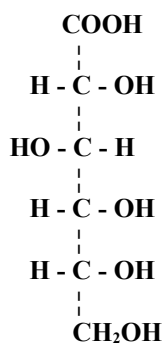


2.21

g) ogrzewanie kwasów aldonowych z chinoliną [8] lub pirydyną [9] w celu izomeryzacji

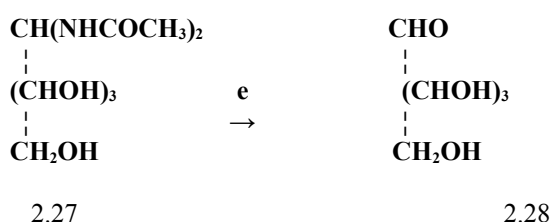
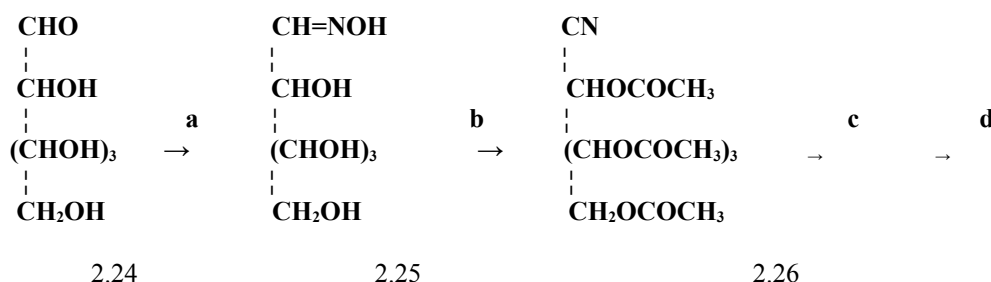


2.22



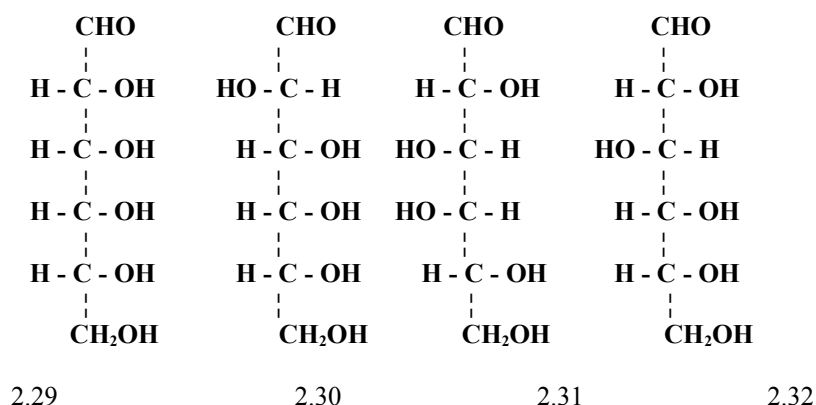
2.23

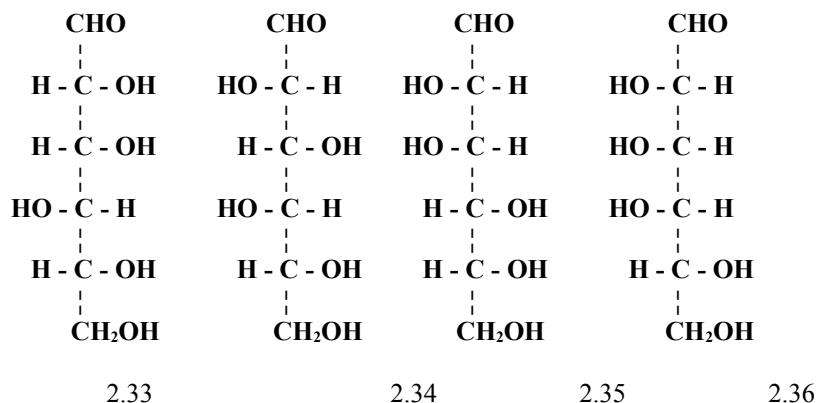
Fischer dysponował także znanymi wcześniej możliwościami a) procesu wydłużania łańcucha węglowego, b) przekształcania grup za pomocą utleniania i redukcji oraz wytwarzanie pochodnych jak estryfikacja, wytworzenie oksymów [10]. Opracowano metody skracania łańcucha węglowego, czyli np. otrzymywaniu pentoz z heksoz (A. Wohl. 1893 [11], C. Ruff 1899 [12]).



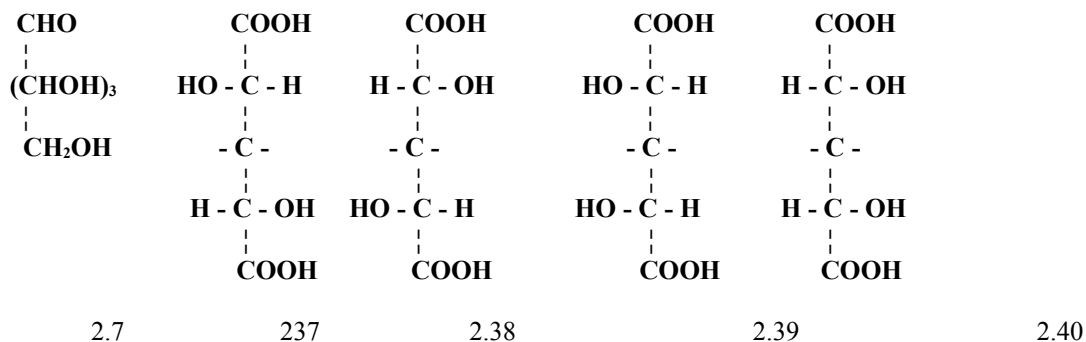
a H_2NOH , b CH_3COOH , CH_3COONa , ZnCl_2 , c Ag_2O , NH_3 , d CH_3CONH_2 , e HCl

Ponieważ ze wstępnego wzoru glikozy wynikało, że ma ona cztery asymetryczne atomy węgla, należało oczekiwać 16 możliwych struktur. Dalsza praca polegała na ustaleniu, które cukry można uzyskać z których i które związki wykazują skręcalność a które nie wykazują (ponieważ ich molekuły są symetryczne). Posługując się wymienionymi metodami określono konfigurację tych 16 związków, przy czym aż w 12 przypadkach zrobił to Fischer. Przykładem jego rozumowania jest określenie konfiguracji D-glikozy (w skrócie niżej). Dla uproszczenia Fischer przyjął założenie, że ułożenie podstawników (konfiguracja) przy atomie węgla narysowanym jako piąty od góry w D-glikozie (a taka sama konfiguracja występuje w związkach, które z niej można otrzymać oraz związkach z których ją można uzyskać) jest następujące: $\text{H} - \text{C} - \text{OH}$. Wtedy liczba możliwych wzorów D-glikozy maleje z 16 do 8 (2.29 -2.36).

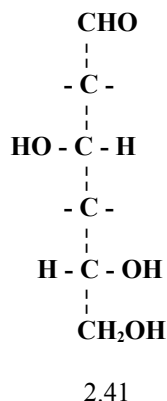




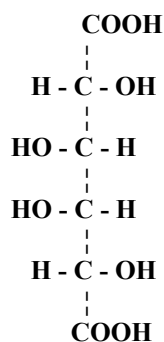
Utlenienie arabinozy z której można uzyskać glikozę prowadzi do kwasu czynnego optycznie (niezależnie od tego, jaka jest konfiguracja, czyli położenie podstawników przy środkowym, trzecim atomie węgla). Kwas ten nie może więc mieć ani wzoru (2.39) ani (2.40).



Z arabinozy przez wydłużenie łańcucha można uzyskać glikozę oraz mannozę. Ten fakt przekreśla dla arabinozy wzór przedstawiony jako (2.38), położenie podstawników piątego atomu musi być zgodne z założeniem. Wobec tego, dla glikozy i mannozy trzeba odrzucić też wzory (2.29), (2.30), (2.33) i (2.34). Natomiast, można już napisać, że odpowiada im (2.41).

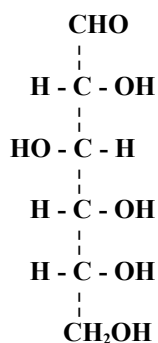


Utlenienie glikozy i mannozy prowadzi do uzyskania optycznie czynnych produktów. A więc z żadnego z nich nie powstaje symetrycznie zbudowany kwas przedstawiony wzorem (2.42).

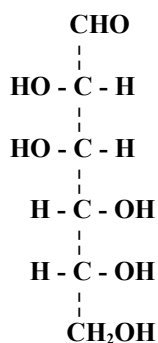


2.42

To eliminuje wzór (2.31). Wobec tego, konfiguracja czwartego (od góry) atomu węgla musi być następująca: $\text{H} - \text{C} - \text{OH}$, co eliminuje wzór (2.36) a wzory glikozy i mannozy (nadal nie wnikając który wzór odpowiada któremu cukrowi) można napisać jako (2.43) i (2.44).

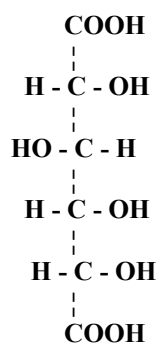


2.43

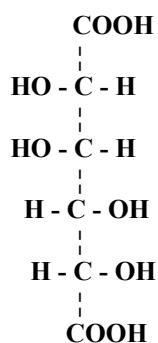


2.44

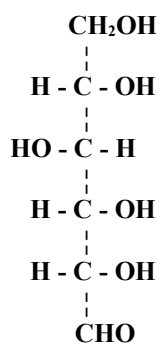
Pozostało jeszcze rozstrzygnąć, która struktura odpowiada mannozie a która glikozie. W tym celu trzeba było porównać zachowanie wszystkich heksoz. Okazało się, że kwas (2.45) otrzymywany z glikozy (2.47) mógł być syntezowany także z jeszcze innej heksozy (2.47). Tę samą strukturę przedstawia wzór (2.48), żeby się o tym przekonać wystarczy obrócić wzór o 180 stopni). Kwasu (2.46) otrzymanego z mannozy (2.44) nie uzyskano z żadnej innej heksozy.



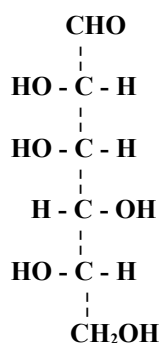
2.45



2.46



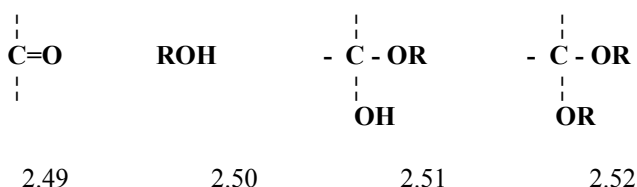
2.47



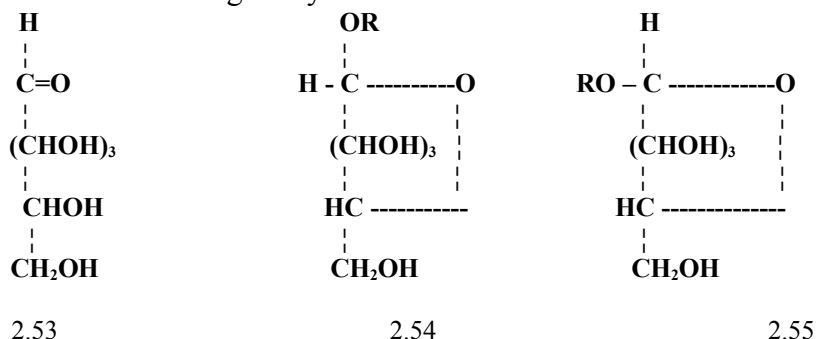
2.48

Rozumowanie poparte ogromnym materiałem doświadczalnym gromadzonym w ciągu lat 1884-1894 przyniosło Fischerowi nagrodę Nobla w 1902 roku [13, 14]. A potem się okazało, że

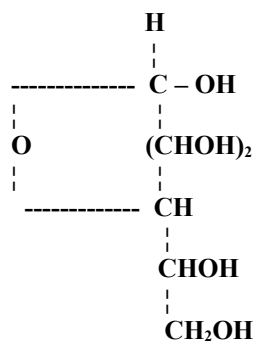
struktura glikozy kryje dalsze niespodzianki. Pierwszy sygnał tego, że glikoza występuje w dwóch izomerycznych postaciach pojawił się w 1846 roku, kiedy stwierdzono występowanie zjawiska mutarotacji, to znaczy zmianę skręcalności roztworów glikozy, wynikającą z przechodzenia jednej postaci w drugą. Kolejnym sygnałem było zachowanie glikozy podczas próby wytworzenia metyloacetalu. Związek (otrzymany przez Fischera w 1893 roku) zawierał tylko jedną grupę metylową i nie przejawiał właściwości redukujących typowych dla aldehydów. Zarówno produkty tej reakcji, jak i bardziej złożone pochodne glikozy okazały się trwalsze, niż wyodrębnione w 1895 roku izomery glikozy. Stwierdzono wtedy, że izomery glikozy różnią się właściwościami fizycznymi (temperaturą topnienia, skręcalnością, rozpuszczalnością itd.), ale każdy z nich łatwo można przeprowadzić w mieszaninę obydwóch izomerów. Natomiast izomery produktów reakcji glikozy z alkoholami (nazwane glikozydami) nie przekształcały się wzajemnie w siebie. To znaczy, że grupa atomów biorąca udział w tej reakcji została zablokowana. Grupa CO (2.49) może reagować z jedną lub dwiema molekułami alkoholu (2.50). Połączenie z jedną molekułą jest nazywane półacetalem (2.51), połączenie z dwiema – bardziej trwałe - acetalem (2.52). Odmiany glikozy są półacetalami, z grupą CO reaguje grupa OH przy przedostatnim, licząc od grupy CO atomie węgla. Glikozydy są acetalami. Szczególne znaczenie mają glikozydy licznie występujące w przyrodzie. W tym wzorze dla glikozy $R = H$, dla glikozydu otrzymanego z metanolu $R = CH_3$.



Kolejne rysunki przedstawiają w uproszczony sposób molekułę cukru (2.53) z wolną grupą CO, zaś (2.54) i (2.55) z zamkniętym pierścieniem. Dwie możliwości zamknięcia się pierścienia odpowiadają dwóm odmianom glikozy.

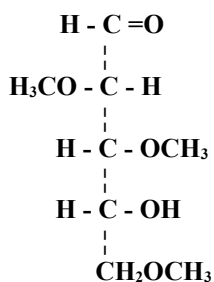


Obecność w molekułę glikozy wiązania eterowego była przewidywana już w 1883 roku przez Tollensa, który przypuszczał, że występuje w niej pierścień pięcioczłonowy (2.56) [1].

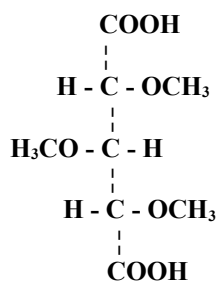


2.56

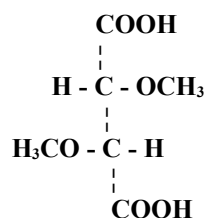
Taki pogląd utrzymał się do roku 1926, kiedy zbadano produkt utlenienia kwasem azotowym tetrametylowego eteru glikozy. Otrzymano go przez hydrolizę rozcieńczonym kwasem pentametyloglikozy (2.57). Kwas zhydrolizował acetal, nie naruszył wiązań eterowych. Produktami utlenienia były kwasy ksylotrójmetoksyglutarowy (2.57) i D-dimetoksybursztynowy (2.58).



2.56

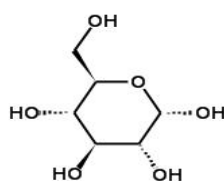


2.57

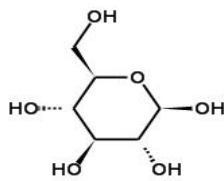


2.58

Na tej podstawie, w 1929 roku W. N. Haworth zaproponował dla odmian glikozy wzory zawierające wiązanie między 1 a 5 atomem węgla (2.59), (2.60) [15].

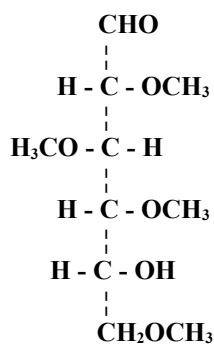


2.59

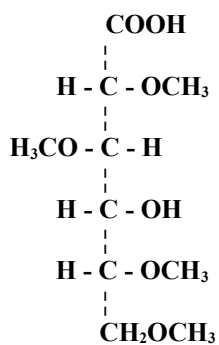


2.60

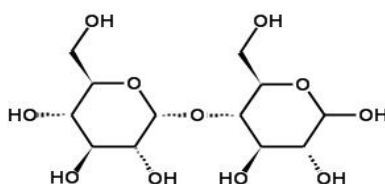
Podobne potraktowanie maltozy, tzn. utlenienie wodą bromową, potem metylowanie i hydroliza dało 2,3,4,6-tetrametyloglikozę (2.61) oraz kwas 2,3,5,6-tetrametyloglukonowy (2.62). Haworth ustalił, że w maltozie (2.63) wiązanie między dwiema molekułami glikozy łączy atom węgla 1 jednej z atomem 4 drugiej [16].



2.61



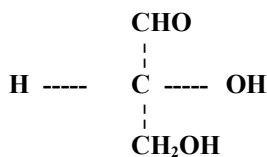
2.62



2.63

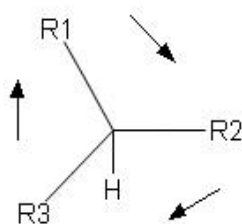
Jak wspomniano wcześniej, w 1891 r. Fischer przyjął założenie, że zgodnie z teorią budowy atomu węgla sformułowaną przez J.H. Van't Hoffa i J.A. Le Bela (1874), konfigurację podstawników wybranego atomu węgla w glikozie można opisać rysunkiem na którym grupa OH jest z prawej strony a atom wodoru z lewej i że wybór takiego właśnie układu był przypadkowy. Wybór ten nie miał praktycznego znaczenia, bo dla dalszego rozwoju chemii i nauk pokrewnych istotne były podobieństwa i różnice konfiguracji poszczególnych związków, czyli konfiguracje względne. Z tego powodu przez następne kilkadziesiąt lat określano konfigurację związków chemicznych w ten sposób, że podawano, czy jest zgodna z przyjętym wzorcem. Po kilkunastu latach (w 1906 r.) J.M. Rozanow zaproponował jako wzorec prawoskrętny aldehyd glicerynowy, którego nazwa od tego czasu jest poprzedzana znakami D-(+). Zarówno przy identyfikacji cukrów, jak w badaniach strukturalnych pomiary skręcalności odegrały decydującą rolę. Początkowo skrócenie płaszczyzny spolaryzowanego światła w prawo oznaczano jako + lub literą d (od łacińskiego słowa dexter prawy), w lewo – lub l (od łacińskiego słowa laevus lewy). Potem litery te stosowano także do oznaczenia konfiguracji, co mogło prowadzić do nieporozumień. Wobec tego dla oznaczenia konfiguracji przyjęto duże litery, małe litery dl stosuje się jeszcze przy nazwach racematów. Ponieważ jednak konfiguracja D czy L była określana nie na podstawie danych obiektywnych, tylko na zasadzie wyprowadzenia struktury od związku wzorcowego (co mogło dawać różne wyniki w zależności od wybranego cyklu reakcji), w połowie XX wieku wprowadzono system Cahn, Ingolda, Preloga.

Nim jeszcze wprowadzono ten system, w 1951 r. Bijvoet mógł napisać, na podstawie rentgenograficznego badania winianu sodoworubidowego, że Fischer miał rację, tzn. rysunek (2.64) oznacza, że w D-(+)-aldehydzie glicerynowym widzimy z lewej strony, skierowany w naszą stronę atom wodoru, z prawej, skierowaną w naszą stronę grupę OH, u góry cofniętą do tyłu grupę CHO, na dole, cofniętą do tyłu, grupę CH₂O [17].



2.64

System Cahna, Ingolda, Preloga jest oparty na zasadzie ustalania konfiguracji dla każdego atomu na podstawie reguł dotyczących związanych z nim podstawników. Podstawą uszeregowania tych podstawników są ich liczby atomowe oraz liczby atomowe atomów związanych z tymi podstawnikami. Jako oznaczenia przyjęto litery R (od angielskiego słowa *right* prawy) i S (od łacińskiego słowa *sinister* lewy). W systemie Cahna, Ingolda, Preloga, prawoskrętny aldehyd glicerynowy otrzymuje oznaczenie R. Prowadzi do tego następujące rozumowanie: po uszeregowaniu podstawników według systemu, ich kolejność jest taka: 1. OH, 2. CHO, 3. CH₂OH, 4. H. Potem bierzemy do ręki model molekuly i patrzymy na niego wzdłuż wiązania łączącego centralny atom węgla i ostatni w kolejności podstawnik (czyli atom wodoru). Pozostałe podstawniki leżą w jednej płaszczyźnie a ich ustawienie, od 1. przez 2. do 3., jest zgodne z ruchem wskazówek zegara, co pozwala na przypisanie konfiguracji R (a w przeciwnym przypadku S).



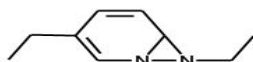
Literatura

1. Tollens B., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **16**, 921 (1883).
2. Kiliani H., Ber. dtsch. chem. Ges., **19**, 767, 3029 (1886).
3. Kiliani H., Ber. dtsch. chem. Ges., **20**, 339 (1887).
4. Fischer E., Hirschberger J., Ber. dtsch. chem. Ges., **22**, 365 (1889).
5. Fischer E., Ber. dtsch. chem. Ges., **17**, 579 (1884).
6. Fischer E., Ber. dtsch. chem. Ges., **22**, 2204 (1889).
7. Fischer E., Ber. dtsch. chem. Ges., **20**, 821 (1887).
8. Fischer E., Ber. dtsch. chem. Ges., **23**, 799, 2611 (1890).
9. Fischer E., Ber. dtsch. chem. Ges., **24**, 2136 (1891).
10. Fischer E., J. Liebigs Ann. Chem., **270**, 64 (1892).
11. Wohl A., Ber. dtsch. chem. Ges., **31**, 1573 (1898).
12. Ruff O., Ber. dtsch. chem. Ges., **32**, 3672 (1900).
13. Knorr L., Ber. dtsch. chem. Ges., **52A**, 129 (1919).
14. Helferich B., Angew. Chem., **65**, 45 (1953).
15. Haworth W. N., Peat S., J. Chem. Soc., **1926**, 3094.
16. Hirst E. L., J. Chem. Soc., **1951**, 279.
17. Peerdeman A. F., Van Bommel A.J., Bijvoet J.M., Nature, **168**, 271 (1951).

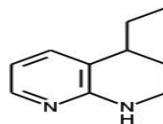
Nikotyna i chinina

Nazwa nikotyny a także nazwa rośliny (*Nicotiana tabacum*, tytoń szlachetny) pochodzi od Jeana Nicota de Villemain, francuskiego ambasadora w Portugalii, który w XVI wieku przysłał liście i nasiona tytoniu wraz ze wskazówkami dotyczącymi zastosowania w medycynie. Jako

pierwszych, którzy wyodrębnili nikotynę wymienia się L.N. Vaquelina (w 1809 r.) lub W. Posselta oraz K. Reimanna (w 1828 roku). W 1873 r. H. Weidel otrzymał kwas nikotynowy przez utlenianie nikotyny kwasem azotowym. Jego budowę udowodnił w 1884 r. Z.H. Skraup [1]. Słabo uzasadnioną propozycję struktury nikotyny (3.1) przedstawił M. Wischnegradsky w 1879 roku [2]. To samo można powiedzieć o propozycji A. Etarda z 1893 (3.2) [2].

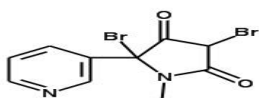


3.1

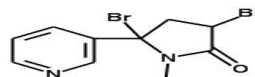


3.2

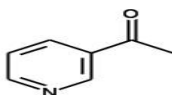
W tym samym 1893 ukazała się pierwsza publikacja G. Pinnera [3], który przedstawił wzór nikotyny uzyskany w oparciu o przebadanie produktów jej bromowania. Bromowanie prowadziło do dwóch produktów (3.3) i (3.4). Bromopochodne scharakteryzowano po przekształceniu w sole (między innymi pikryniany i chloroplatyniany), redukowano pyłem cynkowym a także rozłożono zasadami [4]. Z pierwszego bromozwiązku otrzymano znany już od kilku lat metylonikotynyloketon [5] (3.5), kwas szczawiowy oraz metyloaminę, z drugiego kwas nikotynowy (3.6) i kwas malonowy oraz metyloaminę. Na tej podstawie Pinner uznał, że z metyloaminy (CH_3NH_2) oraz trzech elementów łańcucha węglowego (3.7) można złożyć wzór nikotyny (3.8)



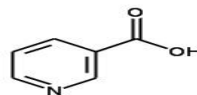
3.3



3.4



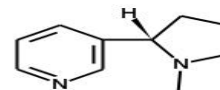
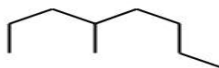
3.5



3.6

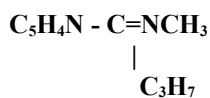


3.7



3.8

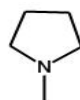
Tym niemniej dwa lata później V. Oliveri proponował inny wzór (3.9). Wkrótce potem wyodrębniono z tytoniu N-metylopirolinę (3.10) i N-metylopirolidynę (3.11) [6].



3.9

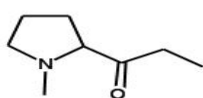


3.10

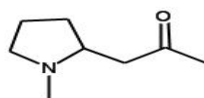


3.11

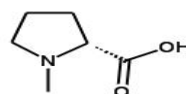
Równolegle do badania nikotyny trwały prace nad ustaleniem budowy innych, podobnych alkaloidów, np. higryny, którą wyodrębniono z liści Coca w 1862 r., początkowo przypisując jej wzór $C_{12}H_{13}N$. Liebermann w 1889 r. podał jej strukturę (3.12) [7], następnie skorygował na (3.13) [8]. Utlenienie higryny prowadziło do kwasu higrynowego (3.14), co było istotne dla późniejszego określenia absolutnej konfiguracji. Nim to nastąpiło Willstätter potwierdził budowę nikotyny przeprowadzając syntezę kwasu higrynowego [9].



3.12



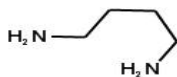
3.13



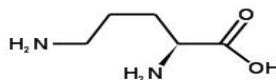
3.14

Określenie absolutnej konfiguracji było utrudnione, ponieważ liczne próby degradacji nikotyny (5) prowadziły do zbyt daleko posuniętego rozkładu. Aby utrwalić pierścień pirydynowy P. Karrer i R. Widmer (w 1925 r.) wprowadzili podstawnik. Wytworzono metylojodek, z niego wodorotlenek, który przekształcono przez utlenienie żelazicyjankiem a następnie kwasem chromowym w kwas higrynowy. Z metylojodku estru tego kwasu przez działanie tlenku srebra powstała dimetyloprolina w postaci chlorowodoru. Ten sam enancjomer dimetyloproliny otrzymano z L-proliny, więc wszystkie te związki mają taką samą konfigurację [10].

W latach trzydziestych XX w. przypuszczano, że nikotyna tworzy się w roślinach z kwasu nikotynowego oraz proliny. Jako materiał wyjściowy rozpatrywano także inne aminokwasy, np. kwas asparaginowy (do syntezy pierścienia pirydynowego), kwas glutaminowy i ornitynę (do syntezy pierścienia pirolidynowego). Wprowadzając do roślin kwas nikotynowy zawierający tryt lub ^{14}C stwierdzono tworzenie się radioaktywnej nikotyny [11]. W pierścieniu pirolidynowym potwierdzono inkorporację putrescyny (3.15) oraz L-ornityny (3.16) przy zastosowaniu związków zawierających deuter lub ^{14}C [12].



3.15

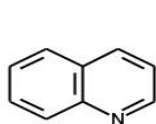


3.16

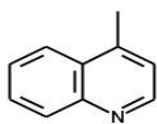
Historię chininy i cynchoniny trzeba zacząć od chwili, kiedy doświadczenie Indian wykorzystano z dobrym skutkiem w leczeniu żony wicekróla Peru, hrabiny de Cinchon. Było to w roku 1638, kilka lat później te wydarzenie skłoniło K. Linneusza do nadania drzewu nazwy Cinchona. Potem ekstrakty wodne lub wodnoalkoholowe otrzymane ze sproszkowanej kory drzewa chinowego były w Europie szeroko stosowane, przede wszystkim przy atakach malarii. W 1820 roku P.J. Pelletier i B.J. Caventou wyodrębnili chininę, cynchoninę i kilka innych alkaloidów [13]. Ustaleniem sumarycznych wzorów alkaloidów zajmowało się kilka laboratoriów. Dla chininy

proponowano między innymi $C_{60}H_{30}N_{30}O_6$ (Pelletier i Dumas), $C_{20}H_{12}NO_2$ (Liebig), $C_{38}H_{22}N_4O_4$ (Laurent). Oprócz wolnych alkaloidów analizowano sole, jak np. chlorowodorek, jodowodorek oraz chloroplatynian. W piśmie wydawanym przez Liebiga - *Annalen der Pharmazie*, w 1838 roku ukazał się artykuł V. Regnaulta, który proponował dla chininy wzór $C_{41}H_{50}N_4O_2$, zaś dla cynchoniny $C_{40}H_{48}N_4O_4$ [14]. Zaraz po nim Liebig opublikował swoje wyniki [15]. Warto wspomnieć, że obydwaj badacze nie dysponowali fizykochemicznymi metodami oznaczenia masy molekularnej, zaś sprawę komplikował fakt, że niektóre sole krystalizowały z molekułami wody. Dyskusja toczyła się do czasu, kiedy otrzymano lepiej oczyszczone alkaloidy i dokonano analiz ich soli. Pod koniec rozważano, czy za wzór chininy należy uznać $C_{20}H_{24}N_2O_2$ czy $C_{19}H_{22}N_2O_2$, zaś za wzór cynchoniny $C_{20}H_{24}N_2O$ czy $C_{19}H_{22}N_2O$. Spór został rozstrzygnięty głównie na podstawie wyników analizy chloroplatynianów, za wzór chininy uznano $C_{20}H_{24}N_2O_2$, za wzór cynchoniny - $C_{19}H_{22}N_2O$ [16].

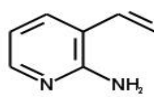
Równocześnie rozpoczęły się prace nad degradacją alkaloidów. Dużym krokiem naprzód było otrzymanie chinoliny (3.17) i lepidyny (3.18) przez stapianie cynchoniny z węglanem potasu (w 1842 r.) [17]. Wzór chinoliny ustalono kilka lat później [18] i otrzymano syntetycznie z alliloaniliny (3.19) w 1879 r. [19], potem znaleziono szereg innych metod. Podobne, chociaż łagodniejsze potraktowanie chininy dało w efekcie zasadowy związek, początkowo mylnie uznany za chinolinę przez C. F. Gerhardtta i T. Wertheima. Jednak M. Wischnegradsky i A. Butlerow stwierdzili w nim obecność tlenu [20]. To pozwoliło ustalić, że z chininy powstaje metoksychinolina (3.20). Synteza metoksychinoliny (Skraup 1883) umożliwiła ustalenie położenia grupy metoksylowej w pierścieniu benzenowym [21]. Nim pojawiły się pierwsze propozycje strukturalne dla chininy i cynchoniny, poznano ich niektóre reakcje, w tym reakcje trzeciorzędowej zasady z jodkiem etylu [16] a O. Hesse przez wytworzenie pochodnej acetylowej potwierdził obecność grupy OH [22]. Dzięki addycji bromu, chloru, jodowodoru a także reakcji utleniania do kwasu mrówkowego, Skraup wykazał obecność grupy winylowej [23]. Przy użyciu kwasu solnego przeprowadzono hydrolizę grupy metoksylowej w chininie. Znano też już szereg produktów degradacji chininy i cynchoniny. Przez działanie węglanu potasu, oprócz chinoliny lub metoksychinoliny uzyskiwano β -etylopirydynę (3.21), β -etylo- γ -metylopirydynę (3.22), zaś przez utlenianie kwasy: cynchoninowy (3.23) i chininowy (3.24). Weidel przeprowadził utlenienie lepidyny do kwasu cynchoninowego i w ten sposób udowodnił, że jest ona γ -metylochinoliną [24]. Kolejnym produktem utleniania był kwas α,β,γ -pirydynotrikarboksylowy (3.25) (Z. H. Skraup 1879) [25].



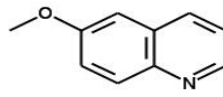
3.17



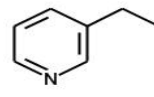
3.18



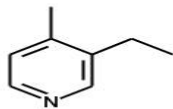
3.19



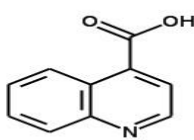
3.20



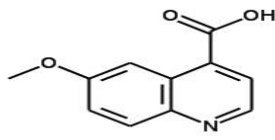
3.21



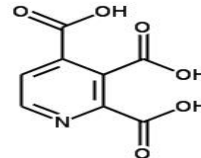
3.22



3.23



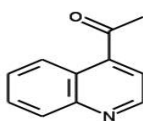
3.24



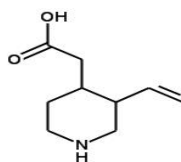
3.25

W 1880 roku przedstawiono jeszcze słabo uzasadnioną propozycję struktury cynchoniny jako złożonej z p-metylopirydyny i chinoliny w których atomy azotu były połączone przez C_2H_4CO

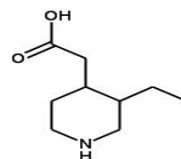
Obok kwasu cynchoninowego (3.35), któremu przypisano wzór $C_{20}H_{14}N_2O_4$, po utlenianiu cynchoniny kwasem chromowym lub azotowym otrzymywano syrop. Długo nie dawało się z niego nic wyodrębnić. Dopiero działanie wody bromowej pozwoliło uzyskać najpierw bromowoderek bromomerochinenu, $C_9H_{14}BrNO_2 \cdot HBr$ a potem merochinen (3.36) $C_9H_{15}NO_2$. Merochinen był obiektem dokładnych badań zarówno Koenigsa jak Skraupa.[32, 33]. Stwierdzono w nim, na podstawie reakcji addycji chloru i bromu obecność grupy winylowej. Wiązanie podwójne pod wpływem nadmanganianu potasu ulegało rozerwaniu z wytworzeniem związku posiadającego grupę karboksylową i kwasu mrówkowego. Produkt przyłączenia wodoru do tego wiązania nazwano cyncholoiponem (3.37). Z merochinenu przez ogrzewanie z kwasem jodowodorowym i fosforem otrzymano β -etylo- γ -metylopirydynę.



3.35

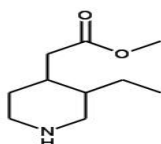


3.36

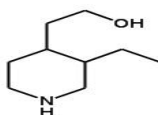


3.37

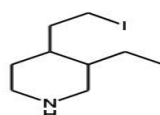
W cyncholoiponie stwierdzono obecność jednej grupy karboksylowej, otrzymano nitrozoaminę, pochodną N-acetylową oraz aminę czwartorzędową. Wreszcie z estru cyncholoiponu (3.38) poprzez cykl reakcji, tzn. otrzymanie (3.39) i (3.40), udało się uzyskać bicykliczny związek zasadowy - etylochinuklidynę (3.41).



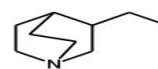
3.38



3.39

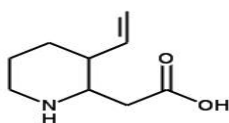


3.40

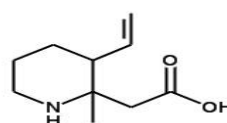


3.41

Tworzenie etylochinuklidyny rozstrzygnęło spór o położenie podstawników merochinenu, gdyż początkowo przypisywano im inne - (3.42) lub (3.43) [34]:

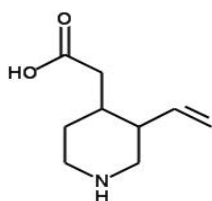


3.42

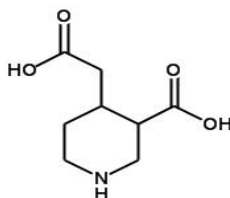


3.43

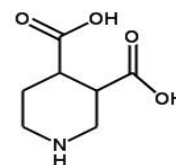
Dalsze utlenianie merochinenu (3.36) prowadziło do kwasu cyncholoiponowego (3.44) oraz kwasu loiponowego (3.45). Zbadano ich reakcje (np. tworzenie nitrozoaminy, N-acetylowanie, stwierdzono obecność dwóch grup karboksylowych, które dawały się estryfikować. Skraup otrzymał z kwasu cyncholoiponowego przez ogrzewanie ze stężonym kwasem siarkowym γ -metylopirydynę. Kwas cyncholoiponowy powstawał przy utlenianiu chininy, chinidyny, cynchoniny i cynchonidyny, co wskazywało na posiadanie przez nie wspólnego elementu budowy.



3.36

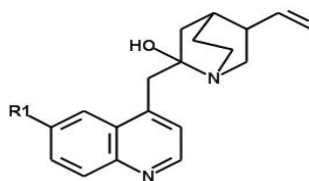


3.44



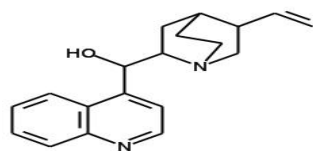
3.45

W chininie i cynchoninie wykazano możliwość estryfikacji grupy OH bezwodnikiem octowym a w chininie możliwość hydrolizy grupy metoksyowej przy użyciu kwasu solnego. Wzór cynchoniny (3.46) W. Millera i G. Rohde [35, 36] i chininy (3.47) podany przez Z.H. Skraupa oraz W. Koenigsa [34, 37] były już bardzo bliskie współczesnym.

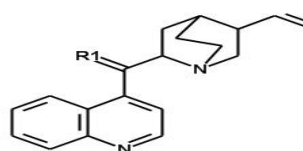


3.46 ($R_1 = H$) i 3.47 ($R_1 = OCH_3$)

Fakt, że omawiane alkaloidy nie są alkoholami trzeciorzędowymi tylko drugorzędowymi udowodnił kilka lat później P. Rabe [38, 39]. Zdołał utlenić cynchoninę (3.48) do ketonu (3.49). Uzyskał też jego oksym (3.50).

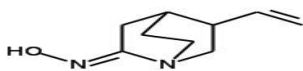


3.48

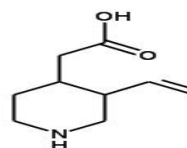


3.49 ($R_1 = O$), 3.50 ($R_1 = NOH$)

Pod działaniem azotynu amylu keton rozpadł się a z produktów reakcji wyodrębniono kwas cynchoninowy (3.23) oraz oksym winylochinuklidonu (3.51), który przeprowadzono w merochinen (3.36) [38, 39].

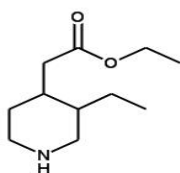


3.51

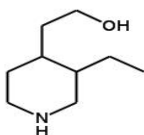


3.36

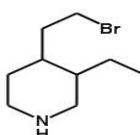
Kwestia stereochemii omawianych alkaloidów była nieco ułatwiona przez fakt, że zarówno z chininy, jak cynchoniny a także występujących obok nich chinidyny i cynchonidyny można otrzymać merochinen, więc stereochemiczna budowa chinuklidynowej części musi być taka sama. Natomiast reakcje powodujące zanik centrów asymetrii przy atomach 8 i 9, prowadziły do uzyskania tych samych produktów z chininy i chinidyny oraz innych, ale jednakowych dla cynchoniny oraz cynchonidyny. Wyjaśnieniem położenia grupy winylowej, zajął się zespół Preloga [40]. Rozumowanie opierało się na przyjęciu założenia, że podczas degradacji alkaloidów do cyncholoiponu nie zmienia się konfiguracja atomu z grupą etylową i sąsiedniego. Otrzymany ester cyncholoiponu (3.37) zredukowano do alkoholu (3.38), grupę OH wymieniono najpierw na atom bromu (3.39), potem na atom wodoru (3.40). Następnie, stosując reakcję Brauna, rozszczepiono aminę uzyskując dibromozwiązek (3.41). Ze związku tego otrzymano produkt reakcji z estrem malonowym (3.42). Potem kolejno usunięto obydwie grupy karboksylowe (pierwszą przez zwykłą dekarboksylację (3.43), drugą przez reakcję soli srebrnej z bromem (3.44).



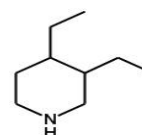
3.37



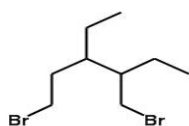
3.38



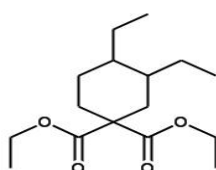
3.39



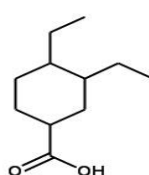
3.40



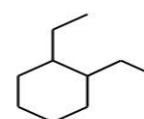
3.41



3.42

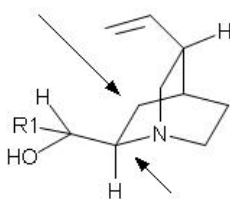


3.43



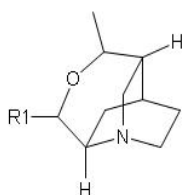
3.44

Wytworzony bromodietylcykloheksan przekształcono działaniem wodoru w obecności katalizatora w 1,2-dietylcykloheksan, który nie wykazywał czynności optycznej, więc musiał być izomerem cis. Skoro grupa etylowa pochodząca od grupy winylowej znajduje się w położeniu cis do grupy etylowej pochodzącej od atomów węgla oznaczonych jako 7 (długa strzałka) i 8 (krótka strzałka), to w tych alkaloidach położenie grupy winylowej względem pozostałych atomów można przedstawić rysunkiem (3.45).



3.45

Konfigurację atomu 8 w cynchoninie i chinidynie oznaczono na podstawie reakcji tworzenia eterów (3.46). Etery takie powstają przez przyłączenie grupy OH do wiązania podwójnego. Natomiast nie uzyskano tego rodzaju związków z chininy i cynchonidyny. ($R1 = C_{10}H_8NO$ lub C_9H_6N).



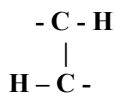
3.46

Zastąpienie w omawianych alkaloidach grup OH atomami wodoru pozwoliło stwierdzić, że pochodna cynchoniny różni się od pochodnej cynchonidyny. To samo dotyczyło pochodnych chininy i chinidyny, co świadczyło o różnej konfiguracji atomu 8.

Wyjaśnieniem absolutnej konfiguracji atomu 9 zajmowało się wielu uczonych. Próby opierały się na potraktowaniu par izomerów jako par treo oraz erytro. W izomerach erytro (3.47) podstawniki sąsiednich atomów węgla (w tym przypadku 8 i 9) w projekcji Fischera mają takie same podstawniki z tej samej strony, w izomerach treo (3.48) – z przeciwnej [40].



3.47

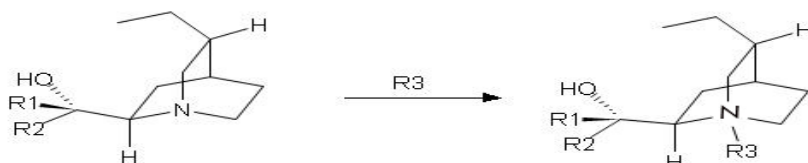


3.48

Rozważania oparte na porównaniu właściwości fizykochemicznych, jak na przykład zasadowości, przy założeniu, że izomery treo okazały się bardziej zasadowe, łatwości tworzenia chelatów z miedzią (bo pierścień pięcioczłonowy trudno wytworzyć w układzie erytro) czy wykresów ORD prowadziły do sprzecznych wyników. Dla rozwiązania problemu G. G. Lyle i L. K. Keefer [41] uzyskali pochodne alkaloidów i wykorzystali widma NMR wytworzonych epoksydów.

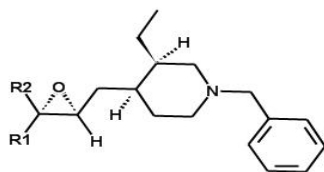
NMR – Nuclear Magnetic Resonance – Magnetyczny rezonans jądrowy (metoda pozwalająca na uzyskanie informacji o otaczających obserwowane jądro magnetyczne (np. ^1H lub ^{13}C), grupach posiadających określoną budowę elektronową i innych jądrach magnetycznych).

W tym celu uzyskany z chinidyny keton poddali redukcji przy użyciu deuterku litowo glinowego, co pozwoliło uzyskać deuterowaną chinidynę (3.49), w której wysycono wiązanie podwójne a następnie wytworzono sól czwartorzędową z chlorkiem benzylu (3.50). Z tej soli pod wpływem *tert*-butoksydanu potasu powstawał epoksyd (3.51). Z uwodornionej chininy powstawał zaś epoksyd (3.52). Na podstawie wielkości sprzężeń zaobserwowanych w sygnale protonu (w (3.54) wodór był zastąpiony przez deuter), sygnale łatwym do interpretacji, bo izolowanym, ustalono położenie *trans* atomów wodoru lub deuteru i wodoru. W ten sposób przypisano chininie (3.53) oraz chinidynie (3.54) występowanie układu erytro ($\text{R1} = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}$, $\text{R2} = \text{D}$).

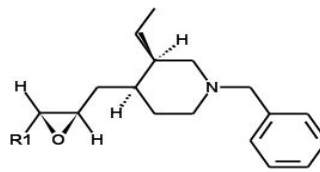


3.49

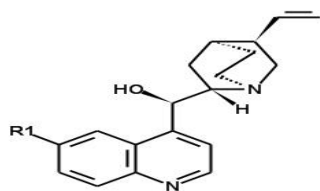
3.50



3.51

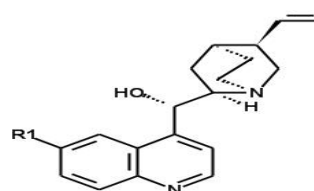


3.52



3.53 (chinina), $\text{R1} = \text{OCH}_3$

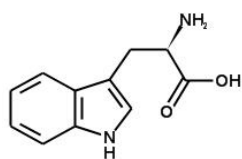
3.55 (cynchonidyna), $\text{R1} = \text{H}$



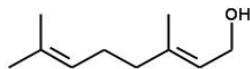
3.54 (chinidyna), $\text{R1} = \text{OCH}_3$

3.56 (cynchonina) $\text{R1} = \text{H}$

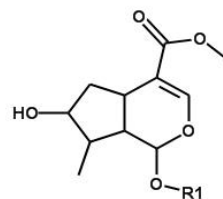
Struktury alkaloidów zostały potwierdzone przez syntezę, najpierw częściową (P. Rabe), potem pełną (R.B. Woodward i W.E. Doering w latach 1944-45 [42]). Za prekursora chininy i spokrewnionych z nią alkaloidów od dawna uważano tryptofan (3.57), co udowodniono przy użyciu związku znakowanego za pomocą ^{14}C a potem również ^{15}N . Okazało się, że z tryptofanu powstaje chinolinowy fragment molekuly [43]. W jej drugiej części stwierdzono inkorporację terpenoidów, np. geraniolu (3.58) i loganiny (3.59) ($\text{R1} = \text{glikoza}$)[44].



3.57

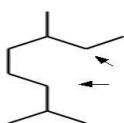


3.58

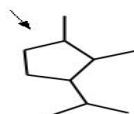


3.59

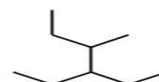
Łańcuch węglowy (3.60) taki, jak w geraniolu może przekształcać się w szkielet typowy dla loganiny (3.61), następuje utworzenie wiązanie między atomami 2 i 6 - wskazane przez małe strzałki - a rozerwanie wiązania między atomami 3 i 4 – wskazane strzałką, potem zaś powstaje szkielet sekologaniny (3.62), co sprawdzono w ten sposób, że po kilku dniach podawania znakowanego związku, przeprowadzono ekstrakcję badanych frakcji, dodano nie-radioaktywnej loganiny, następnie chromatograficznie rozdzielono związki. W ten sposób wychwycono drobne ilości powstałej w roślinie radioaktywnej loganiny, wymieszanej z nieaktywną. Mieszanina zgodnie z przypuszczeniem okazała się radioaktywna [45].



3.60

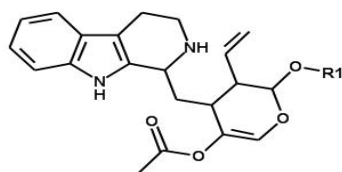


3.61

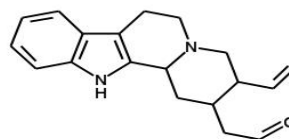


3.62

Podczas badania procesu biosyntezy alkaloidów chinowych stwierdzono m. in. inkorporację pochodnych indolu (3.63, 3.64) [46]:



3.63



3.64

Literatura

1. Skraup Z. H., Cobenzl A., Monatsh. Chem., **4**, 436 (1884).
2. Walden P., Geschichte der Organische Chemie seit 1880, Springer Verlag, Berlin 1941.
3. Pinner G., Ber. dtsh. chem. Ges., **26**, 292 (1893).
4. Pinner G., Ber. dtsh. chem. Ges., **28**, 1932 (1895).
5. Engler C., Kiby W., Ber. dtsh. chem. Ges., **22**, 597 (1889).
6. Pictet A., Court G., Ber. dtsh. chem. Ges., **40**, 3771 (1885).
7. Liebermann., Ber. dtsh. chem. Ges., **22**, 675 (1889).
8. Liebermann., Cybulski G., Ber. dtsh. chem. Ges., **28**, 578 (1895).

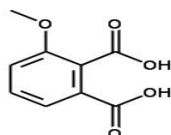
9. Willstätter R., Ber. dtsch. chem. Ges., **33**, 1160 (1900).
10. Karrer P., Widmer R., Helv. Chim. Acta, **8**, 364 (1925).
11. Dawson R.F., Christman D.R., D'Adamo A., Scolt M.L., Wolf A.P., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2628 (1960).
12. Wile I.D., Mestichelli L.J., Spenser I.D., Chem. Commun. **1982**, 662.
13. Manske R.H.F., Holmes H.L., The Alkaloids, Academic Press Inc., Publishers, New York 1953.
14. Regnault V., Ann. Chem. Pharm., **26**, 10 (1838).
15. Liebig J., Ann. Chem. Pharm., **26**, 41 (1838).
16. Strecker A., Ann. Chem. Pharm., **91**, 155 (1854).
17. Gerhardt C.F., Ann. Chem. Pharm., **42**, 310 (1842).
18. Laurent A., Ann. Chem. Pharm., **62**, 95 (1847).
19. Koenigs W., Ber. dtsch. chem. Ges., **12**, 453 (1879).
20. Wagner G., Ber. dtsch. chem. Ges., **12**, 2093 (1879).
21. Skraup Z.H., Monatsh. Chem., **6**, 760 (1885).
22. Hesse O., J. Liebigs Ann. Chem., **205**, 314 (1880).
23. Skraup Z. H., J. Liebigs Ann. Chem., **197**, 352 (1879).
24. Weidel H., J. Liebigs Ann. Chem. Pharm., **173**, 76 (1874).
25. Skraup Z.H., J. Liebigs Ann. Chem., **201**, 291 (1880).
26. Krakau A., Ber. dtsch. chem. Ges., **13**, 2311 (1880).
27. Koenigs W., Ber. dtsch. chem. Ges., **14**, 1852 (1881).
28. Skraup Z. H., Konek v. Norwall F., Ber. dtsch. chem. Ges., **26**, 1968 (1893).
29. Koenigs W., Ber. dtsch. chem. Ges., **13**, 285 (1880).
30. Koenigs W., Ber. dtsch. chem. Ges., **26**, 713 (1893).
31. Kenner J., Statham F. S., J. Chem. Soc., **1935**, 299.
32. Koenigs W., Ber. dtsch. chem. Ges., **28**, 1986 (1895).
33. Skraup Z. H., Monatsh. Chem., **9**, 783 (1888).
34. Skraup Z. H., Monatsh. Chem., **21**, 879 (1900).
35. Miller W., Rohde G., Ber. dtsch. chem. Ges., **28**, 1056 (1895).
36. Miller W., Rohde G., Ber. dtsch. chem. Ges., **33**, 3214 (1900).
37. Koenigs W., J. Liebigs Ann. Chem., **347**, 143 (1906).
38. Rabe P., J. Liebigs Ann. Chem., **350**, 180 (1906).
39. Rabe P., Ber. dtsch. chem. Ges., **41**, 62 (1908).
40. Prelog V., Zalav E., Helv. Chim. Acta, **27**, 535 (1944).
41. Lyle G.G., Keefer L. K., Tetrahedron, **23**, 3253 (1967).
42. Woodward R.B., Doering W.E., J. Am. Chem. Soc., **67**, 874 (1945).
43. Kowanko N., Leete E., J. Am. Chem. Soc., **84**, 4919 (1962).
44. Battersby R.T., Brown R.S., Kapil R.S., Martin J.A., Plunkett A.O., Chem. Commun., **1966**, 812.
45. Leete E., Wemple J.N., J. Am. Chem. Soc., **91**, 2698 (1969).
46. Battersby R.T., Parry R.J., Chem. Commun., **1971**, 30.

Morfina, alkaloidy grążela oraz składniki olszówki

Morfinę wyodrębnił z opium młody pracownik apteki, F.W.A. Sertürner w 1806 roku. Kierowała nim chęć uzyskania środka przeciwbólowego bardziej przewidywalnego, niż opium, które w zależności od różnych czynników (pochodzenie, sposób wytworzenia, warunki przechowywania) zawierało zmienne ilości alkaloidów i zdarzało się, że lek nie wywierał żadnego efektu albo dochodziło do sytuacji zagrożenia życia. Nazwa związku pochodzi od greckiego słowa oznaczającego sen. Nowy, silny środek przeciwbólowy przyjęto z entuzjazmem, nie zdając sobie sprawy z niebezpieczeństwa uzależnienia a wybitni twórcy poświęcili mu swe utwory. Odkrycie nie przyniosło Sertürnerowi szczęścia, pod koniec życia cierpiał wskutek ubocznego działania morfiny. Było ważnym momentem w historii badania związków naturalnych, bo po raz pierwszy z roślin wydzielono substancję o charakterze zasadowym - alkaloid. W 1832 r. wyodrębniono z opium kodeinę (P.J. Robiquet) a w 1835 r. tebainę (J. Pelletier).

Długo nie udawało się ustalić nawet ich prawidłowych wzorów sumarycznych. W latach 1871-1880 przeprowadzono szereg reakcji pozwalających wstępnie poznać charakter związków. Przez działanie kwasu solnego na morfinę, otrzymano apomorfine, (A. Matthieson i C.R.A. Wright, L. Meyer) [1], przez wytworzenie metylowego eteru morfiny - kodeinę (E. Grimaux, 1881 r.). Stwierdzono, że tebaina zawiera dwie grupy metoksyłowe [2]. Ustalono, że w morfinie występują

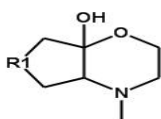
dwie grupy hydroksylowe, jedna z nich ma charakter fenolu a druga alkoholu drugorzędowego, że eteryfikacja grupy fenolowej prowadzi do kodeiny, zaś grupa drugorzędowa daje się utlenić do ketonowej. Ponieważ ze wzoru sumarycznego było wiadomo, że molekuła zawiera trzy atomy tlenu, przypisano temu trzeciemu atomowi charakter eterowy [3]. Ustalono, że grupa aminowa jest trzeciorzędowa, otrzymano czwartorzędową sól kodeiny, jej wodorotlenek oraz produkt jego rozkładu. M. Freund, zajmując się reakcjami tebainy, wykonał jej degradację do kwasu o-metoksyftalowego (4.1). L. Knorr uważając, że tlen i azot znajdują się w jednym pierścieniu zsyntetyzował z dietanoloaminy związek, który nazwał morfoliną (4.2) i w 1889 r. przedstawił dwie, różniące się położeniem grupy OH (4.3) i (4.4)), propozycje wzoru morfiny [4].



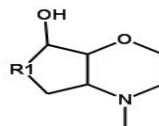
4.1



4.2



4.3



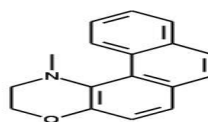
4.4

R1 = C₁₀H₅OH

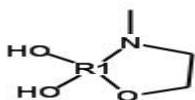
Znaczący postęp osiągnięto dzięki przekształceniom omawianych alkaloidów w pochodne fenantrenu (4.5) przez ogrzewanie z pyłem cynkowym [5]. To pozwoliło Freundowi w latach 1897-99 przedstawić swoje wzory struktur tebainy (4.6), położenie dwóch grup OCH₃ jeszcze nie było ustalone), morfiny (4.7) i kodeiny (4.8) przy czym atomy C₁₄H₁₀ (we wzorze zastąpione symbolem R₁) wchodziły w skład szkieletu fenantrenowego [6].



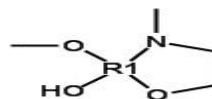
4.5



4.6

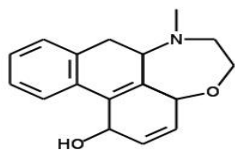


4.7

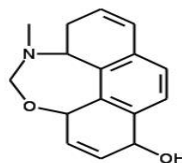


4.8

Również Knorr w swoich następnych propozycjach z roku 1899 (4.9 i (4.10) uwzględnił obecność układu fenantrenu (przypuszczał, że obydwie grupy OH znajdują się w tym samym pierścieniu). Ponieważ produktem rozkładu wodorotlenku wytworzonego z czwartorzędowej soli kodeiny był dimetyloaminoetanol (HOCH₂CH₂N(CH₃)₂), powołał się na przykład wytworzenia dimetyloaminoetanolu ze związku zawierającego pierścień oksazynowy [7].

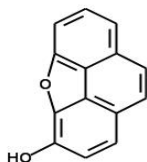


4.9

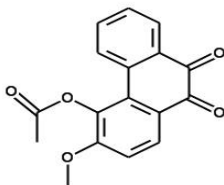


4.10

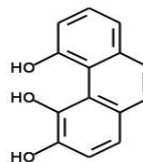
Inny produkt rozkładu wodorotlenku amoniowego morfiny - morfenol (4.11) przebadł rok później E. Vongerichten. Utlenienie metylowego eteru morfenolu (w kwasie octowym) prowadziło do acetylometylodihydroksyfenantrochinonu (4.12), zaś po hydrolizie wiązania eterowego do trihydroksyfenantrenu (4.13).



4.11

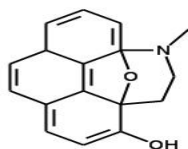


4.12

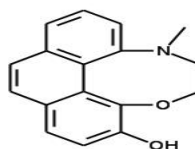


4.13

Vongerichten częściowo zmodyfikował wzory Knorra (4.14) i (4.15) [8].

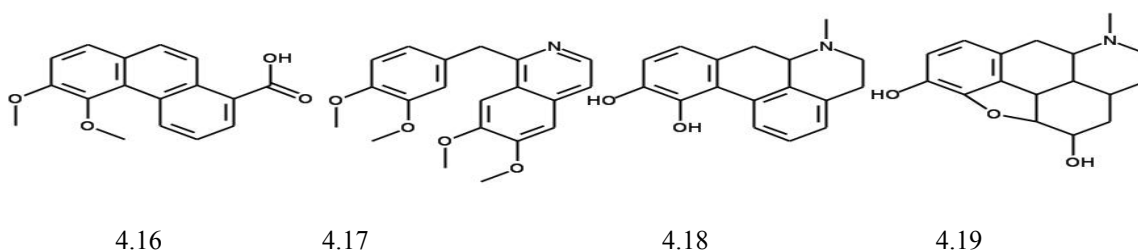


4.14

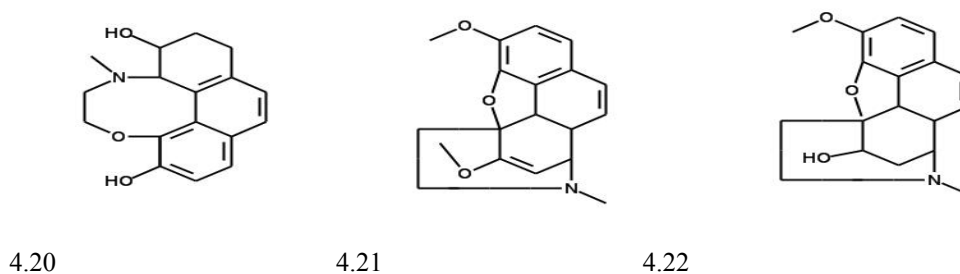


4.15

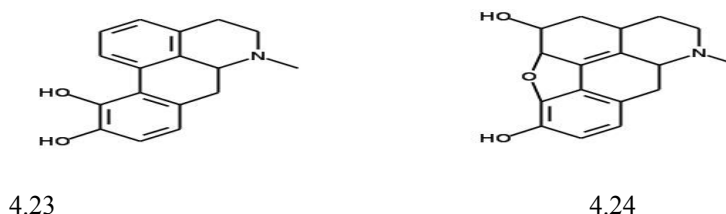
Do pełnego zakończenia badań brakowało ustalenia gdzie się znajduje i jak wygląda pierścień zawierający azot. Nadal próbowano dojść do tego badając produkty degradacji. R. Pschorr ze swoim zespołem szukał odpowiedzi analizując reakcje apomorfiny. Stwierdził (w 1902 r.), że łatwo można otrzymać pochodną dibenzoilową, trudniej - tribenzoilową, lub dibenzoililoacetylową. Doszedł do wniosku, że apomorfina ma dwie grupy OH i trzeciorzędową grupę aminową. Produktami rozkładu zmetylowanego związku amoniowego były trimetyloamina oraz kwas dimetoksyfenantrenokarboksylowy (4.16). Znając strukturę papaweryny (4.17), Pschorr zaproponował wzory apomorfiny (4.18) i morfiny (4.19) [9].



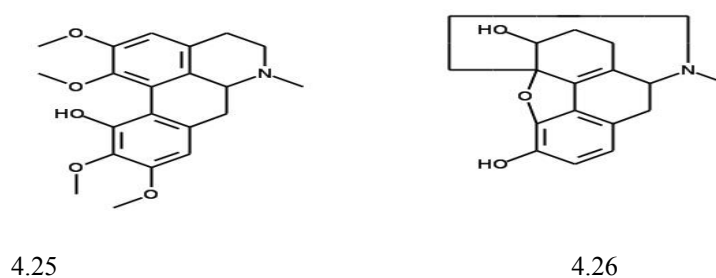
Knorr udowodnił rok później, że tebaina jest metylowym eterem enolowej formy kodeinonu w ten sposób, że uzyskał z tebainy kodeinon. Nie zgadzając się z hipotezą Pschorra nadal proponował (w zmodyfikowanej formie) wzór zawierający pierścień oksazynowy (4.20) [10]. Ideę tę wkrótce ostatecznie pogrzebał Freund wykazując, że po reakcjach ze związkami magnezoorganicznymi otwiera się pierścień zawierający tlen a pozostaje pierścień z azotem. Podał też swoje propozycje wzorów tebainy (4.21) i kodeiny (4.22) [11].



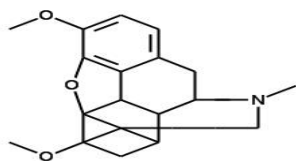
Pschorr w 1907 r. zmodyfikował swój wzór apomorfiny (4.23). Zaproponował też wyprowadzony przez analogię wzór morfiny (4.24) [12].



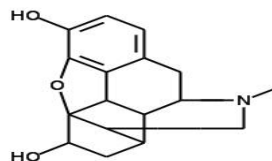
Knorr i H. Hörlein uznali, że pierścień z azotem (nazywany „mostkiem”) łączy atomy węgla 5 i 9. Przemawiały za tym przykłady struktur prostszych alkaloidów, np. glaucyny (4.25). Ich struktura zawierała wiązanie podwójne w położeniu 8 (4.26) [13].



Freund na podstawie reakcji tebainy zakwestionował w omawianych alkaloidach obecność tego wiązania podwójnego i podał własne wzory tebainy (4.27) oraz morfiny (4.28) [14].

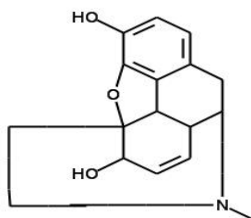


4.27



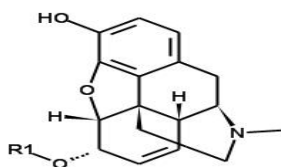
4.28

H. Wieland i M. Kotake po przeprowadzeniu eliminacji Hofmana oraz analizy produktów późniejszych przekształceń zmodyfikowali wzór Knorra i Hörleina przesuwając wiązanie podwójne z położenia 8-14 na 7-8 (4.29) [15].

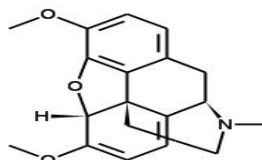


4.29

J.M. Gulland i R. Robinson początkowo proponowali strukturę bez wiązania podwójnego, „mostek” zaś umieszczali między 8 a 13 lub 14 atomem węgla. Uważali, że powstanie układu aromatycznego zachodzi z eliminacją jego elementów. Z czasem uznali argumenty przemawiające za położeniem 9, jako miejscem przyłączenia "mostku", przy czym za drugie takie miejsce uznali czwartorzędowy atom 13. To pozwalało napisać wzory morfiny (4.30), kodeiny (4.31) oraz tebainy (4.32) [16, 17].



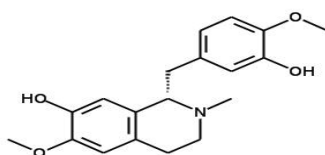
4.30 ($R_1 = H$), 4.31 ($R_1 = CH_3$)



4.32

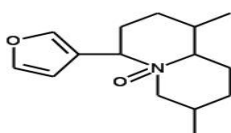
Pełną syntezę morfiny przeprowadzili M.D. Gates i G. Tschudi w latach pięćdziesiątych [18]. Jej absolutna konfiguracja została ustalona na podstawie rentgenogramu jodowodorku [19]. Wcześniej w ten sposób określono absolutną konfigurację kodeiny [20], potwierdzoną przez wyniki oparte na mierzeniu kąta skręcalności spolaryzowanego światła o różnej długości fali [21].

Jednym z prekursorów morfiny, kodeiny i tebainy okazała się R-retikulina (4.33), przy czym w biosyntezie biorą udział tyrozyna i dopamina. Kiedy roślinom wstrzyknięto produkt kondensacji [1- ^{14}C] dopaminy z pochodną kwasu pirogronowego a otrzymaną [^{14}C] morfinę poddano degradacji, okazało się, że uzyskany acetylometylomorfol nie zawiera ^{14}C , co dowodzi, że znajdował się on w mostku etanoaminowym [22].

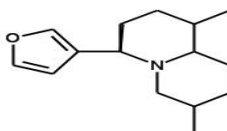


4.33

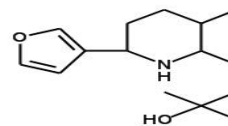
W Polsce nad ustalaniem struktury związków naturalnych pracowało kilka ośrodków, jak np. ośrodek warszawski (zespół O. Achmatowicza) i poznański (zespół J. Suszko). Jak wspomniano wcześniej, odkrycie w roślinach związków zasadowych – alkaloidów, stanowiło na początku XIX wieku pewne zaskoczenie. Podobną sensacją stało się odkrycie przez Z. Bellena, członka zespołu Achmatowicza, alkaloidu zawierającego siarkę [23]. Alkaloid ten został znaleziony w grążelu żółtym (*Nuphar lutea*), roślinie wodnej, od dawna znanej jako trująca. W latach trzydziestych [24] uczeni japońscy wyodrębnili z *Nuphar japonica* oraz *Nuphar lutea* nufarydynę (4.33), dezoksynufarydynę (4.34) i nufaraminę (4.35).



4.33

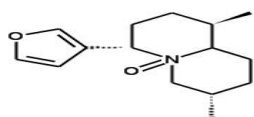


4.34

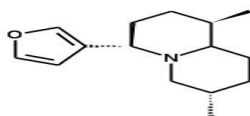


4.35

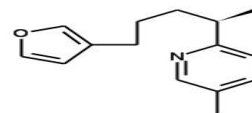
Do udowodnienia ich budowy przeprowadzono szereg reakcji degradacji [25]. Przez redukcję nufarydiny (4.35) otrzymano dezoksynufarydynę (4.36), z której przez odwodornienie do (4.37) a następnie utlenienie wytworzono kwas pirydyno-2,5-dikarboksylowy (4.38). Degradacja Hofmanna dezoksynufarydiny do (4.39), potem ozonoliza doprowadziły do furfuralu (4.40), następnie utlenionego do kwasu (4.41). Uwodornienie produktu degradacji Hofmanna do (4.42), powtórzenie degradacji z uzyskaniem (4.43), ozonoliza i utlenienie dały jako ostateczny produkt kwas metyloadypinowy (4.44). Silne środki utleniające przekształcały dezoksynufarydynę w kwas nufarydynowy (4.45).



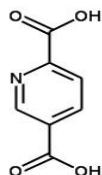
4.33



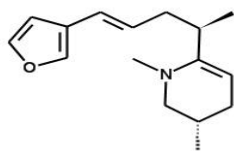
4.36



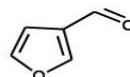
4.37



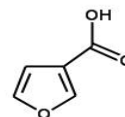
4.39



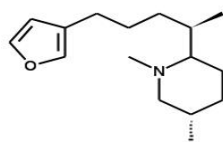
4.40



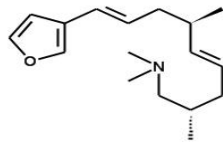
4.41



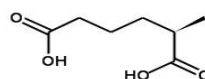
4.42



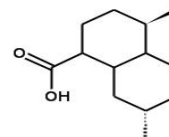
4.43



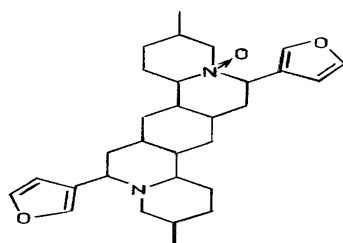
4.44



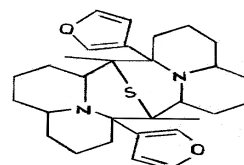
4.45



4.46



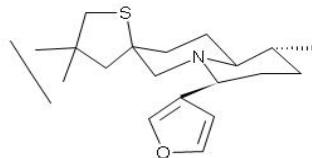
4.47



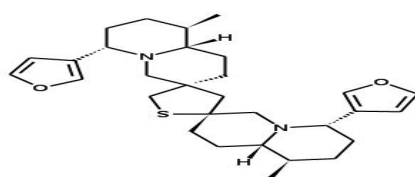
4.48

Dzięki temu, że zespół polski zachował łagodniejsze warunki przerobu surowca roślinnego, np. zadbane o to, by nie przekroczyć temperatury 35°C, można było uzyskać inne produkty. Pierwszy z nich, nazwany później tiobinufarydyną poddano analizie elementarnej i spektralnej. Wstępne wyniki pozwalały stwierdzić, że molekuła tego związku zawiera dwie jednostki dezoksynufarydyny i siarkę. Sugestie strukturalne, oparte na widmach w podczerwieni oraz ultrafiolecie, na widmie NMR a z czasem na analizie widma masowego pozwalały na zaproponowanie wzoru (4.47), potem zaś (4.48). Dalsze badania składników grążela doprowadziły do wyodrębnienia alkaloidu o takim samym wzorze sumarycznym jak tiobinufarydyna (4.50) i podobnych właściwościach spektralnych, nazwanego neotiobinufarydyną (4.51). Określenie konfiguracji absolutnej alkaloidów opierano początkowo na reakcjach degradacji a następnie

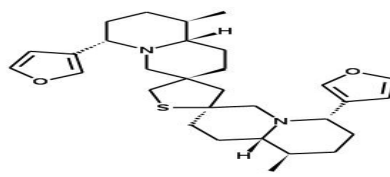
porównaniu właściwości uzyskanych produktów (m. in. kwasu α -metyloadypinowego) ze wzorcem [27]. Ponieważ te metody prowadziły do sprzecznych wyników, potem korzystano bardziej z rentgenografii i widm NMR. Przebadano widma związków modelowych (metylotiometylotranschinolizydyn), co umożliwiło odróżnienie podstawników aksjalnych od ekwatorialnych [28]. Ustalono, że w stosunku do pierścienia układu chinolizydyny atom siarki w neotiobinufarydynie jest podstawnikiem aksjalnym (4.49) [29].



4.49

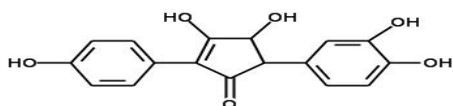


4.50

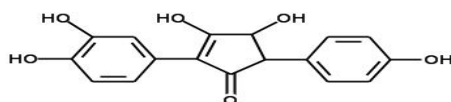


4.51

Jako przykład ustalania struktury związku naturalnego przez zespół poznański można wymienić badanie składników grzyba nazywanego olszówką lub krowiakem podwiniętym (*Paxillus involutus*). W 1967 r. uzyskano z niego inwolutyne, poddano utlenieniu, co pozwoliło otrzymać mieszaninę kwasu 4-acetoksybenzoesowego oraz 3,4-diacetoksybenzoesowego. Na podstawie widm podczerwieni oraz NMR podano dwie alternatywne struktury (4.52) i (4.53) [31].

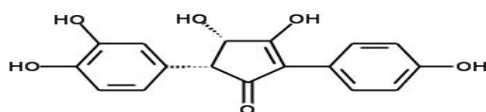


4.52



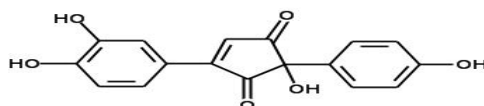
4.53

Po kilkunastu latach ten sam zespół postanowił rozwiązać problem przez syntezę obydwóch związków. Okazało się, że strukturę inwolutyiny przedstawia wzór (4.54) [32]. Znacznie później przy zastosowaniu metody Moshera określono absolutną konfigurację [33]. Estryfikację przeprowadzono chlorkiem kwasu α -metoksy- α -trifluorometylofenylooctowego (po uprzednim zablokowaniu grup hydroksylowych - fenolowych i enolowej).



4.54

Zespół poznański z tego samego surowca wyodrębnił inny związek, któremu na podstawie widma masowego o wysokiej rozdzielczości przypisano wzór sumaryczny $C_{17}H_{12}O_6$. Z widma w podczerwieni otrzymano informację o obecności grup karbonylowych i hydroksylowych, zaś w widmie NMR zarejestrowano 7 protonów aromatycznych i jeden winylowy oraz 4 sygnały pochodzące od grup OH. Wzajemne korelacje sygnałów protonów aromatycznych ustalono na podstawie dwuwymiarowego widma 1H - 1H COSY, przypisanie protonów związanych z atomami węgla na podstawie 1H - ^{13}C COSY (HETCOR). Do określenia budowy pierścienia pięcioczłonowego wykorzystano metodę HMBC. Usytuowanie podstawnika fenyłowego tego pierścienia względem protonu winylowego potwierdzono przy zastosowaniu widm NOE. Związek nazwano inwolutonem (4.55) [34].



4.55

1H - 1H COSY (Correlative Spectroscopy, homonuclear shift correlation) technika wykorzystująca dwuwymiarowe widma NMR pozwalająca określić wzajemne oddziaływania protonów związanych za pomocą dwóch lub trzech wiązań.

1H - ^{13}C COSY (HETCOR) (Correlative Spectroscopy, heteronuclear shift correlation) technika wykorzystująca dwuwymiarowe widma NMR pozwalająca określić wzajemne oddziaływania protonów oraz jąder atomów węgla ^{13}C , związanych ze sobą jednym wiązaniem.

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) technika pozwalająca określić wzajemne oddziaływania protonów oraz jąder atomów węgla ^{13}C , związanych ze sobą dwoma lub więcej wiązaniami.

NOE (Nuclear Overhauser Effect) Jądrowy efekt Overhausera przez obserwacje wzmocnienia sygnału w widmie NMR umożliwia określenie położenia protonów niepowiązanych na drodze indukcyjnej, oddzielonych od siebie nawet wieloma wiązaniami lecz położonych w bliskim sąsiedztwie w przestrzeni).

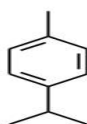
Literatura

1. Meyer E.L., Ber. dtsch. chem. Ges., **4**, 121 (1871).
2. Grimaux E., Compt. rend. Ser C, **93**, 591.
3. Gerichten E., J. Liebigs Ann. Chem., **210**, 105 (1881).
4. Knorr L., Ber. dtsch. chem. Ges., **22**, 2081 (1889).
5. Gerichten E., Schrötter A., Ber. dtsch. chem. Ges., **15**, 1484 (1882).
6. Freund M., Ber. dtsch. chem. Ges., **32**, 168 (1899).
7. Knorr L., Ber. dtsch. chem. Ges., **32**, 742 (1899).
8. Vongerichten E., Ber. dtsch. chem. Ges., **33**, 352 (1900).
9. Pschorr R., Jaeckel B., Fecht H., Ber. dtsch. chem. Ges., **35**, 4377 (1902).
10. Knorr L., Ber. dtsch. chem. Ges., **36**, 3074 (1903).
11. Freund M., Ber. dtsch. chem. Ges., **39**, 844 (1906).
12. Pschorr R., Ber. dtsch. chem. Ges., **40**, 1984 (1907).
13. Knorr L., Hörlein H., Ber. dtsch. chem. Ges., **40**, 3341 (1907).
14. Freund M., Speyer E., Ber. dtsch. chem. Ges., **49**, 1287 (1916).
15. Wieland H., Kotake M., J. Liebigs Ann. Chem., **444**, 69 (1925).
16. Gullard J.M., Robinson R., J. Chem. Soc., **1923**, 980.
17. Duin C.F., Robinson R., Smith J.C., J. Chem. Soc., **1926**, 903.
18. Gates M.D., Tschudi G., J. Am. Chem. Soc., **74**, 1109 (1952).
19. Friedrichson J., Mackay M.F., Mathieson A., Tetrahedron Letters, **1968**, 2887.
20. Kartha G., Ahmed F.R., Barnes W.H., Acta Cryst., **15**, 326 (1962).

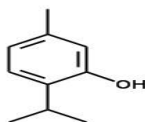
21. Weiss W., Rull T., Bull. Soc. Chim. Fr., **1965**, 3707.
22. Battersby A.R., Jones R.C.F., Kazlauskas R., Tetrahedron Letters, **1975**, 1873.
23. Achmatowicz O., Bellen Z., Roczniki Chemii, **36**, 1815 (1962).
24. Arima J., Takahashi T., J. Chem. Soc. Japan, **52**, 815 (1931).
25. Kotake M., Kusumoto S., Ohara T., Ann. Chem. Pharm., **606**, 148 (1957).
26. Wróbel J.T., Iwanow A., Szychowski J., Popławski J., Yu C.K. Martin T.I., MacLean D.B., Can. J. Chem., **50**, 1968 (1972).
27. Wong C.F., Auer E., LaLonde R.T., J. Org. Chem., **35**, 517 (1970).
28. LaLonde R.T., Wong C.F., Howell H.G., J. Org. Chem., **36**, 3703 (1971).
29. Birnbaum G.I., Tetrahedron Letters, **1965**, 4149.
30. Wróbel J.T., Bobeszko B., Martin T.I., MacLean D.B., Krishnamachan N., Calvo C., Can. J. Chem., **51**, 2810 (1973).
31. Edwards R.L., Elsworthy G.C., Kale N., J. Chem. Soc. C, **1967**, 405.
32. Edwards R.L., Gill M., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, **1973**, 1529.
33. Feling R., Polborn K., Steglich W., Mühlbacher J., Bringmann G., Tetrahedron, **57**, 10231 (2001).
34. Antkowiak R., Antkowiak W.Z., Banczyk I., Mikołajczyk L., Can. J. Chem., **81**, 118 (2003).

Kamfora i santonina

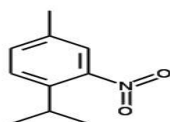
Kamfora w postaci olejku otrzymywanego z cynamonowca kamforowego (*Cinnamomum camphora* Ness et Eberm) była od wieków stosowana do celów leczniczych i kosmetycznych. Nazwa związku pochodzi od arabskiego określenia białej żywicy - kafur. Wczesne badania budowy kamfory prowadził J. B. Dumas, który ustalił w 1833 roku jej wzór sumaryczny a kilka lat później wraz z E. M. Peligotem przeprowadził odwodornienie za pomocą pięciotlenku fosforu i uzyskał w ten sposób p-cymen (5.1). Ten sam związek został w 1873 otrzymany również z tymolu (5.2) i poddany działaniu kwasu azotowego i chromowego. Produkt tej reakcji scharakteryzowano jako kwas mononitrotolulowy. Ponieważ dalszym produktem degradacji był kwas tereftalowy, nie było wątpliwości co do wzajemnego położenia grup alkilowych, położenia grupy nitrowej nie ustalono (5.3 czy (5.4). Autor tej pracy (F. Fittica) [1] skłaniał się do poglądu, że grupa propylowa w p-cymenie jest nierozgałęziona. Dopiero w 1891 r. ustalono (O. Widman), że jest to grupa izopropylowa [2].



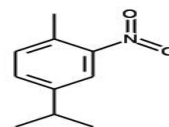
5.1



5.2

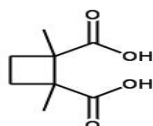


5.3

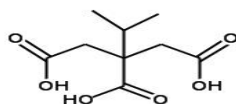


5.4

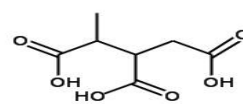
Utlenianie kamfory prowadzone przy użyciu różnych odczynników (m. in. nadmanganianu potasu, kwasu azotowego, związków chromu) prowadziło do otrzymania skomplikowanych mieszanin produktów, trudnych wówczas do rozdzielania. Początkowo (w 1884 r.) przypisywano kwasowi kamforowemu różne wzory, np. (5.5) zaś kamforonowemu (5.6) lub (5.7) [4].



5.5



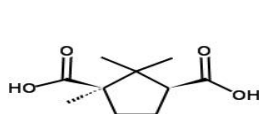
5.6



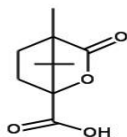
5.7

Bardzo pracochłonne badania pozwoliły na wyodrębnienie z tych mieszanin kilku związków zawierających elementy szkieletu kamfory. Produktem utleniania kwasem azotowym był kwas

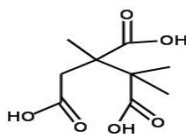
kamforowy (5.8), który następnie utleniano do kwasu kamfanowego (5.9) a następnie kwasu kamforonowego (5.10) i wreszcie trójmetylobursztynowego (5.11) [3].



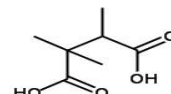
5.8



5.9

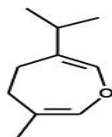


5.10



5.11

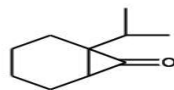
Pomimo stosunkowo wczesnego ustalenia składu i przybliżonej budowy szkieletu węglowego kamfory, długo nie udawało się przedstawić właściwego wzoru. Opublikowano w tym czasie ponad dwadzieścia propozycji (5.12-5.37). Wśród ich autorów byli tak wybitni chemicy jak H. E. Armstrong, M. Berthelot, L. Boveault, A. Kekulé i V. Meyer [5].



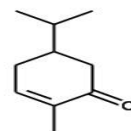
5.12 [6]



5.13 [7]



5.14 [8]



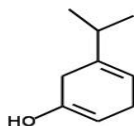
5.15 [9]



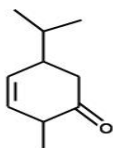
5.16 [10]



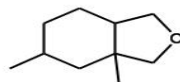
5.17 [5]



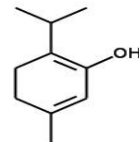
5.18 [5]



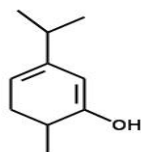
5.19 [11]



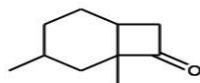
5.20 [12]



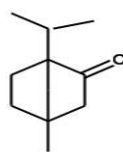
5.21 [13]



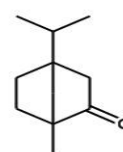
5.22 [14]



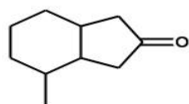
5.23 [15]



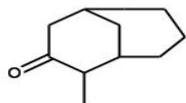
5.24 [5]



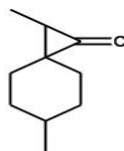
5.25 [4]



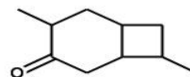
5.26 [16]



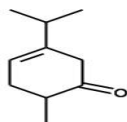
5.27 [17]



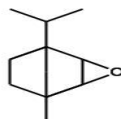
5.28 [5]



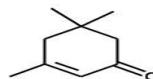
5.29 [18]



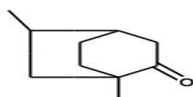
5.30 [19]



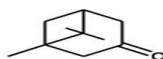
5.31 [20]



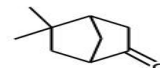
5.32 [5]



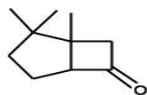
5.33 [22]



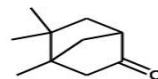
5.34 [23]



5.35 [24]



5.36 [5]



5.37 [25]

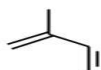
Punktem zwrotnym stało się wykazanie, w 1883 roku, iż kamfora ulega reakcjom typowym dla związków posiadających grupę C=O (np. wytworzenie oksymu) [4]. Istotnym spostrzeżeniem okazało się to, że w kamforze znaleziono tylko jeden atom węgla z ruchliwymi atomami wodoru (sąsiadujący z grupą karbonylową) [19]. Na tej podstawie ostatecznie J. Brecht określił jej wzór (5.38) [25], który w 1903 roku został potwierdzony na drodze syntezy przeprowadzonej przez G. Komppa [26]. Absolutną konfigurację (+)-kamfory, czyli położenie mostka względem płaszczyzny molekuly, rozstrzygły rentgenograficzne badania 3-bromokamfory [27].



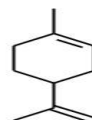
5.38

Wiele związków o tej samej liczbie atomów węgla, co kamfora wyodrębniono z terpentyny - mieszaniny o charakterystycznym zapachu, znanej od tysięcy lat, otrzymanej przez destylację z parą wodną żywicy drzew (słowo pochodzi od greckiej nazwy drzewa terpentynowego - terebinthos, bot. *Pistacia terp.*). Wiadomo, że w starożytnym Egipcie używano jej do mumifikowania zwłok. W latach 1852-1863 badał ją M. Berthelot i wydzielił kilka związków, nadał im nazwy i opisał właściwości nie wnikając dokładnie w ich budowę. Pochodne otrzymywane na drodze utleniania (kwas tereftalowy – M. Caillot) lub odwodnienia a następnie addycji bromu (P. Barbier i A. Oppenheim) nie umożliwiły wysnucia wyraźnych konkluzji. Skomplikowany skład terpentyny utrudniał badania. Do uczonych, którzy bez powodzenia zajmowali się terpentyną należał sam Kekulé.

Zwrot w sprawie składników terpentyny nastąpił w wyniku prac O. Wallacha. Wallach udoskonał metody syntezy pochodnych, zamiast bezpostaciowych bromków uzyskiwał krystaliczne chlorki, zamiast chlorku nitrozyłu zastosował mieszaninę azotynu etylu, kwasu octowego oraz siarkowego. Ustalił budowę ośmiu składników terpentyny, w tym pinenu, kamfenu i limonenu. Jego badania prowadzone w latach 1884-1887 wykazały, że głównymi składnikami terpentyny są związki o 10 atomach węgla w molekuie. Z czasem zaczął badać związki o 15 atomach węgla. Już w 1887 roku doszedł do wniosku, że w obydwóch grupach związków mogą występować jednostki izoprenowe. Wcześniej, w 1860 r. C.G. Williams otrzymał izopren (5.39) podczas suchej destylacji kauczuku a następnie G. Bouchardat zaobserwował tworzenie z niego dipentenu z izoprenu. Wallach stwierdził identyczność dipentenu z limonenem (5.40).



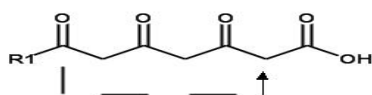
5.39



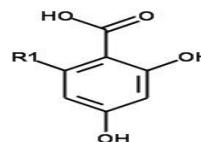
5.40

Przypuszczenie, że terpeny powstają z izoprenu spowodowało wprowadzenie pojęcia izoprenoidów, czyli grupy związków zbudowanych z elementów izopentanowych. Łańcuch wytworzony przez połączenie dwóch takich elementów może po wytworzeniu kationu (np. podwplywem kwasu) cyklizować do różnych układów. Terpeny o 10 atomach węgla nazwano monoterpunami, kiedy znaleziono podobne połączenia zawierające 20 atomów węgla (diterpeny) i 30 (triterpeny). Terpeny o 15 atomach węgla uzyskały nazwę seskwiterpenów. Stwierdzono, że terpeny mają te same elementy budowy, jakie wyodrębniono z naturalnego kauczuku, tzn. jednostki izopentanowe [28, 29].

Charakterystyczne rozgałęzienie występujące w grupie izopentenowej było potem wielokrotnie wskazówką do określenia położenia grup metylowych w związkach izoprenoidowych. Równolegle do teorii o powstawaniu izoprenoidów, od dawna także rozważano hipotezy o tworzeniu się w żywych organizmach większych molekuł z jednostek kwasu octowego. Narzucało się przypuszczenie, że tak powstają kwasy tłuszczowe, ponieważ najczęściej występujące w przyrodzie kwasy mają parzystą liczbę atomów węgla. Można było więc wyjaśnić ten fakt jako efekt reakcji kondensacji łańcuchów poliketonowych (5.41), zawierających na przemian grupy CO i grupy CH₂ oraz późniejszych reakcji redukcji. Na przełomie XIX i XX wieku wykazano, że te łańcuchy mogą cyklizować do związków aromatycznych (J. N. Collie, R. Robinson). Wciąż jednak brak było dowodu, że tak właśnie przebiegają procesy biosyntezy.



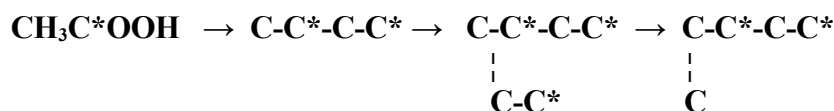
5.41



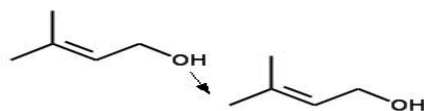
5.42

Kolejnej wskazówki dotyczącej pochodzenia niektórych związków aromatycznych dostarczyła statystyka oparta na przeglądzie budowy występujących w przyrodzie związków fenolowych. Okazało się, że w ponad 50 kwasach o ogólnym wzorze jak (5.42), w położeniach 2 i 4 występowały grupy hydroksylowe albo pochodzące od nich estrowe lub eterowe, zaś w położeniu 6 dłuższe lub krótsze łańcuchy węglowodorowe. To potwierdzało możliwość ich tworzenia na drodze cyklizacji łańcucha poliketonowego [30]. Wszystkie te przypuszczenia można było udowodnić, kiedy do badań użyto radioaktywnego izotopu węgla ^{14}C . Klasyczna metoda badania biosyntezy, w celu przekonania się, czy badany związek B powstał w żywym organizmie ze związku A, polega na przygotowaniu A z tzw. znakowanym atomem, czyli tak, aby przynajmniej jeden atom węgla w molekuale miał więcej węgla ^{14}C , niż wynosi przeciętna jego zawartość w przyrodzie. Następnie wprowadza się związek A do wybranego organizmu, np. dodając go do jego pożywki. Potem organizmy poddaje się ekstrakcji oraz różnym procesom oczyszczania i wyodrębniania związku B. W czystym B sprawdza się obecność znakowanych atomów poprzez pomiar radioaktywności. Jeżeli wzrósł, można uznać, że nastąpiło wbudowanie ich (tzw. inkorporacja) a o związku A powiedzieć, że jest prekursorem B. Następnym etapem pracy jest ustalenie, jak przebiegło te wbudowanie, czyli które atomy A odpowiadają atomom B. Losy poszczególnych inkorporowanych atomów można wyjaśnić przeprowadzając degradację badanego związku. W tym celu molekułę B „rozcina się” na mniejsze fragmenty i sprawdza, gdzie znajduje się znakowany atom. Oprócz izotopu węgla do znakowania używano innych izotopów, najczęściej wodoru, azotu, fosforu i siarki. W połowie XX w. wykazano, że nie tylko kwasy alifatyczne ale także związki izoprenoidowe tworzą się z jednostek octanowych.

W tym miejscu wydaje się celowe przypomnienie, że do izoprenoidów należą terpeny, witaminy A i D, hormony steroidowe, kwasy żółciowe i kauczuk. W biosyntezie jednostek izoprenowych z kwasu octowego decydującą rolę odgrywa koenzym A. Z jego połączenia z grupami acylowymi powstaje najpierw acetylokoenzym A, następnie acetoacetylokoenzym A itd. Z trzech molekuł kwasu octowego po wytworzeniu się 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A powstaje kwas mewalonowy, który po estryfikacji grup OH kwasem pirofosforowym ulega dekarboksylacji, eliminacji wody, następnie izomeryzacji do pirofosforanu izopentenylu. Reasumując: grupy acetylowe (stanowiące część kwasu octowego) łączą się ze sobą, tworząc najpierw łańcuch czterowęglowy, potem sześciowęglowy. Dekarboksylacja przekształca jednostkę sześciowęglową w pięciowęglową – izopentenową (gwiazdką oznaczono atom znakowany).



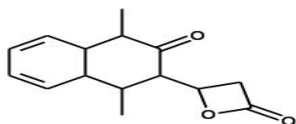
Dwie takie jednostki, łączące się ze sobą w sposób określany jako „head to tail” (głowa do ogona) czyli atom z nierozgałęzionego końca jednej jednostki łączy się z jednym z dwóch atomów rozgałęzionego końca drugiej (5.43), tworzą jednostkę posiadającą dziesięć atomów węgla odnajdowaną w strukturach monoterenów, np. w postaci alkoholu - geraniolu. W wielu terpenach stwierdzono inkorporację takiej jednostki, wprowadzanej w postaci pirofosforanu geranylu, jak też inkorporację kwasu mewalonowego (w postaci laktonu zawierającego izotop węgla lub wodoru) [31].



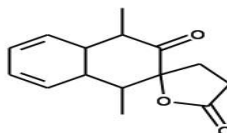
5.43

Eksperymenty polegające na wprowadzaniu do roślin związków zawierających ^{14}C , udowodniły, że pirofosforan geranylu może zostać przekształcany w pirofosforan linaloilu, z niego powstaje pirofosforan bornylu a następnie kamfora. Dla sprawdzenia w jakich położeniach znajdowały się znakowane atomy, wykorzystywano metody degradacji, zbliżone do metod użytych przy określaniu struktury [32].

Wnioski wysnute podczas badań biosyntetycznych okazały się przydatne przy ustaleniu struktury santoniny. Santonina została wyodrębniona przez L. Kahlera w 1830 r. Kilkanaście lat później W. Heldt ustalił jej wzór sumaryczny $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$. W latach 1882-1893 S. Canizzarro, po stwierdzeniu obecności laktonu i grupy ketonowej, zaproponował wzór (5.44) lub (5.45) [33].

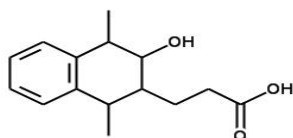


5.44



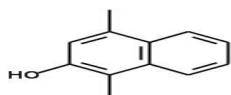
5.45

Propozycje te wynikały stąd, że produktowi hydrolizy santoniny przypisywano wzór (5.46).

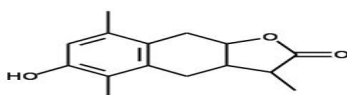


5.46

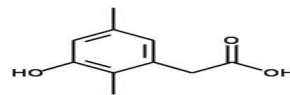
Potem, kiedy z santoniny otrzymano dimetylnaftol (5.47) i związki, którym przypisywano struktury (5.48) i (5.49), brano pod uwagę wzory (5.50), (5.51) i (5.52) [34, 35, 36, 37].



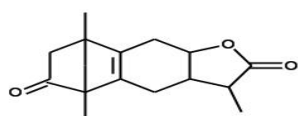
5.47



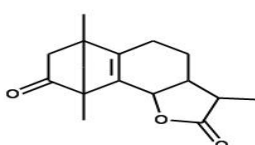
5.48



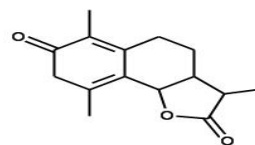
5.49



5.50

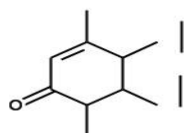


5.51

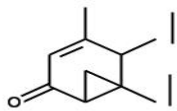


5.52

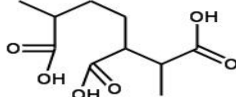
Pewną odmianę tych propozycji stanowiły struktury zawierające mostek analogiczny do mostków występujących we wzorach monoterpenów (5.53), (5.54). Sformułowano je na podstawie produktów degradacji, którym przypisano wzory (5.55) i (5.56).



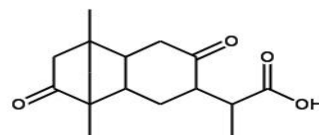
5.53



5.54

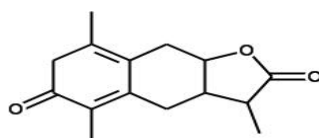


5.55



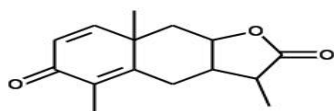
5.56

Sugestie te zostały odrzucone na podstawie wyników uwodornienia santoniny, wskazujące na istnienie w niej dwóch wiązań podwójnych [5]. Często używaną metodą badania szkieletu węglowego terpenów była dehydrogenacja, prowadząca do związków aromatycznych. W ten sposób z santoniny otrzymano dimetyloizopropylonaftalen. Stosowano też degradację. W efekcie, aż do lat trzydziestych XX wieku za najbardziej odpowiedni uznawano wzór (5.57) [35].

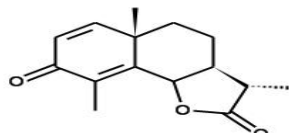


5.57

Nowe spojrzenie (5.58) potem (5.59) było możliwe dopiero po przyjęciu przez W. N. Hawortha założenia, że santonina powstaje z jednostek izoprenoidowych, co pozwoliło na inne rozmieszczenie podstawników. Istotnym argumentem było też to, że produktem utlenienia santoniny przy użyciu nadmanganianu potasu okazał się kwas heptanotetrakarboksylowy $C_6H_{12}(CO_2H)_2C(CO_2H)_2$, zawierający czwartorzędowy atom węgla. Fakt, że położenie grupy metylowej w wytworzonej pochodnej naftalenu było inne, niż w santoninie wytłumaczono migracją tej grupy w warunkach reakcji [38, 39, 40]. W celu określenia położenia wiązań podwójnych tetrahydrosantoninę przekształcono w monochloropochodną. Ten sam związek wytworzono poddając santoninę serii reakcji, w tym syntezę chlorohydryny, z niej epoksydu, nasyconego dichlorozwiązku itd. Reakcje te wykazały różnice w reaktywności obydwóch wiązań podwójnych, wynikające z utrudnionego dostępu do jednego z nich [41]. Konfigurację absolutną ustalono na podstawie rentgenograficznej analizy 2-bromosantoniny [42] i potwierdzono przy zastosowaniu NMR [43].

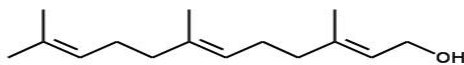


5.58



5.59

Prekursorem większości seskwiterpenów okazał się pirofosforan farnezolu, powstający analogicznie do pirofosforanu geraniolu z jednostek C₅ połączonych w układzie „głowa do ogona” tworzących charakterystyczny łańcuch (5.60).



5.59

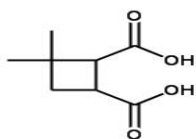
Literatura

1. Fittica F., J. Liebigs Ann. Chem. Pharm., **172**, 303 (1874).
2. Brühl J. W., Ber. dtsch. chem. Ges., **24**, 3373 (1891).
3. Weyl W., Ber. dtsch. chem. Ges., **1**, 94 (1868).
4. Bredt J., J. Liebigs Ann. Chem., **226**, 249 (1884).
5. Walden P., Geschichte der Organische Chemie seit 1880, Springer Verlag, Berlin 1941.
6. Meyer V., Ber. dtsch. chem. Ges., **3**, 116 (1870).
7. Hlasiwetz H., Ber. dtsch. chem. Ges., **3**, 539 (1870).
8. Kachler J., Ann. Chem. Pharm., **164**, 75 (1872).
9. Kekulé A., Ber. dtsch. chem. Ges., **6**, 931 (1873).
10. Berthelot M. P., Compt. rend., **79**, 193 (1874).
11. Bruylants G., Ber. dtsch. chem. Ges., **11**, 449 (1878).
12. Armstrong H. E., Ber. dtsch. chem. Ges., **12**, 1756 (1879).
13. Ballo M., J. Liebigs Ann. Chem., **197**, 321 (1879).
14. Schiff H., Gazz. chim. ital., **10**, 332 (1880).
15. Armstrong H. E., Miller A.K., Ber. dtsch. chem. Ges., **16**, 2260 (1883).
16. Marsh J. E., Proc. Royal Soc., **47**, 6 (1890).
17. Oddo G., Gazz. chim. ital., **21**, 505 (1891).
18. Collie J. N., Ber. dtsch. chem. Ges., **25**, 1108 (1892).
19. Haller A., Cazeneuve P., Compt. rend. Ser. C, **115**, 1315 (1892).
20. Etard A., Compt. rend. Ser. C, **116**, 436 (1893).
21. Bouveault L., Bull. Soc. Chim. Fr., **11**, 531 (1894).
22. Bredt J., J. Liebigs Ann. Chem., **292**, 129 (1896).
23. Tiemann F., Ber. dtsch. chem. Ges., **28**, 1079, 2166 (1895).
24. Perkin W.H., J. Chem. Soc., 73, 819 (1899).
25. Bredt J., Ber. dtsch. chem. Ges., **26**, 3047 (1893).
26. Komppa G., J. Liebigs Ann. Chem., **370**, 209 (1909).
27. Allen F. H., Rogers D., J. Chem. Soc. B, **1971**, 632.
28. Ruzicka L., J. Chem. Soc., **1932**, 1582.
29. Ruzicka L., Angew. Chem., **51**, 5 (1938).
30. Birch A. J., Pride E., Smith H., J. Chem. Soc., **1957**, 5096.
31. Croteau R., Loomis W.D., Phytochemistry **11**, 1055 (1972).
32. Banthorpe D.V., Mann J, Turnbull K.W., J. Chem. Soc. C., **1970**, 2689.
33. Cannizzaro S., Ber. dtsch. chem. Ges., **18**, 2746 (1885).
34. Andreocci A., Ber. dtsch. chem. Ges., **26**, 1373 (1893).
35. Cannizzaro S., Ber. dtsch. chem. Ges., **26**, 786 (1893).
36. Gucci P., Grassi-Crystaldi C., Gazz. chim. ital., **22**, 1 (1892).

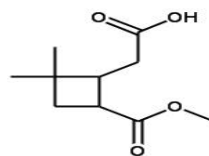
Kariofilen, ursiniolid, stewiol

Kariofilen, węglowodór występujący w olejku goździkowym, był obiektem badań od 1834 roku. Dzięki pracom Wallacha, E. Deussena oraz C. W. Haarmanna w latach 1887-1892 z produktów utleniania wyodrębniono kilka związków, które scharakteryzowano tylko częściowo i kwas α,α -dimetylobursztynowy [1-3]. W latach trzydziestych XX wieku ustalono, że przy utlenianiu

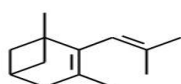
kariofilenu tworzą się kwasy zawierające pierścień cyklobutanowy (6.1), (6.2). Przedstawiono wiele propozycji struktury (6.3-6.9).



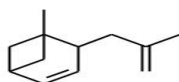
6.1



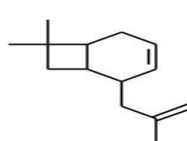
6.2



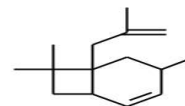
6.3



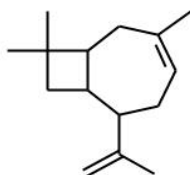
6.4



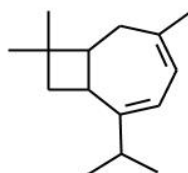
6.5



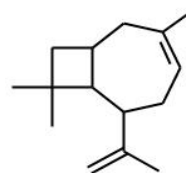
6.6



6.7

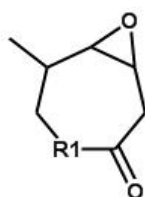


6.8



6.9

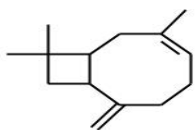
W 1947 r. W. Treibs, na podstawie widm Ramana produktu autooksydacji (nazwanego oksydoketonem), postulował obecność pierścienia siedmioczłonowego i układu (6.10) [5] ($R_1 = C_6H_{11}$).



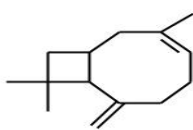
6.10

W późniejszych pracach na podstawie widm w podczerwieni tego "oksydoketonu" zaproponowano przyjęcie pierścienia dziewięcioczłonowego. Barton rozpatrzył trzy struktury zawierające taki pierścień (6.11-6.13) [6]. Hipotezę poparto cyklem eksperymentów. Po przekształceniu wiązania podwójnego w epoksyd oraz uzyskaniu ketonu przy atomie 8 następowało (pod wpływem zasad) wytworzenie wiązania między atomami 4 i 8, z zamknięciem pierścieni: pięcio- i sześcioczłonowego (atom przy grupie metylowej ma numer 3, przy grupie egzometylenowej - 8). Dalsze utlenianie doprowadziło do powstania kwasu dikarboksylowego, przy czym założono, że kwas

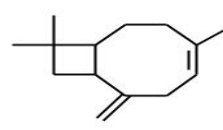
ten, gdyby powstał ze struktury (6.11) miałby wzór (6.14), natomiast ze struktury (6.12) powstawałby kwas o wzorze (6.15) a ze struktury (6.13) o wzorze (6.16).



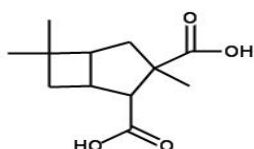
6.11



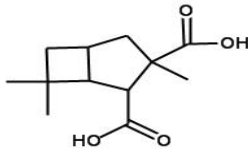
6.12



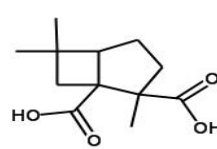
6.13



6.14

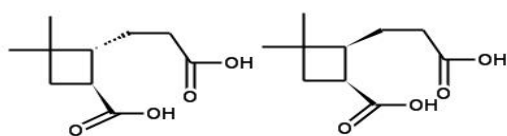


6.15

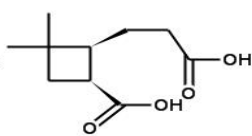


6.16

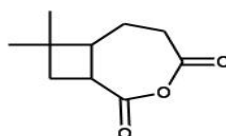
Reakcje otrzymanego kwasu nie potwierdzały obecności drugorzędowej grupy COOH, co przemawiało za (6.16). Dwa lata później Barton określił absolutną konfigurację, posługując się porównaniami wyników skręcalności. Budowę złącza pierścieni rozpracował zespół Šorma na podstawie właściwości kwasów (6.17) i (6.18). Różnymi metodami syntetyzowano izomery cis i trans, ich anilidy, przeprowadzano także przekształcenia jednego izomeru w drugi oraz sprawdzano, czy prowadzone reakcje nie zmieniają konfiguracji. Z izomeru cis uzyskano bezwodnik kwasu (6.19). Zespół Šorma zidentyfikował (przez porównanie ze związkiem syntetycznym) jeden z produktów degradacji kariofilenu jako 2,8,8-trimetylobicyklo(0.2.5)nonan [7]. Inny zespół (Robertson i Todd) stwierdził na podstawie rentgenograficznych badań pochodnych zawierających brom lub chlor, że podstawniki wiązania podwójnego mają konfigurację trans (6.20) [8]. Jak widać, przy ustaleniu wzoru znaczącą rolę odegrały jeszcze metody degradacji, ale rozstrzygnięcie przypadło w udziale metodom spektralnym. Totalną syntezę kariofilenu opublikował zespół Coreya w 1964 r. [9].



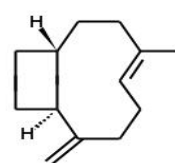
6.17



6.18



6.19

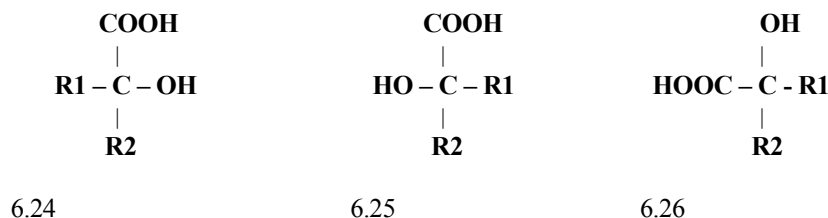
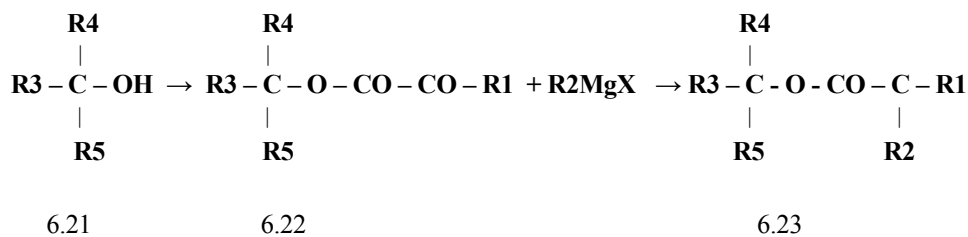


6.20

Zbadano biosyntezę kariofilenu przy użyciu kwasu mewalonowego zawierającym ^{14}C w położeniu 2 oraz poddając wytworzony terpen degradacji i analizując produkty degradacji metodą chromatografii gazowej. Na tej podstawie określono, że inkorporacja nastąpiła przede wszystkim w położeniach 3, 7 oraz w grupach metylowych związanych z pierścieniem cyclobutanowym [10].

Dla wielu terpenów posiadających grupę OH określenie absolutnej konfiguracji było możliwe dzięki metodzie opracowanej w zespole V. Preloga. Metoda polega na przekształceniu alkoholu (6.21) w ketoester (6.22) i wytworzenie z niego przy użyciu odczynnika Grignarda hydroksyestru (6.23), który potem jest hydrolizowany. Na podstawie zmierzonej skręcalności otrzymanego hydroksykwasu (6.24) ustala się jego konfigurację – (6.25) lub (6.26). Konfiguracja alkoholu ma wpływ na

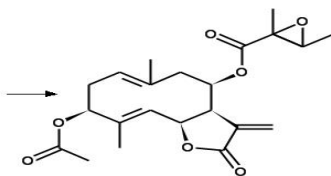
konfigurację wytworzonego estru, zgodnie z regułą Preloga przyłączana grupa alkilowa zbliża się od strony mniejszego podstawnika. R1, R2, R3, R4, R5 to grupy alkilowe [11].



Rok później inną metodę przedstawili Klyne i Stokes. Badając skręcalność II-rzędowych alkoholi a także ich pochodnych, zauważyli, że pochodne acetylowe alkoholi przy pięcioczłonowych oraz sześcioczłonowych pierścieniach wykazują „pozytywny inkrement”, czyli powiększenie skręcalności molowej w zależności od ich konfiguracji [12]. Metoda ta znalazła zastosowanie w wielu przypadkach, przy czym wykorzystywano obecność także innych grup funkcyjnych, nie tylko grupy hydroksylowej, jak np. wiązania podwójnego.

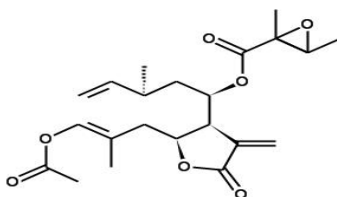
Pomimo tego, że jeden z najwybitniejszych uczonych działających w tej dziedzinie uznał, że w roku 1895 zakończyła się era badania terpenów, lista związków terpenowych licząca pod koniec XIX wieku kilkadziesiąt pozycji rozrasta się nadal, zaś zakres zastosowań wciąż się rozszerza. W połowie wieku XX duże zainteresowanie budziły laktony seskwiterpenowe ze względu na poszukiwanie leków przeciw chorobom nowotworowym a także - w mniejszym stopniu - substancji zniechęcającej owady do żerowania. Ustalenie struktur musiało się zacząć od tych samych operacji, jakie wykonywano wcześniej: rozdzielania mieszaniny i starannego oczyszczenia wybranego składnika. Różnica polegała na tym, że teraz wystarczyło wyodrębnić znacznie mniejsze ilości - kilka miligramów. Przykładem mogą być prace czesko-polskiego zespołu badającego budowę seskwiterpenów. Rozpoczęte zaledwie kilkanaście lat po opublikowaniu strukturalnego wzoru kariofilenu i prowadzone w tym samym instytucie, który wcześniej rozwiązywał zagadkę jego struktury, w o wiele mniejszym stopniu opierały się na reakcjach degradacji czy wytwarzaniu pochodnych a przede wszystkim wykorzystywały metody spektralne. Przedmiotem badań wspomnianego czesko-polskiego zespołu były m. in. związki wyodrębnione z rośliny *Ursinia anthemoides*. Po obliczeniu masy molekuł i wzorów sumarycznych, widmo w zakresie podczerwieni wykazało pasma wskazujące na obecność grup hydroksylowych oraz układu γ laktonu. Dla jednego z głównych składników mieszaniny, nazwanego ursiniolidem A (6.27), znaleziono wzór sumaryczny $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (jon molekularny 404). Budowę ustalono na podstawie analizy rentgenograficznej. Do ustalenia konfiguracji względnych wykorzystano też NMR. Efekt NOE pozwolił przypisać obydwu endocyklicznym wiązaniom podwójnym budowę trans.

Na podstawie wielkości allilowego sprzężenia sygnałów protonów wykazano, że złącze pierścienia laktonowego jest cis. Zaś niska wartość sprzężenia protonu przy atomie węgla 3 z protonem przy atomie 2 wskazuje na to, że grupa OH w położeniu 3 ma orientację β (strzałka wskazuje wiązanie między atomami 2 i 3).



6.27

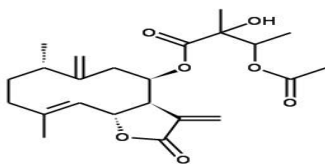
Piroliza prowadziła do otrzymania związku, będącego produktem przegrupowania Cope (6.28).



6.28

W innym, wyodrębnionym z tej rośliny laktonie seskwiterpenowym (6.29) widmo NMR wykazało obecność pięciu protonów o przesunięciu chemicznym typowym dla atomów węgla położonych przy podwójnych wiązaniach i trzech – o charakterystycznym dla atomu węgla związanego z atomem tlenu. Z wielkości sprzężenia protonów położonych przy atomach wspólnych dla pierścienia laktonowego oraz dużego pierścienia (czyli 6 i 7) wynikało, że ich wiązania z atomami węgla tworzą duży kąt a więc są skierowane w przeciwne strony (trans) a więc jeśli jedno w górę, ponad płaszczyznę molekuly, to drugie w dół. Podobne rozumowanie, oparte na fakcie, że stała sprzężenia protonów przy atomie 7 i sąsiednim atomie związanym z tlenem (czyli 8) była niewielka, prowadziło do wniosku, że są po tej samej stronie (cis). Sprawę przypisania sygnału protonu przy atomie 6, rozstrzygnięto na podstawie dokładnej analizy sygnału protonu przy atomie 7, ponieważ na jego kształt miały wpływ nie tylko protony położone przy sąsiednich (tzn. 6 i 8) atomach, ale również łatwe do zidentyfikowania protony przy atomie pochodzącym od grupy egzometylenowej (czyli 13) [13-16].

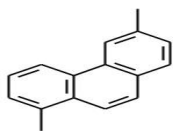
Konfiguracje absolutne obydwóch związków określono na podstawie pomiarów dichroizmu kołowego (circular dichroism, w skrócie CD). Wykorzystano fakt, że po zbadaniu widm wielu związków o znanej strukturze został empirycznie określony wpływ, jaki mają położenia podstawników w pierścieniu zawierającym grupę karbonylową na znak (+ czy –) różnicy współczynników absorpcji światła spolaryzowanego kołowo w lewo i światła spolaryzowanego kołowo w prawo $\Delta\epsilon$, wartość tej różnicy pozwala zdecydować, w jakim miejscu względem wiązania C=O może znajdować się podstawnik.



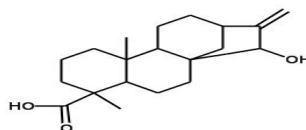
6.29

Aby wytłumaczyć skąd się bierze te współczynniki, przypomnijmy sobie światło spolaryzowane w płaszczyźnie. Różnica między wiązką takiego światła a wiązką światła zwykłego sprowadza się do tego, że w pierwszym przypadku drgania odbywają się w jednej płaszczyźnie, natomiast w drugim w wielu. Pomiar skręcenia płaszczyzny światła spolaryzowanego, po przejściu przez roztwór optycznie czynnego związku, zwyczajowo wykonuje się przy użyciu lampy sodowej dającej światło o długości fali 589 nm. Pomiar wykonany przy zastosowaniu światła o innej długości fali daje inne wartości. Podobnie jak w przypadku widma w podczerwieni czy ultrafiolecie, które są zapisem absorpcji przy wielu długościach fali, pomiar skręcalności może być wykonany przy różnych długościach fali. Krzywa spektropolarymetryczna pozwala zaobserwować tzw. efekt Cottona, który przejawia się tak, że krzywa zmienia znak, przechodzi przez oś x . Efekt może być dodatni, gdy krzywa idzie w górę, lub ujemny, w przypadku przeciwnym. Zmiany wynikają z tego, że zmienia się różnica współczynników absorpcji światła spolaryzowanego kołowo: prawego i lewego (światło spolaryzowane kołowo możemy sobie przedstawić postaci sprężyny, zaś światło spolaryzowane w płaszczyźnie można uznać za wynik dodawania dwóch spolaryzowanych kołowo – w lewo i w prawo a ich stopień pochłaniania, czyli absorpcji w środowisku asymetrycznym nie jest jednakowy). Aparatura CD pozwala na zmierzenie różnicy tych współczynników. Największe zastosowanie znalazła przy wyjaśnianiu konfiguracji wokół grup $C=O$. Wyobrażając sobie, że patrzymy na molekulę od strony atomu tlenu, pomagając sobie jej modelem, zobaczymy pewne atomy powyżej płaszczyzny pierścienia pięcio- lub sześcioczłonowego, inne poniżej, w prawo lub w lewo od osi atom tlenu-atom węgla i zakładane ich położenie możemy porównywać z empirycznymi regułami.

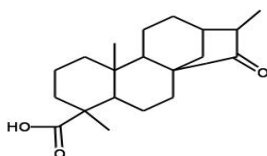
Na przełomie XIX i XX wieku zainteresowano się rosnącą w Paragwaju rośliną, początkowo noszącą nazwę *Eupatorium rebaudianum*, potem *Stevia rebaudiana* B (opisaną jeszcze w XVI w. przez botanika Stevusa i stosowaną przez miejscową ludność jako środek słodzący). Chemiczne badanie składników rośliny zaczęło się w 1908 r., lecz dopiero około 1931 r. Bridel i Lavieille zdołali wyodrębnić z niej składnik 300 razy słodszy niż sacharoza. Hydroliza przeprowadzona przy użyciu preparatów enzymatycznych prowadziła do uzyskania D-glikozy oraz diterpenu mającego grupy OH oraz COOH (nazwanego stewiolem), prowadzona w warunkach zasadowych – do produktu wciąż jeszcze zawierającego związaną glikozę i wolną grupę karboksylową. Hydroliza kwasowa zmieniała budowę części diterpenowej, otrzymywano po niej inny produkt (nazwany izostewiolem), niż po hydrolizie enzymatycznej. Z oznaczeń masy molekularnej wynikało, że stewiozyd zawiera trzy molekuły glikozy, hydroliza zasadowa usuwa jedną z nich, hydroliza kwasem lub enzymami usuwa wszystkie. W 1955 r. grupa uczonych z amerykańskiego Institute of Arthritis and Metabolic Diseases NIH podjęła próbę ustalenia budowy stewiozydu. Na podstawie widma podczerwieni Amerykanie doszli do wniosku, że terpenowy produkt hydrolizy kwasowej zawiera oprócz grupy COOH, także grupę CO w pierścieniu pięcioczłonowym. Produkt ten udało się przez katalityczne odwodornienie przekształcić w pimentren (6.30) [17, 18]. Te obserwacje pozwoliły na przypuszczenie, że budowę stewiolu i izostewiolu opisują wzory (6.31) i (6.32).



6.30

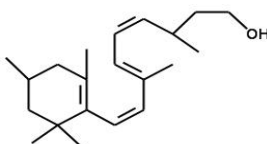


6.31



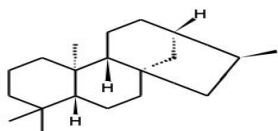
6.32

Rok wcześniej F. Bell proponował dla stewiozydu wzór (6.33) [19].

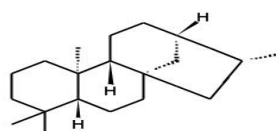


6.33

Po kilku latach wspomniany zespół zrewidował swoją propozycję, głównie na podstawie degradacji stewiolu do mieszaniny węglowodorów (6.34) i (6.35) i porównania jednego z uzyskanych produktów ze znanym związkiem.

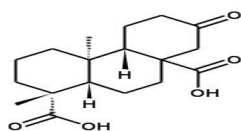


6.34

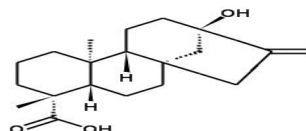


6.35

Zespół ten przeprowadził otwarcie pierścienia pięcioczłonowego do ketokwasu (6.36). Na tej podstawie ustalono strukturę stewiolu (6.37) [20].

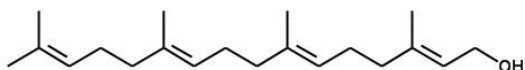


6.36

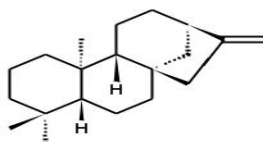


6.37

W 1968 r. K.S. Hanson i A.F. White udowodnili dla stewiolu inkorporację kwasu mewalonowego. Późniejsze prace wykazały, że w procesie biosyntezy z geranylogeranylu (6.38) powstaje kauren (6.39) [21].



6.38



6.39

Literatura

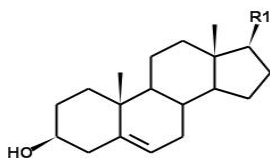
1. Wallach O., Wallach W., J. Liebigs Ann. Chem., **271**, 285 (1892).
2. Deussen E., Ber. dtsch. chem. Ges., **42**, 376 (1909).
3. Haarmann C. W., Ber. dtsch. chem. Ges., **43**, 1505 (1910).
4. Ruzicka L., Helv. Chim. Acta, **22**, 716 (1939).
5. Treibs W., Ber. dtsch. chem. Ges., **80**, 56 (1947).
6. Barton D. H. R., Nickon A., J. Chem. Soc., **1954**, 4665.
7. Jarolim V., Streibl M., Dolejš L., Šorm F., Coll. Czech. Chem. Comm., **22**, 1277 (1957).
8. Robertson J.M., Todd G., J. Chem. Soc., **1955**, 1254.
9. Corey E.J., Mitra R.B., Uda H., J. Am. Chem. Soc., **86**, 485 (1964).
10. Croteau R., Loomis W.D., Phytochemistry **11**, 1055 (1972).
11. Dauben W.G., Dickel D. F., Jeger O., Prelog V., Helv. Chim. Acta, **36**, 325 (1953).
12. Klyne W., Stokes W.M., J. Chem. Soc., **1954**, 1979.
13. Grabarczyk H., Pol. J. Pharmacol Pharm., **25**, 469 (1973).
14. Samek Z., Holub M., Rychlewska U., Grabarczyk H., Drożdż B., Tetrahedron Letters, **1979**, 2691.
15. Buděšinsky M., Holub M., Šaman D., Grabarczyk H., Drożdż B., Daniewski W. M., Kroszczyński W., Snatzke G., Rychlewska U., Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Chim. Sci., **32**, 9 (1984).
16. Kroszczyński W., Daniewski W. M., Buděšinsky M., Šaman D., Grabarczyk H., Drożdż B., Holub M., Coll. Czech. Chem. Comm., **50**, 94 (1985).
17. Wood H.B., Allerton R., Diehl B.W., Fletcher H.G., J. Org. Chem., **20**, 813 (1955).
18. Mosettig E., Ness W.R., J. Org. Chem., **20**, 884 (1955).
19. Bell F., Chemistry & Industry, **1954**, 897.
20. Mosettig E., Beglinger U., Dolder F., Lichtl H., Quitt P., Waters J.A., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2305 (1963).
21. Brandle J.E., Telmer P.G., Phytochemistry, **68**, 1855 (2007).

Cholesterol, kardenolidy, witaminy D

Cholesterol (7.1) został po raz pierwszy wyodrębniony z kamieni żółciowych (przez Francois Poullétier de la Salle w 1769 r.) i wobec tego otrzymał nazwę od greckiego określenia żółci - chole. Początkowo był nazywany cholesteryną, dla zaznaczenia charakteru alkoholu otrzymał nazwę kończącą się na -ol [1]. W 1868 r. J. Wislicenus i W. Moldenhauera opisali przyłączenie bromu do podwójnego wiązania [2]. Analiza octanu dibromopochodnej wykonana w 1888 r. rozstrzygnęła wątpliwości co do wzoru sumarycznego [3]. Przedtem proponowano $C_{25}H_{42}O$ lub $C_{26}H_{44}O$. Potem wyniki innych estrów potwierdziły dla cholesterolu wzór $C_{27}H_{46}O$ [4].

W 1862 r. St. Bondzyński wyodrębnił z kału związek o właściwościach fizycznych podobnych do cholesterolu [5]. Nazwano go początkowo koprosteryną, potem koprostanolem (od greckiego słowa kopros - kał). Przypuszczenie, że koprostanol (7.2) jest produktem przemiany cholesterolu potwierdzono licznymi eksperymentami, m. in. karmiąc zwierzęta doświadczalne pokarmem

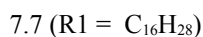
zawierającym dużo cholesterolu (np. mózgami). Stwierdzono też, że zwierzęta trawożerne nie wydzielają koprostanolu, zaś po podaniu im cholesterolu, wydzielają go w niezmienionej formie. Próby przeprowadzenia cholesterolu w koprostanol w laboratorium długo nie udawały się. Wprawdzie w 1904 r. ogłoszono, że taką reakcję wykonano przy użyciu sodu we wrzącym alkoholu amylovym [1], ale wyniku tego nie potwierdzono, po dokładniejszym zbadaniu okazało się, że powstawał inny, jeszcze wtedy nie zidentyfikowany, związek (związek ten udało się otrzymać na innej drodze, najpierw utleniając cholesterol do ketonu [6], potem redukując keton alkoholem sodu [7]). Następnym krokiem było katalityczne uwodornienie cholesterolu w obecności platyny, które potwierdziło, że głównym produktem tej reakcji nie jest koprostanol, lecz związek nazwany cholestanolem [8] (znacznie później po dokładniejszym zbadaniu produktów reakcji stwierdzono także obecność małych ilości koprostanolu). Do wyjaśnienia różnicy między cholestanolem oraz koprostanolem przyczyniły się badania nad saponinami powodującymi rozpad czerwonych krwinek. Po dodaniu cholesterolu działanie saponin było hamowane, wytrącał się osad, podobnie było z koprostanolem oraz cholestanolem [9]. Niektóre związki o podobnej budowie nie dawały osadów z saponinami, np. produkt powstający w niewielkich ilościach przy gotowaniu cholestanolu z amylanem sodu, nazwany później epicholestanolem [10]. Można go było oddzielić od cholestanolu, bo po wytrąceniu osadu cholestanolu z saponiną pozostawał w roztworze. Utlenienie tego produktu dawało keton, ten sam, który otrzymywano z cholestanolu. Obydwa związki, tzn. cholestanol (7.3) oraz epicholestanol (7.4), różniły się więc tylko konfiguracją grupy hydroksylowej. W 1909 r. Mauthner zastąpił grupę hydroksylową w cholestanolu chlorem a następnie wodorem [11]. Podobne przekształcenie koprostanolu przeprowadzili Windaus i Uibrig [12]. Otrzymano dwa różne węglowodory mające ten sam wzór empiryczny. W ten sposób uzyskano dowód, że cholestanol różni się od koprostanolu budową szkieletu węglowego. Decydującym argumentem za tym, że nie były to próbki tego samego związku (bo właściwości fizyczne, tzn. temperatura topnienia i skręcalność, były zbliżone), stał się pomiar temperatury topnienia ich mieszaniny. W analogiczny sposób, jak epicholestanol, tzn. gotowanie z amylanem sodu, wytworzono epikoprostanol (7.5). Chemiczne przejście od cholesterolu do koprostanolu opisał w 1916 r. A. Windaus [13]. Ostatecznie, po serii eksperymentów, badacze dysponowali kompletem czterech związków: para cholestanol i koprostanol miała identyczną konfigurację grupy hydroksylowej ale odmienną budowę szkieletu węglowego, to samo można było powiedzieć o parze: epicholestanol oraz epikoprostanol. Natomiast epicholestanol miał taki sam szkielet jak cholestanol, zaś epikoprostanol - jak koprostanol. Na ich odróżnienie pozwalała reakcja z saponiną.



7.1 ($R_1 = C_8H_{17}$)

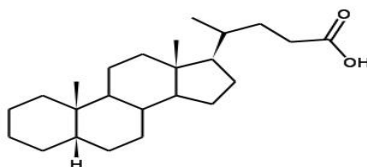

$$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_{17}\text{H}_{26}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad | \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad | \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{H}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$$

7.6



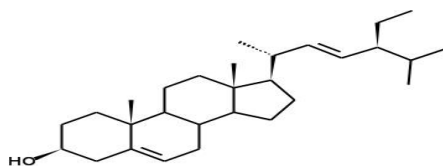
69

odwodnieniu wiązań podwójnych prowadzi do kwasu cholanowego (7.9). Pokrewieństwo między koprostanolem i kwasami żółciowymi od początku wydawało się bliskie. Podjęta przez Windausa próba otrzymania kwasu cholanowego z cholestanu nie powiodła się, bo produkt wprawdzie miał właściwości podobne do tego kwasu, ale temperatura topnienia mieszaniny produktu reakcji oraz kwasu cholanowego (uzyskanego z innego kwasu żółciowego) była niższa niż obydwóch substancji. Wtedy jako materiał wyjściowy zastosowano koprostan. Obok planowanego kwasu otrzymano także aceton. Ponieważ aceton uzyskano również z cholesterolu, łańcuchy węglowe obydwóch związków uznano za rozgałęzione [16].



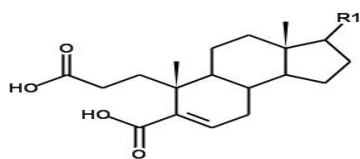
7.9

Analogów cholesterolu szukano także w świecie roślinnym. W 1906 roku A. Windaus oraz A. Hauth wyodrębnili stigmasterol (7.10) [17] i zauważyli, że ma właściwości podobne do cholesterolu a jednocześnie wysunęli przypuszczenie o terpenoidowym charakterze obydwóch związków.

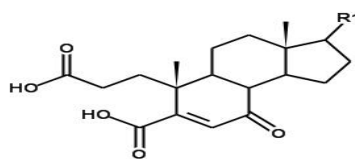


7.10

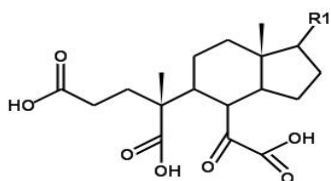
W 1909 roku Windaus przedstawił serię reakcji cholesterolu używając coraz silniejszego środka utleniającego. Stosował kolejno podbromin sodu, nadmanganian potasu, kwas chromowy oraz stężony kwas azotowy. Uzyskał kolejno kwas dikarboksylowy (7.11), kwas ketodikarboksylowy (7.12), kwas diketotrikarboksylowy (7.13), wreszcie kwas tetrakarboksylowy (7.14) oraz kwas alfa-hydroksyzomasłowy $\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{COOH}$. Wyodrębnienie tego ostatniego dało podstawę do przypuszczenia, że molekuła cholesterolu posiada pięciowęglowy łańcuch boczny, co Windaus uwzględnił w swej propozycji wzoru (7.20). Wiązaniu podwójnemu przypisał położenie terminalne (na końcu łańcucha). Wszystkie pochodne wytworzonych związków (sole i estry dla kwasów, oksymy w przypadku ketonów) zostały otrzymane w postaci krystalicznej. Warto zauważyć, że ten sam kwas tetrakarboksylowy otrzymano w 1932 roku jako produkt degradacji kwasu litocholowego (7.15) [18].



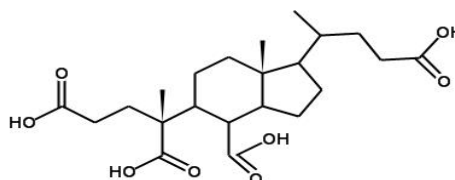
7.11 ($R_1 = C_8H_{17}$)



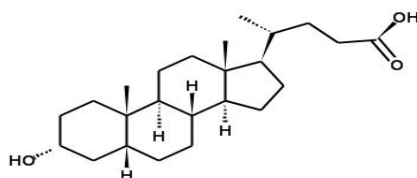
7.12



7.13



7.14



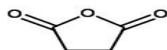
7.15

Powstawanie metyloizoheksyloketonu podczas utleniania zmieniało pogląd na kształt łańcucha bocznego [19]. Z porównania obliczonego stopnia nienasycenia i wyników reakcji przyłączenia wynikał wniosek o istnieniu kilku pierścieni. Największe możliwości przekształceń szkieletu cholesterolu dawała obecność grupy hydroksylowej i podwójnego wiązania. Udało się przeprowadzić szereg reakcji (między innymi utlenianie z rozerwaniem pierścienia przy którym się znajdowała grupa OH) bez naruszenia wiązania podwójnego, z czego wynikało, że wiązanie podwójne nie jest w tym samym pierścieniu, co grupa hydroksylowa.

Z tzw. reguły Blanca (opartej na jego doniesieniu z 1907 roku) wynikało, że utlenianie związku zawierającego pierścień pięcioczłonowy (7.16) oraz grupę ketonową prowadzi do powstania bezwodnika kwasu dikarboksylowego (7.17), zaś w przypadku pierścienia sześcioczłonowego (7.18) – do ketonu przy pierścieniu pięcioczłonowym (7.16) [20]. W tym celu, posiadający dwie grupy karboksylowe produkt rozerwania pierścienia w sąsiedztwie grupy hydroksylowej, należało przeprowadzić w keton za pomocą ogrzewania z bezwodnikiem octowym. Utlenienie tego ketonu kwasem azotowym prowadziło do bezwodnika kwasu. Posługując się tą metodą w 1917 roku [21], Windaus podał, że pierścień zawierający grupę OH jest sześcioczłonowy a wiązanie podwójne umieścił w pierścieniu sąsiednim (7.20). W 1919 r. przedstawił kolejną wersję wzoru cholesterolu (7.21) [22]. W podobny sposób próbowano badać inne pierścienie, np. w kwasach żółciowych [23, 24].



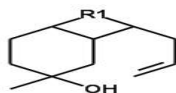
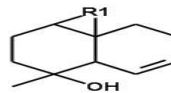
7.16



7.17



7.18

7.19 (R1 = C₁₆H₂₈)

7.20

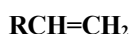
Na większe trudności napotkano w sprawie wyjaśnienia budowy pierścienia D (tzn. pięcioczłonowego, pierścień z grupą OH otrzymał nazwę A, jego sąsiad B, kolejny - C). Poprzednie sposoby zawiodły, trzeba było zastosować inny. Wykorzystano sposób skracania łańcucha węglowodorowego kwasów opracowany w 1913 roku przez P. Barbiera i R. Locquina [24]. Polega on na przekształceniu estru kwasu (7.21) w alkohol (7.22), odwodnieniu go (7.23) oraz utlenieniu powodującym rozerwanie wiązania podwójnego (7.24). Skracając w ten sposób boczny łańcuch kwasu cholanowego Wieland i współpracownicy w 1926 roku otrzymali kwas etiocholanowy (7.25), który dawał się utlenić do kwasu dikarboksylowego, produktu rozerwania pierścienia D (7.26) [26]. Kwas ten pod wpływem wysokiej temperatury przechodził w bezwodnik [27].



7.21



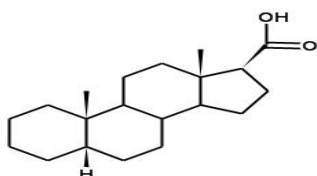
7.22



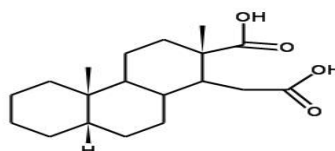
7.23



7.24

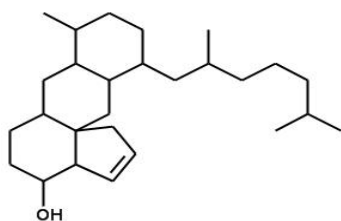


7.25

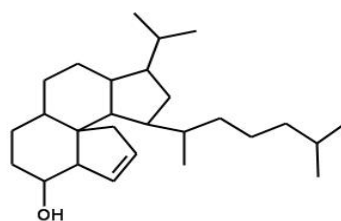


7.26

Liczne publikacje H. Wielanda [28] i A. Windausa [29] dotyczące struktur kwasów żółciowych i cholesterolu zostały uhonorowane nagrodami Nobla w 1927 i 1928 roku, chociaż publikowane wzory (7.27 i 7.28) były właściwie roboczymi hipotezami, zaś wspomniana reguła Blanca, w pewnych przypadkach okazała się zawodna [30].



7.27

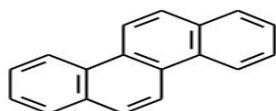


7.28

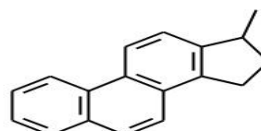
Po kilku latach (w 1932 roku) badania rentgenograficzne J. Bernala [30] wykazały, że molekuły tej grupy związków są bardziej wydłużone.

Zasada wykorzystania promieni rentgenowskich do badania kryształów opiera się na tym, że długość fal jest porównywalna z odległościami między atomami. Promienie przesunięte w fazie podlegają interferencji, czyli w wyniku nakładania się, wzmocnieniu lub wygaszeniu sygnału. Oddziaływanie promieni rentgenowskich na sieć kryształu polega na tym, że elektrony elementów sieci zostają wprowadzone w drgania i pobudzone do wysyłania promieniowania rozproszonego. Na tej podstawie uzyskuje się trójwymiarowy rozkład gęstości elektronowej a w konsekwencji rozmieszczenie atomów. Metody oparte na tym zjawisku pozwalają na wyznaczenie odległości między atomami oraz kątów jakie tworzą wiązania chemiczne.

W rozwiązaniu pomogły reakcje cholesterolu i związków pokrewnych, z których O. Diels otrzymał chryzen (7.29) [31]. Wynik ten początkowo zakwestionowano, ponieważ w warunkach prowadzenia reakcji, tzn. ogrzewania z selenem, powstawała mieszanina różnych produktów. Jednak w oparciu o wzór chryzenu, Rosenheim i King [32] zaproponowali schemat szkieletu steroidowego, składającego się z czterech sześciocząłowych pierścieni. Dalsze badanie produktów reakcji z selenem doprowadziło do wyodrębnienia tzw. węglowodoru Dielsa (7.3), z którego w efekcie przegrupowania szkieletu może powstać chryzen [33].

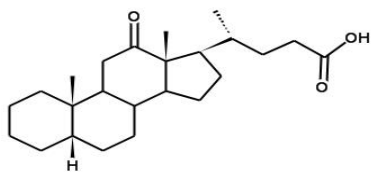


7.29

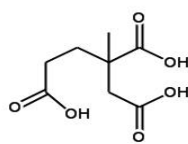


7.30

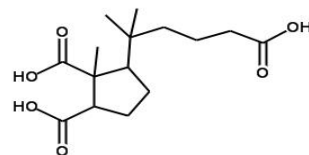
Położenie grup metylowych ustalano w latach trzydziestych XX wieku na podstawie analizy produktów degradacji i eliminowania miejsc w których te grupy nie mogły się znajdować. Zespół Windausa wykorzystał przekształcenia kwasu 12-ketocholanowego (7.31). W jednej serii doświadczeń otrzymali oni kwas metylokarboksylglutarowy (7.32) zawierający elementy pierścienia A, w innej kwas trikarboksylowy, zawierający pierścień D (7.33) [34, 35].



7.31

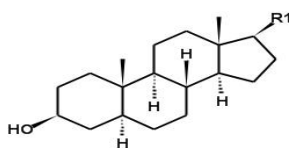


7.32

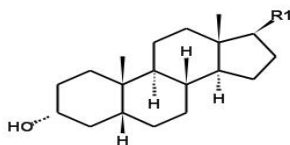


7.33

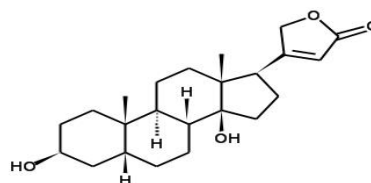
Do sprawy wyjaśnienia sposobu połączenia pierścieni stosowano również analizę produktów utleniania, tzn. po rozerwaniu pierścienia badano, czy podstawniki zachowanego pierścienia są względem siebie w położeniu cis czy trans, np. na tej podstawie, czy dwie grupy karboksylowe mogą wytworzyć cykliczny bezwodnik.



7.34



7.35



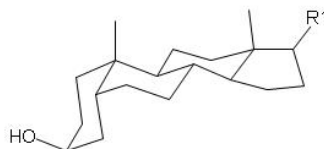
7.36

Równolegle rozpatrywano wyniki analiz rentgenograficznych, przede wszystkim wymiary cząsteczek (prace Bernala). Obydwie metody wykazały, że w cholestanolu (7.34) wszystkie pierścienie mają złącza trans, w koprostanolu (7.35) i kwasach żółciowych złącze A/B jest cis, pozostałe trans, w glikozydach nasercowych, w części steroidowej, np. w digitoksygeninie (7.36) złącza A/B i C/D cis, zaś B/C trans.

Kiedy w latach czterdziestych XX wieku rozwinęły się badania stereochemiczne zapoczątkowane przez prace O. Hassela [36], D.H.R. Barton zgromadził duży materiał doświadczalny dotyczący związków steroidowych. Wykorzystał wyniki rentgenograficznej analizy jodku cholesterylu, porównał też trwałość podstawników znajdujących się w położeniach aksjalnych i ekwatorialnych, jak też łatwość eliminacji w zależności od orientacji podstawników. Podstawniki ekwatorialne okazały się trwalsze, eliminacja przebiegała najłatwiej, kiedy obydwa podstawniki były aksjalne. Wykorzystał również dane z widma w podczerwieni (IR) i obserwacje adsorpcji (występowały różnice w położeniu pasm dla aksjalnych i ekwatorialnych grup hydroksylowych i acetoksyłowych, zaś alkohole ekwatorialne były silniej absorbowane). Te dane umożliwiły podanie stereochemicznych wzorów cholestanolu (7.37) i koprostanolu (7.38). ($R1 = C_8H_{17}$). [37].



7.37

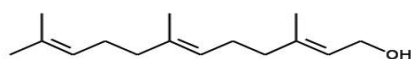


7.38

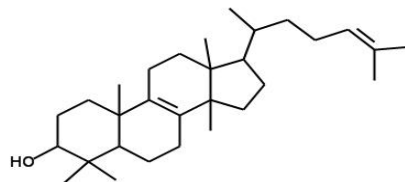
IR – Infrared Spectroscopy – Spektroskopia w podczerwieni (częstotliwość absorbowanego promieniowania z zakresu podczerwieni zależy od krotności wiązania i rodzaju związanych atomów, co pozwala na określenie jakie grupy funkcyjne występują w molekułe).

Badanie działania preparatu otrzymanego z wątroby szczura na poszczególne związki będące

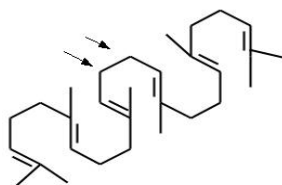
potencjalnymi prekursorami cholesterolu pozwoliło wyjaśnić jego biosyntezę. Jednym z etapów procesu okazała się przekształcenie pirofosforanu farnezyłu (7.39) w trójterpen – lanosterol (7.4) znaleziony wcześniej w wełnie owcy. Lanosterol traci potem niektóre grupy metylowe. Użycie pirofosforanu [1 - ^{14}C] farnezyłu prowadziło do otrzymania lanosterolu zawierającego radioaktywne atomy w położeniach 11 i 12. Podobny wynik uzyskano dla innego trójterpenu stosując pirofosforan [1 - ^3H] farnezyłu. Stąd wniosek, że łączenie molekuł pirofosforanu farnezyłu zachodzi według schematu *tail to tail* czyli „ogon do ogona”. Produktem tej kondensacji okazał się skwalen (7.41), znaleziony wcześniej w oleju rekina (radioaktywne atomy węgla pochodzące od C 1 farnezołu zaznaczono strzałkami). Czynnikiem inicjującym kondensację jest tlen a związki, powstające w atmosferze zawierającej ^{18}O okazały się być [^{18}O]-2,3-epoksykwalemem (7.42) oraz [^{18}O]-lanosterolem [38, 39].



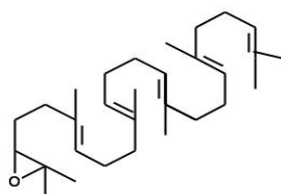
7.39



7.40



7.41



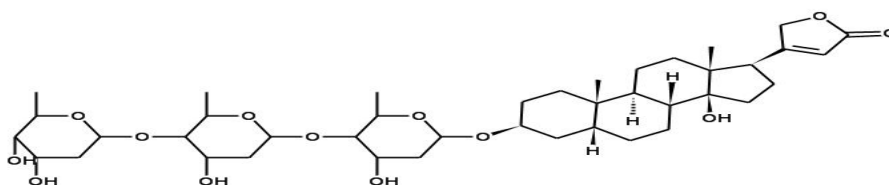
7.42

Ustalenie struktury szkieletu steroidowego umożliwiło rozwiązanie problemów dotyczących budowy hormonów, witamin D, glikozydów nasercowych, kwasów żółciowych i saponin.

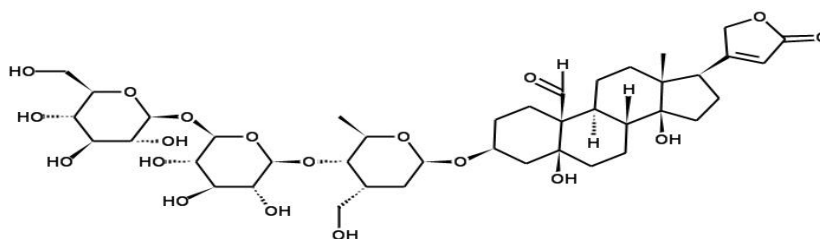
Leki nasercowe sporządzane z liści i nasion różnych roślin były znane w starożytnym Egipcie, Rzymie oraz w Chinach. Wyciągi z nich były też używane jako trucizny, nasycano nimi groty strzał, były także stosowane w tzw. sądzie Bożym. Zainteresowanie glikozydami nasercowymi miało podobne uzasadnienie, jak w przypadku alkaloidów, tzn. celem było uzyskanie leku o ściśle określonych właściwościach, przewidywalnego, łatwego do standaryzacji. W przypadku glikozydów nasercowych należało się jeszcze bardziej obawiać przedawkowania, niż w przypadku alkaloidów, gdyż toksyczne dawki glikozydów są znacznie mniejsze, bliższe dawkom leczniczym a jeszcze do tego istnieje niebezpieczeństwo kumulacji. Z drugiej strony glikozydy te są bardzo wrażliwe, ulegają rozkładowi pod wpływem różnych czynników, jak np. zmiany pH, obecność enzymów, środki utleniające i redukujące, więc przechowywanie liści wymagało szczególnych ostrożności a nie dawało

dostatecznej gwarancji uzyskania powtarzalnych wyników (a leczenie było prowadzone na pograniczu dawki toksycznej). Fakt, że substancje aktywne tych roślin składają się z części cukrowej (złożonej zwykle z dwóch lub więcej niż dwóch cukrów) i części niecukrowej (nazywanej aglikonem) został stwierdzony stosunkowo wcześniej. W roku 1845 r. otrzymano z naparstnicy purpurowej pierwszy krystaliczny preparat glikozydowy digitalinę (będący w rzeczywistości mieszaniną). Niecukrowy składnik glikozydu digitoksyny nazwano digitoksygeniną. Glikozydy naparstnicy purpurowej i naparstnicy wełnistej (*Digitalis purpurea* i *Digitalis lanata*), którym poświęcono wiele publikacji, były przedmiotem licznych prób wyodrębnienia i analizowania, jeszcze w wieku XIX, jednak zanim do ekstrakcji roślin zastosowano rozpuszczalniki o niskiej zawartości wody, które zahamowały aktywność enzymów, otrzymywano wprawdzie dość czyste preparaty, ale będące już produktami hydrolizy, tzw. glikozydami wtórnymi, jak np. właśnie digitoksyna. Na początku wieku XX określono sumaryczny wzór strofantydyny (Windaus 1915, W. Jacobs 1925) oraz przyjęto, że zawiera układ czterech pierścieni. Badania prowadzone w trzydziestych latach XX wieku, przede wszystkim w Szwajcarii z użyciem metod chromatograficznych i ekstrakcyjnych wykazały, że glikozydy z zasady występują w postaci skomplikowanych, trudnych do rozdzielenia mieszanin, zaś ich składniki znacznie różnią się właściwościami terapeutycznymi.

Ustalenie budowy aglikonów stało się możliwe dopiero w miarę postępu prac dotyczących struktury steroli. W latach trzydziestych XX wieku, przeprowadzono dehydrogenację glikozydów otrzymując 3-metylocyklopentenofenantren. Równocześnie, w wyniku postępu w dziedzinie metod ekstrakcyjnych i chromatograficznych chemicy szwajcarscy rozdzielili kompleksy zawierające kilkadziesiąt związków, bardzo do siebie podobnych. Czasami różnica ta polegała tylko na innym położeniu grupy OH, przy masie molekularnej około 1000 daltonów. Pierwszym stosunkowo czystym preparatem będącym glikozydem z grupy *Digitalis* była digitoksyna (7.43), która po kwaśnej hydrolizie rozpadała się na część cukrową (złożoną z trzech molekuł cukru digitoksozy) oraz część steroidową. W części steroidowej stwierdzono obecność grup hydroksylowych oraz (na podstawie widma UV) nienasyconego pierścienia laktonowego. Zastosowanie bezwodnych rozpuszczalników pozwoliło stwierdzić, że np. digitoksyna jest produktem enzymatycznej hydrolizy lanatozydu A [40]. Przebadano wiele glikozydów, np. wyodrębniony z afrykańskiej rośliny *Strophanthus Kombé* strofantozyd (7.44) [41].

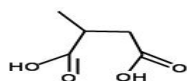


7.43

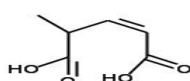


7.44

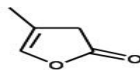
Po wyjaśnieniu budowy szkieletu steroidowego głównym problemem chemii glikozydów nasercowych pozostała sprawa pierścienia laktonowego. Prace Ruzicki i wsp. z roku 1941 [41] opierały się na założeniu, że pierścień występujący w glikozydach naparstnic można wyprowadzić od układu (7.45), zaś pierścień występujący w glikozydach cebuli morskiej od układu (7.46) i mają one odpowiednio budowę (7.47) i (7.48).



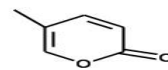
7.45



7.46

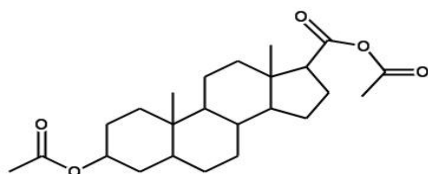


7.47

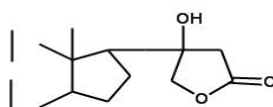


7.48

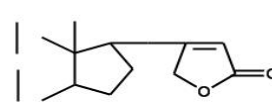
Prowadzone w tym samym czasie, z wykorzystaniem związku modelowego, prace zespołu R. C. Elderfielda [43], oraz wykonana przez zespół Ruzicki [44], synteza związku (7.49), następnie (za pomocą reakcji Reformatskiego) związku (7.50) i poddanie go odwodnieniu pozwoliły stwierdzić, że wiązanie podwójne w głównym produkcie reakcji znajduje się w położeniu przedstawionym przez wzór (7.51), co potwierdziły porównawcze badania widm w ultrafiolecie.



7.49



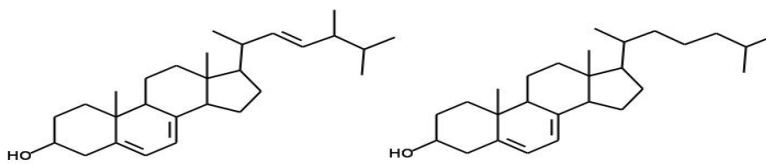
7.50



7.51

Budowę witamin D₂ i D₃ ustalono dopiero wtedy, kiedy wyjaśniono budowę cholesterolu. Nim doszło do ustalenia struktur witamin musiało upłynąć wiele czasu aby ludzkość najpierw odczuła skutki ich braku w rozwijających się organizmach a następnie wykryła źródła tych substancji. Zjawiskiem, które zmusiło naukowców do zajęcia się tymi witaminami był dramatyczny wzrost zachorowań na krzywicę, spowodowany zarówno przez powszechnie obowiązujące obyczaje, jak warunki życia. Przez wieki ideałem urody była blada cera zaś opalenizna i odsłanianie ciała były dowodem pospolitości, czymś niewłaściwym. Miało to mniejsze znaczenie dla zdrowia osób dorosłych i żyjących w dobrych warunkach. Jednak w czasach, kiedy w wyniku rewolucji przemysłowej, przeniesienia się znacznej części ludności do miast, wiele niedożywionych dzieci przebywało w pomieszczeniach zamkniętych, krzywica stała się zjawiskiem masowym. Już wcześniej, na początku XIX wieku pojawiały się sugestie (m. in. J. Śniadeckiego) dotyczące leczniczego wpływu światła słonecznego a w 1912 r. J.R. Raczynski udowodnił, że przyczyną krzywicy jest niedostateczne przyswajanie jonów fosforanowych i wapniowych w tkance kostnej, ale przeciwdziałać temu można przez naświetlanie promieniami słonecznymi. W porównaniu z tym trwającym ponad sto lat okresem, wyodrębnienie witamin i ustalenie wzorów zajęło stosunkowo niewiele czasu. Poszukując substancji, które biorą udział w procesie przyswajania składników tkanki kostnej podawano zwierzętom doświadczalnym trzymanym w zamkniętych pomieszczeniach różne produkty i stwierdzono lecznicze działanie tranu (E. Mellanby, 1919 r.). Dalsze badania wykazały, że również skuteczne w leczeniu krzywicy są związki steroidowe, które uprzednio poddano naświetlaniu lampą wytwarzającą promieniowanie ultrafioletowe. Początkowo podejrzewano, że to cholesterol ulega przemianie w witaminę, której brak powoduje krzywicę. Okazało się jednak, że substancja czynna tworzy się z jakiegoś innego związku występującego obok cholesterolu w drobnych ilościach [1]. Nim związek

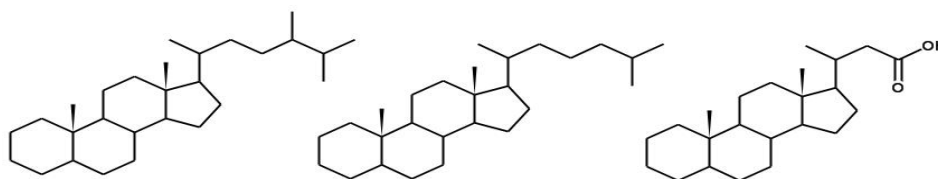
ten zidentyfikowano, lepsze wyniki dał produkt naświetlania ergosterolu. Ergosterol (7.52) wydzielono z wielu mikroorganizmów jeszcze pod koniec XIX wieku, ale ustalenie jego struktury napotykało na trudności. Produkt naświetlania ergosterolu nazwano witaminą D₁ [45], jednak okazał się być mieszaniną, której aktywnym składnikiem była witamina D₂ [46]. Wkrótce po tym witamina D₃ została wytworzona syntetycznie przez Windausa i współpracowników z 7-dehydrocholesterolu (7.53) a także znaleziona w zewnętrznej warstwie skóry ludzi i zwierząt [47] oraz wyodrębniona z wątroby tuńczyka (H. Brockmann w 1936 r.) [48].



7.52

7.53

Tak długo, jak nie udawało się napisać wzorów steroli, nie można było określić struktur witamin D. Wzór ergosterolu ustalono w 1933 r. na podstawie zbadania produktu wysycenia wiązań podwójnych [49]. W ten sposób otrzymano ergostan (7.54), analog otrzymanego z cholesterolu cholestanu (7.55). Energiczne utlenianie ergostanu prowadziło do kwasu (7.56).

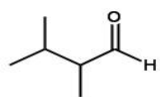


7.54

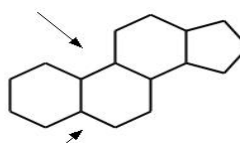
7.55

7.56

Wyniki analizy elementarnej wskazywały, że wzór sumaryczny D₂ jest taki sam, jak ergosterolu. Zarówno z ergosterolu jak z witaminy w wyniku ozonolizy otrzymano metyloizopropylaoacetaldehyd (7.57) a więc posiadały wiązanie podwójne w łańcuchu bocznym (wzór 7.52). W obydwóch związkach też znajdowały się sprzężone układy wiązań podwójnych. Zostało to udowodnione dzięki przeprowadzeniu addycji bezwodnika maleinowego. Początkowo reakcja przyłączenia wodoru pozwalała doliczyć się w D₂ trzech wiązań podwójnych [46]. Potem jednak okazało się, że witamina ma cztery wiązania podwójne [50]. W obydwóch związkach potwierdzono obecność drugorzędowej grupy OH. Istotna różnica między ergosterolem a witaminą D₂ polegała na tym, że z ergosterolu można było wytworzyć węglowodór Dielsa a z witaminy D₂ nie. Windaus przyjął założenie, że dodatkowe wiązanie podwójne tworzy się w efekcie otwarcia jednego spośród pierścieni szkieletu steroidowego. Wątpliwości dotyczyły miejsca rozerwania wiązania, dyskutowano dwie możliwości: między 5 i 10 (strzałka dolna) lub między 9 i 10 (strzałka górna) (28).

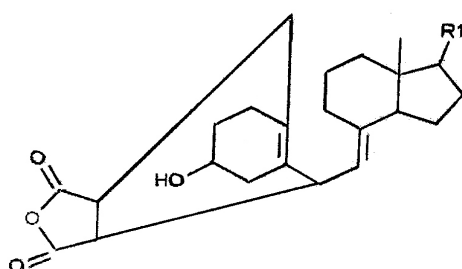


7.57

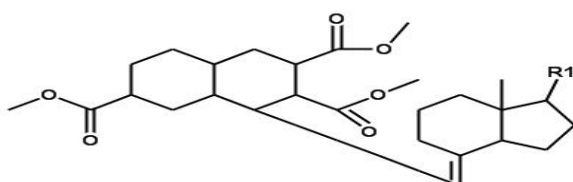


7.58

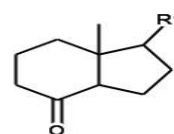
Produkt addycji bezwodnika maleinowego do witaminy D₂ (7.59) poddano estryfikacji diazometanem, następnie częściowemu uwodornieniu (wiązania podwójnego w łańcuchu bocznym) a otrzymany związek (7.60) poddano ozonolizie. Wyodrębniono keton (7.61).



7.59 (R1 = C₉H₁₇)

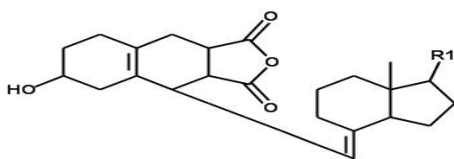


7.60

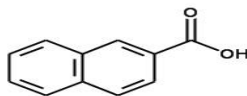


7.61

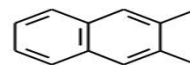
Odwodornienie produktu addycji bezwodnika maleinowego (7.62) przy użyciu palladu pozwalało na uzyskanie związku (7.63) zaś przy użyciu selenu związku (7.64). Ten fakt wskazywał na wcześniejsze przyłączenie bezwodnika maleinowego do układu dienowego obejmującego atomy C6 – C19 [51].



7.62

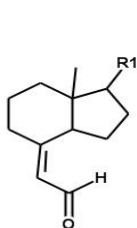


7.63

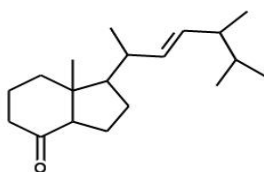


7.64

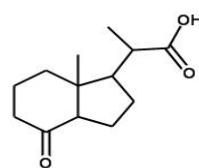
Podobny wniosek wynikał z prac I.M. Heilbrona i jego współpracowników [5]. Utleniając witaminę D₂ otrzymali nienasycony aldehyd. Badając jego pochodną (semikarbazon) stwierdzili, że jedno z dwóch występujących w nim wiązań podwójnych było sprzężone z grupą karbonylową. Z kolei ozonoliza witaminy prowadziła do wytworzenia formaldehydu, pochodzącego z grupy metylenowej przy atomie C10. Również w zespole Windausa badano produkty utlenienia oraz ozonolizy witaminy, wyodrębniono związki (7.65), (7.66), (7.67) a także formaldehyd. Te dane wskazywały na to, że podczas powstawania witaminy następuje rozerwanie pierścienia B.



7.65

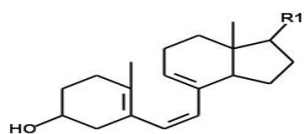


7.66

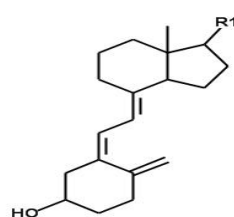


7.67

Znacznie później podczas dokładniejszych badań procesu fotochemicznego potwierdzono, że pierwszy etap syntezy polega na otwarciu pierścienia a wytworzony związek (7.68) izomeryzuje pod wpływem ciepła do witaminy D₂ (7.69) (R1 = C₉H₁₇) [53].



7.68

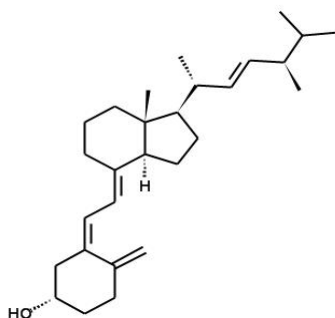


7.69

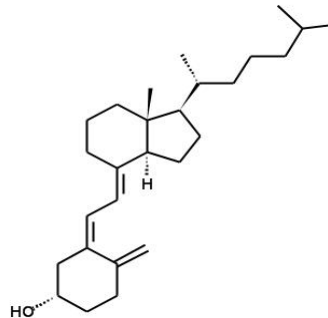
Rentgenograficzne badania 4-jodo-5 nitrobenzoesu witaminy pozwoliły na ustalenie stereochemicznego układu wiązań podwójnych witaminy D₂ (7.70) (D. Crowfoot i wsp., 1957 r.). Ten sam układ ma witamina D₃ (7.71) [54].

Wprawdzie szczegóły naukowego udowodnienia roli witamin D w życiu człowieka nigdy nie dotarły do większości ludzi, to uświadomienie sobie istnienia procesów w których te związki

uczestniczą, miało decydujący wpływ na największy na przestrzeni ostatnich wieków przełom w dziedzinie obyczajów, mody i architektury, na tendencję do uprawiania sportu, odsłaniania ciała i wpuszczania słońca do pomieszczeń.



7.70



7.71

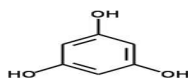
Literatura

1. L.F. Fieser, M. Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corporation, New York 1959.
2. Wislicenus J., Moldenhauer W., Ann. Chem. Pharm., **146**, 175 (1868).
3. Reinitzer F., Monatsh. Chem., **9**, 421 (1888).
4. Obermueller K., Z. physiol., **15**, 37 (1891).
5. Bondzynski St., Ber. dtsh. chem. Ges., **29**, 476 (1896).
6. Diels O., Abderhalden E., Ber. dtsh. chem. Ges., **37**, 3092 (1904).
7. Diels O., Abderhalden E., Ber. dtsh. chem. Ges., **36**, 3177 (1903).
8. Willstaetter R., Mayer E.W., Ber. dtsh. chem. Ges., **41**, 2199 (1908).
9. Windaus A., Ber. dtsh. chem. Ges., **42**, 238 (1909).
10. Windaus A., Uibrig C., Ber. dtsh. chem. Ges., **47**, 2384 (1914).
11. Mauthner J., Monatsh. Chem., **30**, 635 (1909).
12. Windaus A., Uibrig C., Ber. dtsh. chem. Ges., **48**, 857 (1915).
13. Windaus A., Ber. dtsh. chem. Ges., **49**, 1724 (1916).
14. Windaus A., Ber. dtsh. chem. Ges., **42**, 3770 (1909).
15. Strecker A., Ann. Chem. Pharm., **67**, 1 (1848).
16. Windaus A., Neukirchen K., Ber. dtsh. chem. Ges., **52**, 1915 (1919).
17. Windaus A., Hauth A., Ber. dtsh. chem. Ges., **39**, 4378 (1906).
18. Wieland H., Dane E., Scholz E., Z. physiol., **211**, 261 (1932).
19. Windaus A., Resau C., Ber. dtsh. chem. Ges., **46**, 1246 (1913).
20. Blanc H. G., Compt. rend. Ser. C, **144**, 1356 (1907).
21. Windaus A., Ber. dtsh. chem. Ges., **50**, 135 (1917).
22. Windaus A., Dalmer O., Ber. dtsh. chem. Ges., **52**, 162 (1919).
23. Wieland H., Schlichting O., Z. physiol., **120**, 227 (1922).
24. Wieland H., Z. physiol., **108**, 306 (1920).
25. Barbier P., Locquin R., Compt. rend. Ser. C, **156**, 1443 (1913).
26. Wieland H., Schlichting O., Jacobi R., Z. physiol., **161**, 80 (1926).
27. Wieland H., Angew. Chem., **42**, 421 (1929).
28. Windaus A., Z. physiol., **213**, 147 (1932).
29. Wieland H., Z. physiol., **108**, 306 (1920).
30. Bernal J.D., Crowfoot D., J. Chem. Soc., **1935**, 93.
31. Diels O., Gädke W., Ber. dtsh. chem. Ges., **60**, 140 (1927).
32. Rosenheim O., King H., Nature, **130**, 315 (1932).
33. Bergmann E., Bergman J., J. Chem. Soc., **1939**, 1019.
34. Wieland H., Posternak T., Z. physiol., **197**, 17 (1931).
35. Wieland H., Dane E., Z. physiol., **216**, 91 (1933).
36. Hassel O., Nature, **157**, 765 (1946).
37. Barton D.H.R., J. Chem. Soc., **1953**, 1027.

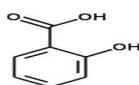
38. Corey E.J., Russey W.E., Ortiz P.R., J. Am. Chem. Soc., **88**, 4750 (1966).
39. Tamelen E.E., Willet J.D., Clayton R.B., Lord K.E., J. Am. Chem. Soc., **88**, 4752 (1966).
40. Stoll A., Kreis W., Helv. Chim. Acta, **18**, 120 (1935).
41. Stoll A., Renz J., Kreis W., Helv. Chim. Acta, **20**, 1484 (1937).
42. Ruzicka L., Plattner Pl.A., Fuerst A., Helv. Chim. Acta, **24**, 716 (1941).
43. Paist W.D., Blout E. R., Uhle F.C., Elderfield R. C., J. Org. Chem., **6**, 273 (1941).
44. Ruzicka L., Plattner Pl.A., Fuerst A., Helv. Chim. Acta, **25**, 79 (1942).
45. Windaus A., Lüttringhaus A., Deppe M., J. Liebigs Ann. Chem., **489**, 252 (1931).
46. Windaus A., Linsert O., Lüttringhaus A., Weidlich G., J. Liebigs Ann. Chem., **492**, 226 (1932).
47. Windaus A., Lettre H., Schenk F., J. Liebigs Ann. Chem., **520**, 98 (1935).
48. Brockmann H., Z. physiol., **241**, 104 (1936)
49. Chuang C. K., J. Liebigs Ann. Chem., **500**, 270 (1933).
50. Lettre H., J. Liebigs Ann. Chem., **511**, 28 (1934).
51. Windaus A., Thiele W., J. Liebigs Ann. Chem., **521**, 160 (1936).
52. Heilbron I.M., Samant K.M., Spring F.S., Nature, **135**, 1072 (1935).
53. Windaus A., Grundmann W., J. Liebigs Ann. Chem., **524**, 295 (1936).
54. Crowfoot D., Dunitz J.D., Nature, **162**, 608 (1948)
55. Kroszczyński W., Morzycka B., Morzycki J.M., Wiadomosci Chemiczne, **56**, 793 (2002).

Luteolina, chryzyna, brazylina

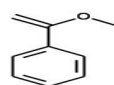
Roślinne barwniki flawonowe, podobnie jak inne związki naturalne, zostały wyodrębnione znacznie wcześniej, niż udało się zbadać ich budowę. Luteolina była stosowana jeszcze w czasach Juliusza Cezara a czysty związek wyodrębnił M. E. Chevreul w 1832 r. Dla chryzyny wyodrębnionej z pączków topoli (*Populus nigra*) J. Piccard w latach 1873-74 ustalił wzór sumaryczny $C_{15}H_{10}O_4$ i stwierdził w niej obecność grup hydroksylowych, zdolnych do wytworzenia pochodnych metylowych. Hydroliza w warunkach zasadowych prowadziła do uzyskania floroglucyny (8.1), kwasu salicylowego (8.2), kwasu benzoowego (8.3) oraz małych ilości acetofenonu (8.4).



8.1



8.2

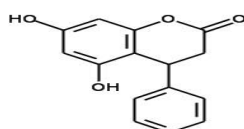


8.3

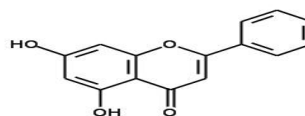


8.4

Piccard nie zdołał jednak określić struktury. Udało się to St. Kostaneckiemu (w 1893 r.), głównie dzięki jego doświadczeniu w zakresie syntezy pochodnych ksantonu. Kostanecki wiedział, że sąsiedztwo grupy karbonylowej utrudnia alkilowanie grupy hydroksylowej. Z obecności acetofenonu w produktach rozkładu wywnioskował, że chryzyna może być otrzymana z kwasu benzoilooctowego oraz floroglucyny. Rozpatrywał dwie możliwości wzoru chryzyny (8.5 i (8.6), bardziej prawdopodobna wydała mu się druga. Przypuszczenie to potwierdził przez syntezę 6 lat później [1]. Synteza polegała na ogrzewaniu eteru floroglucyny (czyli trimetoksybenzenu) z estrem kwasu benzoowego w obecności sodu, następnie na gotowaniu wytworzonego produktu ze stężonym kwasem jodowodorowym, co prowadziło do hydrolizy eteru a w konsekwencji do zamknięcia pierścienia.

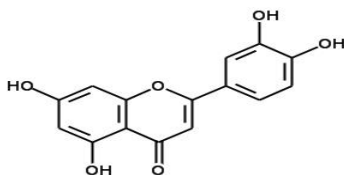


8.5



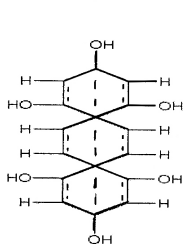
8.6

W analogiczny sposób przeprowadził syntezę luteoliny (8.7), barwnika rezedy barwierskiej *Reseda luteola* [2].

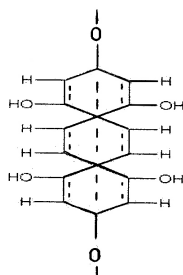


8.7

W 1899 roku Kostanecki zajął się barwnikami drzew, czerwonym z *Caesalpinia brasiliensis* - brazyliną i niebieskim z *Haematoxylum campechianum* – hematoksyliną. Barwniki te były znane już w XVI wieku, stanowiły cenny produkt, tereny z których pochodziła brazylina uzyskały nazwę Brazylii. Zostały wyodrębnione przez Chevreul'a w 1808 r. Propozycje wzoru hematoksyliny (8.8) oraz hemateiny (8.9) opublikowano w 1871 r., autor doniesienia (F. Reim) zreferował, że związek ma słodki smak, jest wrażliwy na środowisko zasadowe, opisał też produkt utleniania – hemateinę. Nitrowania, bromowania ani uwodornienia nie zdołał wykonać [3].

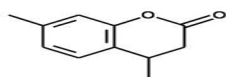


8.8

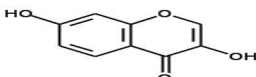


8.9

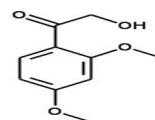
C. Schall w 1894 r. utlenił brazylinę a z produktu utleniania uzyskał pochodne diacetylową i dimetylową. Związki te nie reagowały z odczynnikami na grupę ketonową. Pochodna dimetylowa dawała się dalej utlenić do kwasu p-metoksylsalicylowego. Kostanecki przyjął, że w związkach występuje grupa ketonowa, ale nie reaguje z powodu przeszkód przestrzennych, zaś produkt utleniania ma wzór (8.10) lub (8.11) [4].



8.10

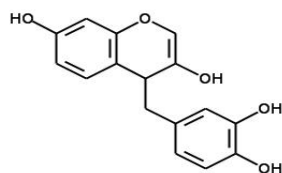


8.11



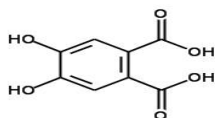
8.12

Dla rozstrzygnięcia wątpliwości związek ogrzewano z alkoholem sodu. Otrzymano dimetylowy eter 2,4-trihydroksyacetonu (8.13) oraz kwas mrówkowy. Na tej podstawie Kostanecki przypisał brazylinie wzór (8.14).

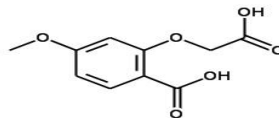


8.14

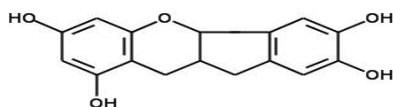
Wkrótce po tym (w r. 1901) W. H. Perkin zakwestionował tę strukturę, ponieważ wytworzone przez niego produkty utleniania (8.15) oraz (8.16) nie pasowały do wzoru Kostaneckiego. Zaproponował wzór tetracykliczny (8.17) lub (8.18) [5].



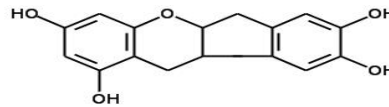
8.15



8.16

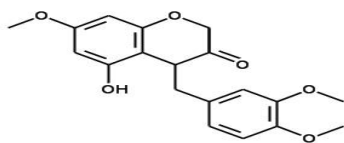


8.17

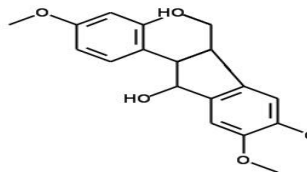


8.18

W kolejnej publikacji Kostanecki napisał, że związek (8.16) można wyprowadzić ze wzoru (8.19) napisanego w postaci tautomerycznej, jednak przyznał częściowo rację Perkinowi, dokonał rewizji struktury brazyliny na (8.20) [6].

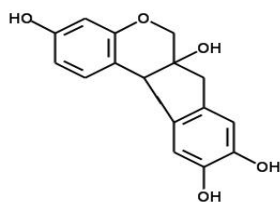


8.19



8.20

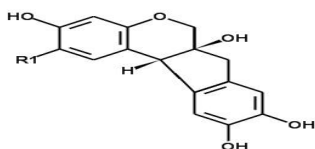
I ten wzór został skorygowany przez A. Wernera i P. Pfeiffera, zmieniono w nim przede wszystkim położenie a co za tym szło rzędowość grupy hydroksylowej a następnie wzór (8.21) potwierdzono przez syntezę pracami Perkina i R. Robinsona [7, 8]. Wkrótce po tym Kostanecki zmarł w pełni sił twórczych (w wieku 50 lat), właśnie kiedy miał otrzymać stanowisko na uniwersytecie w Krakowie [9].



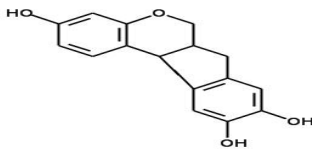
8.21

Konfigurację cis złącza pierścieni w brazylinie (8.22) i hematoksylinie (8.23) udowodniono dopiero w 1965 r. (J. C. Craig) na podstawie badania reakcji eliminacji brazyliny do związku (8.24) przede wszystkim zaś dzięki interpretacji widm NMR [10].

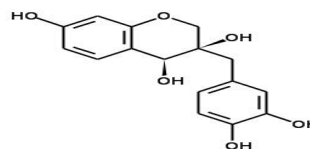
Konfigurację absolutną ustalili 22 lata później zespół japoński otrzymując brazylinę ze związku flawonowego (8.25), którego konfigurację określono metodą Horeau (metoda oparta na pomiarze skręcalności produktów reakcji z mieszaniną racemiczną kwasu 2-fenylomasłowego, wykorzystująca fakt, że szybkość tej reakcji jest różna dla różnych diastereoizomerów) [11].



8.22 R1 = H, 8.23 R1 = OH



8.24



8.25

Literatura

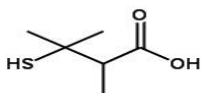
1. Kostanecki St., Ber. dtsh. chem. Ges., **26**, 2901 (1893).
2. Kostanecki St., Tambor J., Różycki A., Ber. dtsh. chem. Ges., **33**, 3410 (1900).
3. Reim F., Ber. dtsh. chem. Ges., **4**, 329 (1871).
4. Feuerstein W., Kostanecki St., Ber. dtsh. chem. Ges., **32**, 1024 (1899).
5. Perkin W. H., J. Chem. Soc., **79**, 1396 (1901).
6. Kostanecki St., V. Lampe., Ber. dtsh. chem. Ges., **35**, 1667 (1902).
7. Werner A., Pfeiffer P., Chem. Zeitschr., **1904**, 421.
8. Perkin W. H., Robinson R., J. Chem. Soc., **91**, 1073 (1907).
9. Tambor J., Ber. dtsh. chem. Ges., **45**, 1683 (1912).
10. Craig J., C., J. Org. Chem., **30**, 1573 (1965).
11. Namikoshi M., Nagata H., Yamada H., Nagai M., Saitoh T., Chem. Pharm. Bull., **35**, 2761 (1987).

Penicylina, kwas mykofenolowy, gryzeofulwina

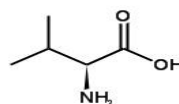
W 1928 r. A. Fleming zaobserwował, że pleśń *Penicillium notatum* ogranicza rozwój bakterii. W latach czterdziestych grupa uczonych do której należeli m. in. H.W. Florey i E.B. Chain wyodrębniła i ustaliła budowę czterech związków nazwanych penicylinami. Okazało się, że są to kwasy karboksylowe, otrzymano ich sole sodowe oraz estry metylowe. W 1945 r. praca tych uczonych została uhonorowana Nagrodą Nobla. Wzory sumaryczne były następujące:

Penicylina I	$C_{14}H_{20}O_4N_2S$
Penicylina II	$C_{16}H_{18}O_4N_2S$
Penicylina III	$C_{16}H_{18}O_5N_2S$
Penicylina IV	$C_{16}H_{26}O_4N_2S$

Związki podlegały hydrolizie pod wpływem kwasów i zasad. Produkt kwaśnej hydrolizy penicylin uzyskano w postaci krystalicznej i nazwano penicylaminą. Związek ten w sposób typowy dla α -aminokwasów reagował z ninhydriną. Analiza elementarna dała wynik $C_5H_{11}O_2NS \cdot HCl$. Po utlenieniu penicylaminy w produkcie stwierdzono obecność grupy aminowej, karboksylowej oraz sulfonowej. Dalsza degradacja potwierdziła obecność rozgałęzionego łańcucha węglowego. Penicyloaminie przypisano wzór 1a. Wzór potwierdzono syntezą. Konfigurację ustalono przeprowadzając związek w znaną pochodną waliny (1b).



9.1



9.2

Innym produktem kwaśnej hydrolizy penicyliny I był aldehyd zawierający 8 atomów węgla. Otrzymano jego 2,4-dinitrofenylohydrazon oraz – jako produkt utlenienia aldehydu – kwas. Brakujący do bilansu atom węgla opuszczał środowisko w postaci ditlenku węgla. Pracujący nad ustaleniem budowy penicylin w USA zespół stwierdził, że z aldehydu tworzącego się podczas kwaśnej hydrolizy penicyliny II można otrzymać kwas fenylooctowy. Zestawienie wyników pracy kilku ośrodków pozwoliło ustalić, że z penicyliny II w warunkach kwaśnej hydrolizy wytwarza się fenyloacetyloaminoacetaldehyd, z penicyliny I – heksenoiloaminoacetaldehyd, z penicyliny III – p-hydroksyfenyloacetyloaminoacetaldehyd, natomiast z penicyliny IV – n-heptoiloaminoacetaldehyd (Wzór ogólny $R_1CONHCH_2CHO$).

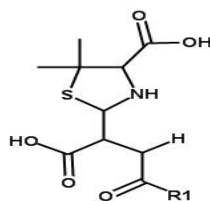
Dla penicyliny I $R_1 = CH_3CH_2CH=CHCH_2$

Dla penicyliny II $R_1 = C_6H_5CH_2$

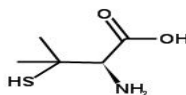
Dla penicyliny III $R_1 = HOC_6H_4CH_2$

Dla penicyliny IV $R_1 = CH_3(CH_2)_5CH_2$

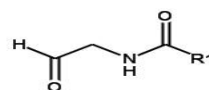
Także rozkład w środowisku zasadowym przy użyciu $HgCl_2$ prowadził do otrzymania aldehydów. Wyszło wniosek, że w penicylinie amina i aldehyd były połączone w pierścieniu tiazolidynowym (9.3). Podczas hydrolizy następowała dekarboksylacja, oprócz penicyloaminy (9.4) powstawał aldehyd (9.5).



9.3

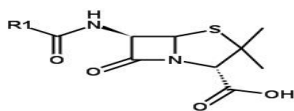


9.4

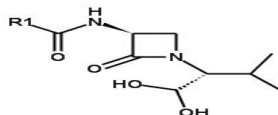


9.5

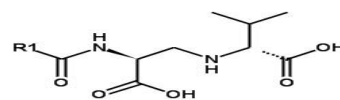
Za taką strukturą przemawiał brak charakteru zasadowego związku oraz fakt, że jednogodzinne ogrzewanie penicyliny (9.6) z niklem Raneya prowadziło do związku (9.7) nadal nie wykazującego charakteru aminy. Ogrzanie go z kwasem lub zasadą dawało dipeptyd zawierający grupę aminową i dwie grupy karboksylowe (9.8).



9.6



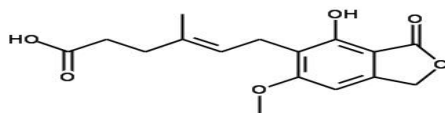
9.7



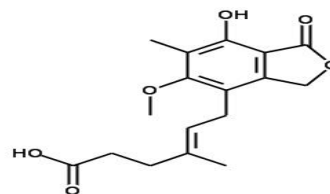
9.8

Ostateczne potwierdzenie wzorów penicylin przyniosło rentgenograficzne badanie kryształów [1]. Badania biosyntezy penicylin prowadzone przy użyciu aminokwasów zawierających ^{14}C , które wprowadzano do pożywki pleśni, wykazały, że walina wbudowuje się w tę część molekuly, z której po hydrolizie powstaje penicyloamina, zaś glicyna i cystyna stanowią materiał do syntezy pierścienia czteroczłonowego [2].

Kwas mykofenolowy jeden z najstarszych znanych antybiotyków, wyodrębniono z hodowli pleśni *Penicillium stoloniferum* w 1913 r., potem też z innych szczepów *Penicillium brevi-compactum*. Ma działanie antybakteryjne i przeciwgrzybicze, jest stosowany w lekach immunosupresyjnych oraz cytostatycznych, zapobiegających odrzuceniu przeszczepów. W latach trzydziestych zbadano reakcje kwasu a w pięćdziesiątych XX w. w tym samym ośrodku na podstawie badania produktów utlenienia przedstawiono dwie propozycje jego budowy (9.9), (9.10).

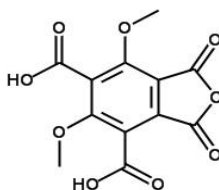


9.9



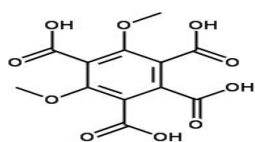
9.10

Propozycje te opierały się na tym, że po utlenieniu metylowego eteru kwasu mykofenolowego nadmanganianem potasu otrzymywano związek, któremu autorzy początkowo przypisali budowę bezwodnika kwasu dimetoksybenzenotetrakarboksylowego, ponieważ taki właśnie produkt (9.11) uzyskali z innego szczepu *Penicillium* – *P. cyclopium*.

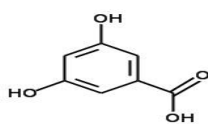


9.11

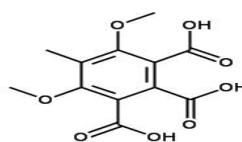
Proponowany układ podstawników wynikał stąd, że ze związków zawartych w *Penicillium cyclopium* autorzy na drodze degradacji otrzymywali przy łagodniejszych warunkach kwas dimetoksymetylobenzenotrikarboksylowy (9.12) a z niego dihydroksymetylobenzoesowy (9.13), przy ostrzejszych dimetoksybenzenotetrakarboksylowy (9.14), następnie z niego dihydroksybenzoesowy (9.15) [3].



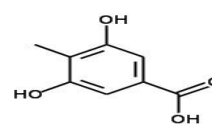
9.12



9.13

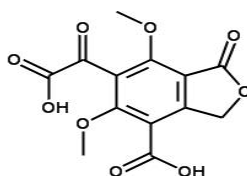


9.14



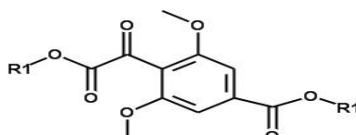
9.15

Dalsze prace prowadzone z kwasem mykofenolowym wykazały, że pomimo wielu podobieństw, związek otrzymywany z tego kwasu nie jest identyczny ze związkiem (9.11). Przede wszystkim temperatura topnienia mieszaniny obydwóch związków była wyraźnie niższa, niż każdego z nich. Dokładne oczyszczenie i wykonanie analizy elementarnej udowodniło, że w przypadku produktu uzyskanego z eteru kwasu mykofenolowego wynik wynosił $C_{13}H_8O_{10}$ zaś dla (9.11) $C_{12}H_8O_9$. Produktowi temu przypisano wzór (9.16).

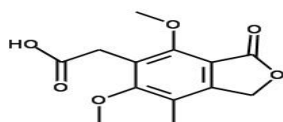


9.16

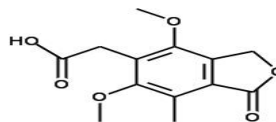
Produkt utleniania nadmanganianem poddano ogrzewaniu z kwasem jodowodorowym oraz czerwonym fosforem w atmosferze gazu obojętnego przy czym następowało wydzielenie dwóch molekuł ditlenku węgla. Na otrzymany po dekarboksylacji związek działano siarczanem dimetylu. Sól sodową produktu utleniania nadmanganianem poddano dalszemu energicznemu utlenieniu nadtlakiem wodoru i uzyskanemu związkowi przypisano wzór (9.17). Otrzymano też jego ester (9.18) i porównano ze związkiem otrzymanym syntetycznie.

9.17 ($R_1 = H$), 9.18 ($R_1 = CH_3$)

Pozostało rozstrzygnąć położenie podstawników tworzących pierścień laktonowy, tzn. czy wzór produktu utleniania metylowego eteru kwasu mykofenolowego nadmanganianem potasu to (9.19) czy (9.20).



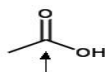
9.19



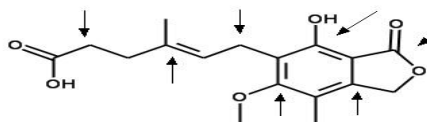
9.20

Autorzy wykorzystali obserwację, że dekarboksylacja następuje stosunkowo łatwo, gdy grupa COOH znajduje się w położeniu orto i para w stosunku do grup OH, natomiast trudniej, gdy znajduje się w położeniach meta do tych grup, co przemawia na korzyść struktury (9.19) [4]. Struktura (9.9) została potwierdzona przez syntezę totalną [5].

Stosunkowo prosta budowa kwasu mykofenolowego zawiera różnorodne elementy budowy, jak np. pierścień aromatyczny, łańcuch alifatyczny i rozmaite grupy funkcyjne. Szereg zespołów próbowało ustalić w jakiej kolejności łączyły się poszczególne fragmenty [6]. Pierwsze informacje przyniosły eksperymenty inkorporacji czyli wbudowywania prostych związków do molekuły kwasu. Dodawano do hodowli pleśni znakowanego kwasu octowego (9.21), w którym jeden z atomów węgla (we wzorach oznaczony strzałką) był izotopem ^{14}C . Po kilku dniach pleśnię poddawano ekstrakcji, wydzielano z nich kwas mykofenolowy (9.22) i mierzono jego radioaktywność. Kiedy ten kwas „pocięto na kawałki” (tzn. wykonano ozonolizę, która rozcina cząsteczkę w miejscach podwójnych wiązań.) okazało się, że zarówno pierścień, jak łańcuch pochodzą od kwasu octowego, przy czym aktywność fragmentu pochodzącego z łańcucha bocznego do aktywności fragmentu cyklicznego wynosiła 2:5.



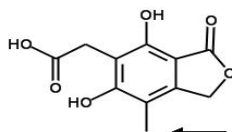
9.21



9.22

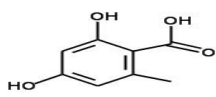
Z doświadczeń tych wynikało, że dla obydwóch części kwasu mykofenolowego kwas octowy jest materiałem wyjściowym, ale tylko w biosyntezie łańcucha prekursorem jest kwas mewalonowy.

Niejasne było jednak pochodzenie dwóch grup metylowych (jednej związanej bezpośrednio z pierścieniem benzenowym, drugiej związanej z nim przez atom tlenu). Wyjaśniono to dodając do hodowli pleśni znakowaną metioninę. Po ozonolizie wyodrębnionego z hodowli kwasu mykofenolowego, znakowane atomy pozostały w części pozbawionej łańcucha alifatycznego, zaś wykonana potem hydroliza grupy eterowej prowadziła do uzyskania znakowanego jodku metylu oraz znakowanego produktu degradacji kwasu mykofenolowego (9.23). (Miejsce atomu ^{14}C wskazuje strzałka)

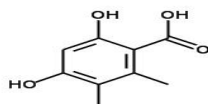


9.23

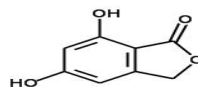
Jednak prace zespołu Bircha nie doprowadziły do pełnego ustalenia prekursorów kwasu mykofenolowego [7]. Żeby określić kolejność reakcji zachodzących w żywych organizmach pleśni, do hodowli wprowadzano związki (9.24-9.31), potencjalne prekursory kwasu mykofenolowego. Okazało się, że tylko niektóre z nich (9.25, (9.28), (9.30), (9.31) są przerabiane na kwas mykofenolowy i mogą być uznane za jego prekursory, po podaniu (9.26) pleśnię produkują z niego, nie kwas mykofenolowy lecz związek (9.32). Ze związku (9.27) i (9.29) pleśnię produkują kwas mykofenolowy ale w ilościach śladowych.



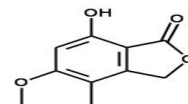
9.24



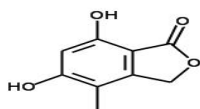
9.25



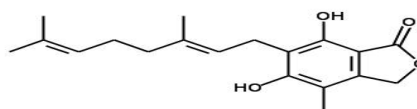
9.26



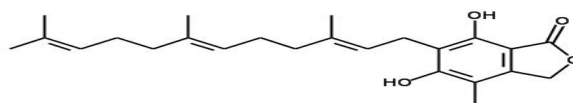
9.27



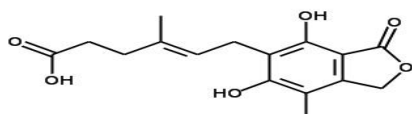
9.28



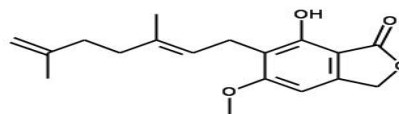
9.29



9.30



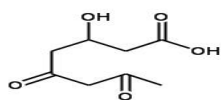
9.31



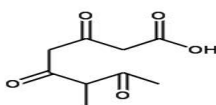
9.32

Na tej podstawie można uznać, że kwas mykofenolowy powstaje w następującej kolejności: najpierw z jednostek kwasu octowego zachodzi wytworzenie molekuły (9.33), potem wprowadzenie do niej grupy metylowej, zamknięcie pierścienia aromatycznego, wbudowanie łańcucha bocznego, wreszcie wytworzenie eteru metylowego.

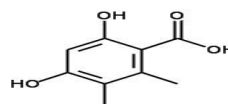
Aby uzyskać potwierdzenie takiego przebiegu syntezy wykonano eksperymenty z tzw. pułapką enzymatyczną. Związku (9.37) nie wyodrębniono nigdy przedtem z hodowli, ponieważ był szybko dalej przez pleśń przerabiany. Do pożywki dodano oprócz znakowanego (9.34), dużą ilość nieznakowanego (9.37). Rozwój hodowli przerwano, nim zawartość kwasu mykofenolowego osiągnęła maksimum. Wtedy z pleśni wyodrębniono także (9.37), wykazujący aktywność. Można to było tłumaczyć wymianą przez błonę komórkową znakowanego związku (9.37) z nieznakowanym i tym, że mikroorganizmy mając do dyspozycji nadmiar surowca, korzystały zarówno ze związku własnej produkcji (znakowanego), jak wprowadzonego z zewnątrz (nieznakowanego). W tej sytuacji część wytworzonego przez nie (9.37) (znakowanego) pozostała niewykorzystana [8].



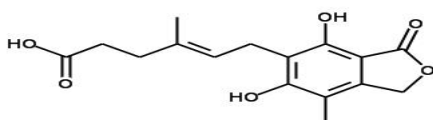
9.33



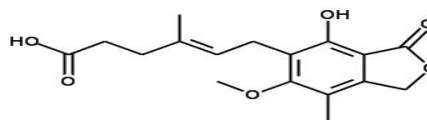
9.34



9.35



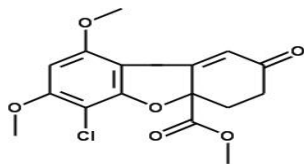
9.36



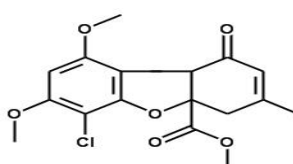
9.37

Przytoczony przykład wskazuje, że dla wyjaśnienia procesu biosyntezy należało zwykle najpierw zaproponować jego przebieg, opracować i przeprowadzić syntezę prekursora (lub prekursorów) zawierającego znakowany atom, wprowadzić go do organizmu, po pewnym czasie wyodrębnić produkt, poddać go degradacji, rozdzielić powstałe produkty, wreszcie ocenić stopień inkorporacji tzn. jaką część znakowanych atomów została wykorzystana (używano do tego celu głównie liczników scyntylacyjnych). Przeważnie jednak w organizmach żywych istnieje więcej, niż jeden sposób biosyntezy danego związku.

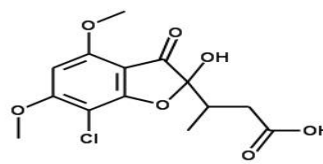
Innym antybiotykiem, którego biosyntezę badał Birch, była gryzeofulwina. Została wyodrębniona z hodowli *Penicillium janczewskii* w 1939 r. Początkowo przypisano jej strukturę (9.38), potem po skorygowaniu (9.39), podstawą do tych przypuszczeń było uzyskanie jako produktu degradacji pochodnej (9.40). Po kilku latach w wyniku serii degradacji ustalono wzór (9.41) [9].



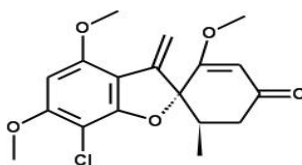
9.38



9.39

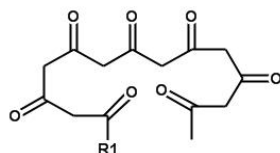


9.40



9.41

Przy badaniu biosyntezy gryzeofulwiny, do pożywki dodano kwasu octowego ze znakowanym atomem węgla w grupie karboksylowej COOH. Przyjęto założenie, że gryzeofulwina powstaje przez cyklizację łańcucha (9.42) (R1 = koenzym A).

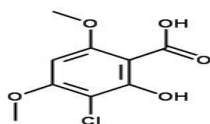


9.42

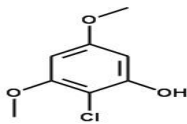
Hydroliza zasadowa gryzeofulwiny doprowadziła do uzyskania dwóch produktów. Stosunek aktywności produktu (9.43) do produktu (9.46) wynosił około 4:3.

Po dekarboksylacji produktu (9.43) stosunek aktywności powstałego związku do aktywności produktu (9.46) – był jak 3:3. Produkt dekarboksylacji (9.44) poddano działaniu niklu Raneya w celu wymiany chloru na wodór a potem hydrolizie kwasowej w celu uwolnienia grupy hydroksylowej. Potem wprowadzono trzy grupy nitrowe.

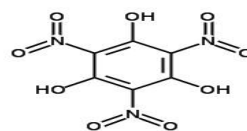
Otrzymany trihydroksytrinitrobenzen (9.45) rozłożył podbrominem baru. Atomy węgla związane z grupami hydroksylowymi utleniły się do dwutlenku węgla i weszły w skład węglanu baru. Atomy węgla związane z azotem – w skład bromopikryny – CBr_3NO_2 . Węglan baru (BaCO_3) wykazywał radioaktywność, bromopikryna tylko ślady. Podobnie potraktowano związek (9.46) otrzymując związek dihydroksytrinitrotoluen (9.47) [10].



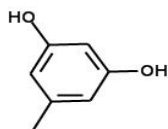
9.43



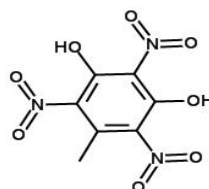
9.44



9.45

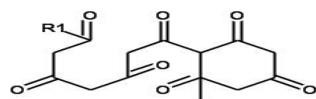


9.46

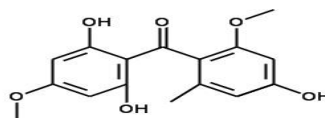


9.47

Z czasem metody degradacji zostały uzupełnione przez metody spektralne, przede wszystkim MS oraz NMR a badacze biosyntezy zastosowali prekursorzy zawierające deuter i tryt. Badanie stałych sprzężenia w produktach biosyntezy pozwoliło wytypować jednostki octanowe w całości wbudowane w szkielet w czasie kondensacji. Na tej podstawie oparto sugestię, że łańcuch przedstawiony jako (9.42) mógł także cyklizować w kształcie przedstawionym niżej (9.48), przy czym w obydwu przypadkach powstaje keton (9.49) [11].



9.48



9.49

Literatura

1. Bentley R., J. Chem. Ed., **81**, 1462 (2004).
2. Arnstein H.R.V., Grant P.T., Biochem. J., **57**, 353 (1954).
3. Birkinshaw J.H., Raistrick H., Ross D.J., Biochem. J., **50**, 610 (1952).
4. Birkinshaw J.H., Raistrick H., Ross D.J., Biochem J., **50**, 630 (1952).
5. Birch A. J., Wright J.J., Austral. J. Chem., **22**, 2635 (1969).
6. Birch A. J., English R. J., Massy-Westropp R. A., W., Smith H., Proc. Chem. Soc., **1957**, 233, 365.
7. Birch A. J., Science, **156**, 202 (1964).
8. Canonica L., Kroszczyński W., Ranzi B. M., Rindone B., Santaniello E., Scolastico C., J. Chem. Soc., Perkin I, **1972**, 2639.
9. Grove J. F., MacMillan J., Mulholland T. P. C., Thoroold Roger M. A., J. Chem. Soc., **1952**, 3949.
10. Birch A. J., Massy-Westropp R. A., Rickards R. W., Smith H., J. Chem. Soc., **1958**, 360.
11. Sato Y., Oda T., Tetrahedron Letters, **44**, 3971 (1976).